

Paula Squarzoni da Silveira

Alterações cerebrais associadas à presença de déficits
cognitivos em idosos: um estudo usando morfometria
voxel-a-voxel por ressonância magnética

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Programa de: Psiquiatria

Orientador: Prof.(a) Dra. Tânia Côrrea de Toledo
Ferraz Alves

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silveira, Paula Squarzoni da

Alterações cerebrais associadas à presença de déficits cognitivos em idosos : um estudo usando morfometria voxel-a-voxel por ressonância magnética / Paula Squarzoni da Silveira. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientadora: Tânia Corrêa de Toledo Ferraz Alves.

Descritores: Prejuízo cognitivo 2.Imagem por ressonância magnética 3.Idoso
4.Demência

USP/FM/DBD-446/10

Aos Meus Pais

Que por muitos momentos trocaram suas vidas pela minha, movidos pelo mais profundo desejo de me ver vencer, que renunciando aos seus sonhos possibilitaram a realização dos meus, tenho o prazer de repartir minha alegria, pois conseguimos juntos essa vitória.

À Amanda

A razão da minha vida dedico a você essa conquista.

AGRADECIMENTOS

A querida Tânia Correa de Toledo Alves, pelas orientações dadas a este trabalho e principalmente pelos momentos que compartilhou dos meus sonhos e os alimentou, incentivando-me a prosseguir nessa luta árdua que é a pesquisa.

Ao Geraldo Busatto Filho pelos ensinamentos dados e por ter proporcionando o meu primeiro contato com a Neuroimagem, confiando no meu potencial.

A Prof.(a) Dra. Márcia Scazufca e o Prof. Dr. Paulo Menezes pela oportunidade concedida a mim em trabalhar no estudo SPAH.

Aos membros da Banca de Qualificação composta pelos Prof. Dr. Cássio Bottino, Dra. Adriana Ayres e Dra. Mariana Flaks agradeço todas as sugestões e orientações dadas.

Ao querido amigo Cláudio Forshaid os meus mais sinceros agradecimentos, se hoje tenho esta tese pronta muito devo a você.

A minha irmã Daniela e meu cunhado Vinicius, que souberam compreender os momentos que me afastei e principalmente pelo apoio que me deram nesses anos.

A Luciana Cristina que nos momentos mais difíceis sempre me acolheu com um sorriso amigo e uma palavra de carinho.

Aos queridos amigos Fabio Duran, Jaqueline Tamashiro-Duran, e Luiz Kobuti, contribuíram de alguma forma para meu êxito, compartilhando meus ideais e incentivando-me a prosseguir,

Ao Ricardo Loyola pelo carinho, amizade e por ter dado a minha vida a maior de todas as alegrias.

As eternas amigas, Ana Carolina, Gabriela Bonciani, Gabriela Lombardi, Juliana Crissie, Maria Carolina e Simone Aloï que sempre estão ao meu lado compartilhando das alegrias e das tristezas, que por momentos “substituíram” minha mãe. Hoje agradeço cada bronca levada. Amo todas vocês.

Ao Aurélio Fernandes, tenha a certeza de que no meu caminho profissional, nas dificuldades que, na certa eu as terei, sempre me lembrarei de você com muito carinho.

A Eliza e Isabel, pela dedicação e por tornar mais fácil toda burocracia da pós-graduação.

Aos idosos pela disponibilidade e contribuição a este trabalho.

A toda equipe de radiologia do INRAD, pela ajuda nos dias de coleta do exame de Ressonância Magnética.

À Capes pelo apoio financiamento concedido.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referencias: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena, 2ª Ed. São Paulo. Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Doença de Alzheimer: caracterização e achados de neuroimagem.....	2
1.2. Demência Vascular Multi infarto: caracterização e achados de neuroimagem	5
1.3. Comprometimento Cognitivo Leve: caracterização e achados de neuroimagem	6
2. OBJETIVO	11
3. HIPOTESES	12
4. METODOLOGIA - DESENHO EXPERIMENTAL.....	13
4.1. Aspectos éticos	13
4.2. Desenho experimental	14
4.3. Amostra.....	14
4.3.1. Seleção dos sujeitos	14
4.3.2. Critérios de Inclusão	18
4.3.3. Critérios de exclusão	18
4.4. Avaliações – Entrevistas e Testes.....	19
4.4.1. Triagem com contato telefônico.....	19
4.4.2. Avaliação cognitiva	19
4.4.2.1. Avaliações realizadas pela equipe epidemiológica.....	19
4.4.2.2. Avaliação cognitiva.....	21

4.4.3. Avaliação clínica	22
4.5. Exame de RM – Aquisição das imagens.....	23
4.5.1. Análise qualitativa das imagens de RM	24
4.6. Processamento das imagens digitais de Ressonância Magnética	25
4.6.1. Análise quantitativa das imagens de RM.....	25
4.6.2. Análise Estatística.....	26
5. RESULTADOS.....	29
5.1. Dados clínicos e demográficos da amostra total (n= 244).....	29
5.2. Presença de Achados Silenciosos nos exames de Ressonância Magnética:.....	30
5.2.1. Lesão da substância cinzenta.....	35
5.2.2. Lesão de Substância branca.....	36
5.3. Análise quantitativa (volumetria baseada em voxel).	37
5.3.1. Correlações lineares entre variáveis cognitivas e volumetria baseada em voxel.....	37
5.3.1.1. Correlações lineares negativas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta em idosos.....	37
5.3.1.2. Correlações lineares positivas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.	39
5.3.1.3. Correlações lineares negativas entre escores memória e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.	41
5.3.1.4. Correlações lineares positivas entre escores memória e distribuição de substância cinzenta em idosos.....	42
5.3.1.5. Correlações lineares negativas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.	44

5.3.1.6. Correlações lineares positivas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.	46
5.3.1.7. Correlações lineares negativas entre escores de fluência verbal e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.	48
5.3.1.8. Correlações lineares positivas entre escores de fluência verbal e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.	50
5.3.2. Comparação entre distribuição do padrão de substância cinzenta de idosos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles em uma amostra de base populacional.	52
5.3.2.1. Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.	52
5.3.2.2. Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios.	54
5.3.3. Comparação entre distribuição do padrão de substância cinzenta de idosos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles em uma amostra de base populacional com escore cognitivo total como variável de interesse.	56
5.3.3.1. Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore cognitivo total como variável de interesse.	56
5.3.3.2. Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore cognitivo total como variável de interesse.	58

5.3.4. Comparação entre distribuição do padrão de substância cinzenta de idosos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles em uma amostra de base populacional com escore de memória como variável de interesse.....	58
5.3.4.1. Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de memória como variável de interesse.....	58
5.3.4.2. Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore de memória como variável de interesse.	60
5.3.5. Comparação entre distribuição do padrão de substância cinzenta de idosos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles em uma amostra de base populacional com escore de atenção como variável de interesse.....	61
5.3.5.1. Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de atenção como variável de interesse.....	61
5.3.5.2. Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore de atenção como variável de interesse.	63
5.3.6. Comparação entre distribuição do padrão de substância cinzenta de idosos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles em uma amostra de base populacional com escore de fluência verbal como variável de interesse.	63

5.3.6.1. Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de fluência verbal variável de interesse.	63
5.3.6.2. Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore de fluência verbal como variável de interesse. ...	65
6. DISCUSSÃO.....	67
6.1. Amostra de base epidemiológica e definição prejuízo cognitivo.	68
6.2. Presença de prejuízo cognitivo e achados silenciosos em exame de neuroimagem.	68
6.3. Presença de prejuízo cognitivo e variáveis clínicas e demográficas.....	70
6.4. Presença de prejuízo cognitivo e achado quantitativos de volumetria cerebral.	70
6.5. Limitações presente estudo.....	72
7. CONCLUSÃO	74
8. ANEXOS	75
8.1. Artigo submetido ao Periódico: Neurobiology of Aging	75
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	102

LISTA DE SIGLAS

AIT - Ataque isquêmico transitório

APOE4 – Alelo 4 da Apolipoproteína E

AVC – Acidente vascular cerebral

CAPESQ – Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

CDR – *Clinical Dementia Rating Scale*

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças Mentais 10ª edição

CSI-D – Instrumento para Rastreamento de Demência na Comunidade (*Community Screening Instrument for Dementia*)

CSF - líquido cefalorraquidiano (*cerebrospinal fluid*)

DA – Demência de Alzheimer

DSM-IV – 4ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana

DVMI – Demência vascular multi-infartos

FCHDR – *Framingham Coronary Heart Disease Risk*

FSC – Fluxo sanguíneo cerebral global

FWE - *Family wise error*

GMS – Estado Mental Geriátrico (*Geriatric Mental State*)

HAM-31 – Escala de Depressão de Hamilton 31 itens

HAS-DDS - *History and Aetiology Schedule Dementia Diagnosis and Subtype*

HSB – Hiperintensidades de substância branca

IC – Insuficiência cardíaca

ICO – Insuficiência coronariana

INRAD – Instituto de Radiologia do HC-FMUSP

MADRS - Escala de Depressão de Montgomery and Asberg

MMSE – *Mini-mental state examination*

PET – Tomografia por emissão de Pósitrons (*positron emission tomography*)

RM – Ressonância Magnética

ROI – Regiões de interesse (*regions of interest*)

RUDAS – The Rowland Universal Dementia Assessment Scale

SB – Substância branca

SC – Substância cinzenta

SI - Lesão Silenciosa

SNC – Sistema nervoso central

SPAH – The São Paulo Ageing & Health Study

SPECT – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (*single photon emission computerized tomography*)

SPGR – Spoiled Gradient Recalled Acquisition

SPM – Statistical Parametric Mapping (*Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK*)

CCL – Comprometimento Cognitivo Leve

VBM – Volumetria baseada em *voxel* (*Voxel Based Morphometry*)

SKT – The Short Cognitive Performance Test

TCE - Traumatismo cranioncefálico

TU - tumor

WASI - *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas e demográficas da amostra total.....	30
Tabela 2: Dados clínicos e demográficos da amostra com e sem lesão silenciosa na RM.....	31
Tabela 3: Presença de lesão de substância branca e substância cinzenta na amostra total.	33
Tabela 4: Características da amostra por número de lesão silenciosa e número de localização	34
Tabela 5: Dados clínicos e demográficos da amostra com e sem lesão SC silenciosa na RM.....	35
Tabela 6: Dados clínicos e demográficos da amostra com e sem lesão SB silenciosa na RM.....	36
Tabela 7: Correlações lineares negativas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta.	37
Tabela 8: Correlações lineares positivas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta.	39
Tabela 9: Correlações lineares negativas entre escores memória e distribuição de substância cinzenta.	41
Tabela 10: Correlações lineares positivas entre escores de memória e distribuição de substância cinzenta em idosos.	43
Tabela 11: Correlações lineares negativas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em idosos.	44
Tabela 12: Correlações lineares positivas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em idosos.	46

Tabela 13: Correlações lineares negativas entre escores de fluência verbais e distribuição de substância cinzenta em idosos.	48
Tabela 14: Correlações lineares positivas entre escores de fluência verbal e distribuição de substância cinzenta em idosos.	50
Tabela 15: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.	52
Tabela 16: Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.	54
Tabela 17: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore cognitivo total como variável de interesse.	56
Tabela 18: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de memória como variável de interesse.	59
Tabela 19: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de atenção como variável de interesse.	61
Tabela 20: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de fluência verbal como variável de interesse.	64
Tabela 21: Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore de fluência verbal como variável de interesse.	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Correlações lineares negativas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta.....	38
Figura 2: Correlações lineares positivas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta.....	40
Figura 3: Correlações lineares negativas entre escores memória e distribuição de substância cinzenta.....	42
Figura 4: Correlações lineares positivas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta.....	43
Figura 5: Correlações lineares negativas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta	45
Figura 6: Correlações lineares positivas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em idosos.....	47
Figura 7: Correlações lineares negativas entre escores de fluência verbais e distribuição de substância cinzenta.....	49
Figura 8: Correlações lineares positivas entre escores de fluência verbal e distribuição de substância cinzenta.....	51
Figura 9: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.....	53
Figura 10: Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.....	55
Figura 11: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore cognitivo total como variável de interesse.....	57

Figura 12: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de memória como variável de interesse.....	59
Figura 13: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de atenção como variável de interesse.....	62
Figura 14: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de fluência verbal como variável de interesse.....	64
Figura 15: Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore de fluência verbal como variável de interesse.....	66

RESUMO

SQUARZONI, P. Alterações cerebrais associadas à presença de déficits cognitivos em idosos: um estudo usando morfometria *voxel-a-voxel* por ressonância magnética. **São Paulo. Tese (Mestrado). Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.**

Introdução: Em estudos de ressonância magnética (RM) estrutural e tomografia por emissão de pósitrons (positron emission tomography; PET), métodos de análise *voxel-a-voxel* permitem comparações entre grupos do volume de substância cinzenta ou do metabolismo de glicose de forma automatizada, em todo o cérebro. Em estudos com portadores de transtornos cognitivos como a Demência de Alzheimer (DA) comparados a controles saudáveis, tais métodos mostram alterações não só em regiões cerebrais classicamente envolvidas na DA (como hipocampo), mas também em áreas não investigadas anteriormente. Mesmo na ausência de demência, sujeitos idosos apresentam freqüentemente alterações cognitivas, sobretudo em associação com fatores de risco cardiovascular, tais como hipertensão arterial sistêmica. *Metodologia:* Foi realizado numa amostra de 265 idosos na faixa etária entre 66 e 75 anos exames de RM. A amostra foi dividida em dois grupos, o primeiro com perda cognitiva compatível com diagnóstico prejuízo cognitivo (caracterizado pelo desempenho de 1.5 desvio padrão abaixo da média do grupo) e o segundo grupo sem perda cognitiva. A presença de alterações cerebrais associadas à presença de déficit cognitivos entre os grupos foi investigada utilizando uma metodologia automatizada de avaliação *voxel-a-voxel* através do SPM. *Resultados:* Identificamos 5 sujeitos com prejuízo cognitivo numa amostra

populacional de 244 indivíduos. A presença de prejuízo cognitivo foi associada à presença de lesão silenciosa ($p=0,001$), idade ($p=0,002$), e a presença de diabetes ($p=0,026$). Prejuízos no desempenho cognitivo total foram associados à redução de SC envolvendo o hipocampo e giro parahipocampal à direita ($p=0,049$ e $p=0,036$, respectivamente). Prejuízos no desempenho em tarefas de memória foram associados à redução de SC envolvendo regiões de hipocampo, giro parahipocampal e amígdala à esquerda ($p=0,026$, $p=0,031$, e $p=0,007$, respectivamente). Prejuízos em tarefas de atenção foram associados à redução de SC envolvendo hipocampo e giro parahipocampal à esquerda ($p=0,019$ e $p=0,013$, respectivamente). Finalmente, prejuízos no desempenho cognitivo em tarefas fluência verbal foram associados à redução de SC envolvendo córtex temporal medial à direita ($p=0,041$). *Conclusão:* A presença de prejuízo cognitivo foi observada numa pequena porcentagem da população geral quando avaliada através da comparação com o desempenho no próprio grupo. Estudo de volumetria cerebral, após exclusão dos sujeitos com lesão silenciosa, observou que o desempenho cognitivo de idosos da comunidade apresentou relação direta com o volume cerebral de regiões límbicas, importantes para a cognição e memória.

Descritores: Prejuízo cognitivo, Imagem por ressonância magnética, Idoso, Demência

ABSTRACT

SQUARZONI, P. Brain abnormalities associated with the presence of cognitive impairment in elderly: an MRI study using voxel-based morphometry. **São Paulo. Tese (Mestrado). Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.**

Introduction: In studies with structural magnetic resonance imagery (MRI) and positron emission tomography (PET), methods of analysis voxel-by-voxel allow comparisons among groups of gray matter volume or glucose metabolisms in an automatized fashion all around the brain. In studies with cognitive disorder carriers, such as Alzheimer's Disease (AD) compared to healthy controls, such methods show alterations not only in the brain regions classically involved in AD (such as hippocampus), but also in areas not previously investigated. Even in the absence of dementia, elderly people often present cognitive changes, mainly in association with cardiovascular risk factors, such as systemic arterial hypertension. **Methodology:** We performed MRI in a sample of 265 elderly people in the age range between 66 to 75 years old. The sample was divided in two groups: the first one with cognitive loss compatible to cognitive impairment diagnosis (characterized by the performance of 1.5 standard deviation below the group average) and the second group without cognitive loss. The presence of brain alterations associated to the presence of cognitive deficits between the groups was investigated using an automatized methodology of voxel-to-voxel evaluation through statistical parametric mapping (SPM). **Results:** It was identified 5 subjects with cognitive impairment in a population sample of 244 individuals. The presence of cognitive impairment was associated to the presence of silent lesion ($p=0.001$), age ($p=0.002$), and the presence of

diabetes ($p=0.026$). Impairments in the overall cognitive performance were associated to the reduction of the gray matter (GM) involving the hippocampus and parahippocampal gyrus to the right ($p=0.049$ and $p=0.036$, respectively). Impairments in the performance of memory tasks were associated to the reduction of GM involving the hippocampus, parahippocampal gyrus and amygdala regions to the left ($p=0.026$, $p=0.031$, and $p=0.007$, respectively). Impairments in attention tasks were associated to the reduction of GM involving the hippocampus and the parahippocampal gyrus to the left ($p=0.019$ and $p=0.013$, respectively). Finally, impairments in the cognitive performance of verbal fluency tasks were associated to the reduction of GM involving the medial temporal cortex to the right ($p=0.041$). *Conclusion:* The presence of cognitive impairment was observed in a small percentage of the general population when evaluated through the comparison of the performance in the group itself. The study of brain morphometry after the exclusion of subjects with silent lesion observed that the cognitive performance of the elderly people from the community presented direct relationship with the brain volume of the limbic regions, important for the cognition and memory.

Descriptors: cognitive decline, magnetic resonance imaging, elderly, dementia.

1. INTRODUÇÃO

Com a maior longevidade e aumento do número de idosos, a demência pode vir a ser o maior desafio de saúde pública do século XXI. Nos idosos as queixas de memória são comuns, vistas como própria do envelhecimento, e acometem 10% da população após 65 anos (IBGE 2001). Porém, quando a perda de memória e outras funções cognitivas são acentuadas, interfere nas atividades pessoais, sociais e de trabalho, deve-se considerar o diagnóstico de demência. A demência gera uma piora de qualidade de vida dos idosos e familiares, dependência, e um enorme gasto social. As formas mais comuns e freqüentes são: a doença de Alzheimer (DA) e a demência multi-infartos (DMI) (Silva 2005).

A aplicação de técnicas de neuroimagem possibilita investigar as alterações cerebrais *in vivo* associadas a condições clínicas que cursam com perdas cognitivas. Os transtornos cognitivos mais estudados com neuroimagem são as síndromes demenciais (Allen, 2005; Grieve, 2005; Benedetti, 2006). A ressonância magnética (RM) estrutural permite a avaliação quantitativa do volume das estruturas cerebrais. A volumetria baseada em voxel (*Voxel Based Morphometry* [VBM]) (Ashburner, 2000) é um método automatizado para comparar diferenças estatisticamente significativas entre grupos em todo o volume cerebral, com aplicação em amostras maiores de sujeitos, sem a necessidade de seleção de regiões de interesse (*regions of interest*; ROI). Um dos programas mais difundidos é o *Statistical Parametric Mapping* (SPM; Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK). As imagens de RM são segmentadas em substância cinzenta (SC), branca (SB) e líquido cefalorraquidiano (“*cerebrospinal fluid*” [CSF]), suavizadas normalizadas

para espaço estereotáxico, e comparadas estatisticamente para detecção de regiões com diferenças significativas (Ashburner, 2000).

Além de dados de neuroimagem, a avaliação dos quadros de demência envolve, comumente, a investigação da magnitude e natureza dos déficits cognitivos através de baterias neuropsicológicas. A realização deste tipo de investigação no Brasil tem sido dificultada, visto que a maioria dos estudos utilizou testes padronizados para os Estados Unidos e/ou Europa (Sczufca, 2002). Num esforço para superar tal limitação, o “Grupo de Pesquisa em Demência 10/66” desenvolveu baterias transculturais para o diagnóstico de demência (Prince, 2003). Nesta direção, a Profa. Dra. Márcia Sczufca e o Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes avaliaram 2885 sujeitos idosos de uma comunidade de baixa renda em São Paulo (Sczufca, 2002) e verificaram a prevalência de demência em 5,1% (Sczufca, 2008). Bottino e cols (2008) estimaram a prevalência de demência em 6,8% de idosos acima de 60 anos (n=1.563) da comunidade e com baixa escolaridade (Bottino, 2008).

1.1. Doença de Alzheimer: caracterização e achados de neuroimagem

A DA é a forma de demência mais freqüente, respondendo por cerca de 50% dos casos. A prevalência aumenta com a idade, ocorrendo em 3% dos idosos com 65 anos e aproximadamente em até 25% aos 85 anos (Almeida, 2006). Diversos fatores de risco são descritos para o desenvolvimento da DA, entre os quais: sexo feminino, parente de primeiro grau com DA, história de lesão craniana, acidente vascular cerebral (AVC), e fibrilação atrial (Gallucci, 2005). A fisiopatologia da DA não foi completamente esclarecida, e se

relaciona a um provável componente genético no desenvolvimento da doença, bem como a associação com alterações vasculares que levariam as alterações da morfologia, fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e metabolismo. As alterações características da DA são a presença de emaranhados neurofibrilares e depósitos beta-amilóides (Almeida, 2006).

Evidências clínicas, farmacológicas e de estudos *post mortem* indicam uma sobreposição entre apresentação clínica e alterações fisiopatológicas dos quadros demenciais vasculares e na DA (de la Torre 2004; Stampfer 2006). A presença de alterações vasculares pode ser observada em até 80% dos casos de demência de forma geral (Lacarta Vicioso, 1990). Vale ressaltar que o alelo epsilon4 do gene que codifica a apolipoproteína E (APOE4) é associado à presença de demência, depressão de início tardio e doenças cardiovasculares. (Heininger 2000; Smelt, 2004). Assim sendo, é possível que mecanismos vasculares possam ser críticos na fisiopatologia da DA (de la Torre 2006; Hayden, 2006)

Recentemente, o emprego de métodos automatizados de análise voxel-a-voxel em estudos de neuroimagem permitiu a identificação de alterações estruturais e funcionais em regiões do cíngulo posterior e pré-cúneo já nos estágios iniciais da DA (Johnson, 2005; Carne, 2006). Alterações estruturais e funcionais também foram identificadas nas mesmas regiões do cíngulo posterior e pré-cúneo em amostras de sujeitos com comprometimento cognitivo leve (CCL) (Murphy, 1996) e portadores de APOE4 (Chung, 2005; Cowell, 2007), ambos os fatores preditivos de evolução para demência (Kimura, 2002).

Em concordância com a topografia das alterações neuropatológicas degenerativas na DA, que se iniciam de forma localizada no hipocampo e em

outras áreas temporais mediais, estudos de RM estrutural detectam a presença de diminuições volumétricas proeminentes desta região cerebral em pacientes com DA vivos, já nos estágios iniciais da doença (Cabeza, 2000). Em estágios mais avançados da DA, achados de atrofia cortical são identificáveis também em áreas neocorticais, sobretudo nos lobos temporal, parietal e frontal (Zakzanis, 2003). Já na DVMI, achados de atrofia hipocampal também têm sido identificados em avaliações de RM estrutural, além dos padrões mais característicos de micro-infartos corticais de localização circunscrita ou difusa (Vermeer, 2003). Além disso, são observados com freqüência em quadros de demências vasculares sinais de hiperintensidades de substância branca (HSB) em imagens T2 ou FLAIR (Bradac, 1986), ainda que tais achados possam surgir também em associação com o envelhecimento saudável ou com o diagnóstico de DA (Zakzanis, 2003). Já no campo dos estudos de neuroimagem funcional, diversos estudos utilizando tomografia por emissão de pósitrons (positron emission tomography; PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (single photon emission computerized tomography; SPECT) têm demonstrado um padrão típico de hipofuncionamento cortical de repouso em pacientes portadores de DA, afetando particularmente áreas temporais e parietais. (Matsuda, 2002) Este padrão de hipometabolismo está diretamente relacionado à intensidade dos déficits de memória e atenção nestes pacientes (Matsuda, 2002), e difere dos sinais de hipoatividade multifocais, de localização variada, que podem surgir em quadros de DVMI (Yoshikawa, 2003).

1.2. Demência Vascular Multi infarto: caracterização e achados de neuroimagem

Já a DVMI é a segunda causa de demência entre os idosos, responsável por 10% a 20% dos casos (Almeida, 2006). No caso da DVMI, observa-se nos exames de imagem a presença de doença cerebrovascular, caracterizada por AVC (sintomáticos ou silenciosos), hiperintensidade de substância branca (HSB), ou lacunas (Almeida, 2006). É freqüente em pessoas entre os 60 e 70 anos de idade, mais comum em homens, principalmente aqueles com hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, fibrilação atrial preexistente ou outros fatores de risco cardiovascular (Almeida, 2006). Muitos dos fatores de risco para DVMI e da DA se sobrepõem, tais como: hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, tabagismo e doença cardíaca, da mesma forma que a presença de AVC leva a uma aceleração do desenvolvimento da DA (Almeida, 2006). A DVMI é caracterizada pelas mesmas deficiências cognitivas, porém, geralmente, com um início abrupto e curso deteriorante (Almeida, 2006).

Alguns autores enfatizaram a redução crônica do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) global (Kochunov, 2005) como desencadeante do declínio cognitivo na IC (Guttmann, 1998). Num estudo realizado pelo nosso grupo com financiamento FAPESP, Alves e cols. (2005) observaram achados regionais de redução de FSC na IC envolvendo o pré-cúneo e cúneo bilateralmente e o neocórtex temporo-parietal direito e o cíngulo posterior em sujeitos com diminuição global do FSC causada por insuficiência cardíaca de grau moderado (Alves, 2005). Os mecanismos fisiopatológicos comuns para a DA e aterosclerose, tais como alterações inflamatórias e geração de radicais livres,

também sugerem uma possível associação causal (Friston, 1996). Adicionalmente, a presença de estreitamento do território carotídeo-basilar pela aterosclerose poderia levar a uma redução do suprimento cerebral de oxigênio e nutrientes, facilitando a deterioração cognitiva nos pacientes com doenças cardiovasculares (De Carli, 2007).

1.3. Comprometimento Cognitivo Leve: caracterização e achados de neuroimagem

O CCL refere-se ao indivíduo idoso que apresenta um comprometimento cognitivo superior ao esperado na sua faixa etária, mas que não seja suficiente para diagnosticar um quadro demencial (Petersen, 2008). A progressão do CCL no mundo está entre 6 e 25% ao ano (Petersen, 2009) e no Brasil de 10 a 12% quando comparados a indivíduos saudáveis (Sczufca, 2009)

Petersen e cols. (2001) dividem os subtipos de CCL em: amnésico, não amnésico e múltiplas funções, dependendo da função comprometida (Petersen, 2001). Os critérios de Petersen e cols. (2001) para CCL amnésico englobam a presença de queixa subjetiva de memória (preferivelmente confirmada por um informante); déficit de memória indicado por testes (1,5 desvio padrão abaixo da média para a idade); associado à preservação das funções cognitivas gerais e atividades funcionais e sócio-ocupacionais (Petersen, 2001; Petersen, 2008). Assim sendo, o conceito de CCL amnésico englobaria indivíduos na qual sua condição clínica está entre o envelhecimento normal e a demência implicando num substrato patológico (Petersen 2003).

Segundo a Classificação Internacional de Doenças Mentais 10ª edição (CID-10) o CCL é caracterizado como uma alteração da memória, dificuldades de aprendizado e redução da capacidade de concentrar-se numa tarefa além de breves períodos, sendo que nenhum desses sintomas é de tal gravidade que possa conduzir ao diagnóstico quer de demência ou delirium. Esse diagnóstico deverá ser feito apenas quando houver uma associação sem transtorno físico especificado e não deverá ser feito caso haja presença de qualquer transtorno mental ou de comportamento classificados em F00 – F03 (CID-10 2000).

Diversos instrumentos podem ser usados para a avaliação neuropsicológica do CCL e investigam, de forma geral, a atenção; concentração; memória (imediate e tardia); linguagem (vocabulário e influência); tarefas perceptivas; tarefas construtivas; raciocínio e abstração; planejamento; vocabulário; inteligência global; fluência verbal fonológica e semântica (Brooks, 2007).

No entanto, à semelhança do que ocorre com as demências, a maioria dos estudos desenvolvidos no Brasil utilizam instrumentos padronizados para a população americana ou europeia, não validados transculturalmente (Sczufca, 2002). Esses instrumentos geralmente requerem um bom nível educacional, e podem ser inadequados se a população idosa estudada apresentar pouca ou nenhuma escolaridade; nessas situações, poder-se-ia superestimar a prevalência de CCL e demência na população, pois seriam incluídos como casos de CCL e demência, além de idosos com declínio cognitivo real, idosos com pouca ou nenhuma escolaridade sem declínio cognitivo. (Sczufca, 2002)

Quando acompanhados longitudinalmente, os pacientes com CCL podem evoluir para demência (de forma mais acelerada que a população normal) ou permanecer estáveis ao longo dos anos (Petersen, 1999; Petersen 2003). O subtipo amnésico é o que apresenta maior taxa de conversão para DA no seguimento (Petersen, 2008). Dos pacientes que apresentam perda isolada de memória (CCL amnésico), metade deles evolui para a demência em quatro anos de seguimento (Bowen, 1997).

A variabilidade da evolução clínica, bem como dos achados nos estudos de neuroimagem no CCL pode ser relacionada a variações nos critérios de definição de CCL utilizado pelos diferentes grupos. Em diversos estudos, os critérios de inclusão para definir os sujeitos com CCL foram avaliados de modo transversal (Bozzali, 2006; Hietanen, 2006), ou em amostras relativamente pequenas (Chetelat, 2005; Hietanen, 2006). Com a finalidade de avançar neste aspecto, Marquis e cols. (2002) estudaram prospectivamente 108 sujeitos da comunidade geral sem déficits cognitivos por seis anos, e verificaram que o declínio da memória e a presença de alteração da RM na região hipocampal foram fatores de risco para desenvolvimento da DA (Marquis, 2002). Entretanto os autores aplicaram a técnica de região de interesse ("*region of interest*" [ROI]) na qual se desenha manualmente em todos os cortes das imagens de RM uma área determinada *a priori* (Marquis, 2002).

A aplicação de metodologia baseada em voxel nos estudos de neuroimagem estrutural e funcional tem permitido identificar alterações volumétricas e funcionais em outras regiões além do hipocampo (Marquis, 2002), sendo estas regiões muito semelhantes às observadas nos sujeitos com DA inicial, implicando o cíngulo posterior e o pré-cúneo (Hamalainen, 2007)

também em amostras de pacientes com CCL na comparação com voluntários normais (Fellgiebel, 2004).

Hamalainen e cols. (2006) compararam o volume de SC do hipocampo de 14 sujeitos com CCL, 15 sujeitos com DA e 21 sujeitos saudáveis através de RM estrutural e observaram que os sujeitos com CCL em comparação aos voluntários normais apresentaram redução de SC localizada no hipocampo esquerdo. (Hietanen, 2006). Outras áreas cerebrais, além do hipocampo, também vêm sendo implicadas nos quadros de CCL, particularmente naqueles que convertem para demência (Chetelat, 2005; Cuingnet, 2010; Morbelli, 2010; Risacher, 2010). Bozzali e cols. (2006) avaliaram as diferenças nos padrões de perda de SC regionais em sujeitos com CCL e risco para conversão para DA através de VBM. Os autores estudaram em dois momentos uma amostra de 22 sujeitos com CCL, 22 sujeitos com DA provável e 20 sujeitos normais. No seguimento de dois anos os sujeitos com CCL foram re-classificados nos que converteram para DA e nos que não converteram para DA. Na comparação entre pacientes com CCL que converteram para DA com os que não converteram, os autores observaram redução de SC mais acentuada localizada nos córtex temporal, frontal, e parietal e na insula (Bozzali, 2006). Já o estudo de Chetelat e cols. (2005) comparou sujeitos com CCL que converteram e não converteram para DA num seguimento de 18 meses, e observaram que as áreas de maior redução de SC dos sujeitos com CCL que converteram para DA foram as do hipocampo e giro parahipocampal, giro lingual e fusiforme; além disso, após 18 meses, apesar de tanto os pacientes que converteram como os que não converteram para DA apresentarem perda de SC no córtex temporal, giro parahipocampal, córtex orbito-frontal e parietal inferior, essa perda foi mais

intensa nos sujeitos que converteram para DA, particularmente na região hipocampal inferior e giro temporal medial, cíngulo posterior e pré-cúneo (Chetelat, 2005). Já Hämäläinen e cols. (2007) investigaram 56 sujeitos com CCL e 22 controles num seguimento médio de 37 meses através de RM, com a finalidade de avaliar as alterações cerebrais preditivas de conversão para DA. Os autores observaram que os sujeitos com CCL que converteram para DA apresentavam significativamente maior redução de SC no córtex temporo-parietal e cíngulo posterior esquerdo e pré-cúneo bilateralmente (Hamalainen, 2007).

Diversos autores entendem que essas alterações cerebrais poderiam representar fator de risco para evolução para demência (Jack, 2000; Marquis, 2002; Hietanen, 2006). Em uma recente revisão sistemática e de meta-análise de estudos com VBM sobre preditores neuroestrutural da DA, Ferreira e cols. (2009), identificaram que indivíduos com atrofia no lobo temporal medial esquerdo, principalmente nas regiões do hipocampo e giro parahipocampal podem mais tarde converter para DA (Ferreira, 2009; Kobuti, 2009). Já Schroeter e cols. (2009) observaram regiões distintas das anteriores, envolvendo o lobo parietal inferior esquerdo e pré-cúneo nas imagens iniciais de RM associada a dados de neuroimagem funcional (PET e SPECT) diferenciavam os sujeitos que converteram para DA dos que permaneceram estáveis (Schroeter, 2009). Desta forma, um maior conhecimento dos substratos neuroanatômicos associados ao declínio cognitivo em idosos pode auxiliar no estabelecimento de um diagnóstico mais precoce da DA, bem como auxiliar no possível desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

2. OBJETIVO

Este projeto tem como objetivo caracterizar, usando métodos de análise voxel-a-voxel, as alterações do volume regional de substância cinzenta (com RM) associadas à presença de prejuízo cognitivo numa amostra de base populacional de indivíduos acima dos 65 anos de idade, sem demência recrutada na região oeste da cidade de São Paulo.

Objetivos específicos:

1 - Investigar se sujeitos com declínio cognitivo apresentam redução volumétrica avaliada por RM em comparação a voluntários normais.

2 – Investigar quais as regiões cerebrais que estariam envolvidas na presença de déficits cognitivos em idosos.

3. HIPOTHESES

As hipóteses do presente projeto foram investigar se:

1 – Os sujeitos com declínio cognitivo apresentariam diminuições volumétricas de substância cinzenta quando comparados a indivíduos sem prejuízo cognitivo;

2 – A intensidade destas alterações de SC seria diretamente proporcional à gravidade dos déficits cognitivos apresentados por estes sujeitos;

3 – O padrão de localização regional das alterações cerebrais associadas à presença de prejuízo cognitivo seria semelhante aos identificados na DA em estágios iniciais, afetando preferencialmente hipocampo, giro parahipocampal, amígdala, pré-cúneo, cúneo, cíngulo posterior e córtices temporal, parietal e occipital.

4. METODOLOGIA - DESENHO EXPERIMENTAL

4.1. Aspectos éticos

Este projeto constituiu de um subprojeto do estudo “Alterações cerebrais associadas a fatores de risco cardiovascular: um estudo de base populacional usando morfometria voxel-a-voxel por ressonância magnética e medidas de metabolismo de glicose por tomografia por emissão de pósitrons” coordenado Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho e Profa. Tânia Correa de Toledo Ferraz Alves (CAPESQ protocolo 450/05).

A amostra de base epidemiológica teve origem no estudo “A epidemiologia da demência e Doença de Alzheimer em populações miscigenadas no Brasil e em Cuba” dos profs. Márcia Scazufca, Paulo Rossi Menezes (CAPESQ protocolo 257/02 CONEP 25000.079110/2002-03). Todos os sujeitos da amostra foram convidados a participar e receberam, por escrito, informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos do estudo. Após esclarecimento de todas as dúvidas, foi solicitada a assinatura de termo de consentimento informado. Para as pessoas analfabetas foi lida a folha de informação e o consentimento, e elas foram então convidadas a expressar o seu consentimento verbalmente, que foi testemunhado, mas não foi solicitado que assinem um termo que não podem ler. As informações serão confidenciais, e serão protegidas as identidades dos sujeitos nas publicações que decorrerem do estudo. Foi garantido o acesso às informações individuais e os sujeitos foram assegurados da possibilidade de interrupção de participação a qualquer momento, se assim o desejarem.

4.2. Desenho experimental

Este foi um estudo controlado de base populacional, de corte transversal, que pretendeu caracterizar as alterações estruturais de substância cinzenta investigada através da RM associada à presença de declínio cognitivo em uma amostra de idosos entre 66 e 75 anos, sem queixas cognitivas ou neurológicas, da comunidade.

4.3. Amostra

A amostra foi constituída por 244 sujeitos divididos em 2 (dois) grupos, com base na definição de declínio cognitivo como desempenho na bateria neuropsicológica de 1.5 desvio padrão abaixo da média do grupo de sujeitos do estudo SPAH da mesma faixa etária.

Grupo 1: com perda cognitiva → n= 5

Grupo 2: sem perda cognitiva → n= 239

4.3.1. Seleção dos sujeitos

Para esse estudo de Ressonância magnética estrutural foram selecionados todos os indivíduos com idade entre 66 até 75 anos incluídos na primeira fase do estudo SPAH e reavaliados após dois anos, e que realizou exame de RM no estudo “Alterações cerebrais associadas a fatores de risco cardiovascular: um estudo de base populacional usando morfometria voxel-a-

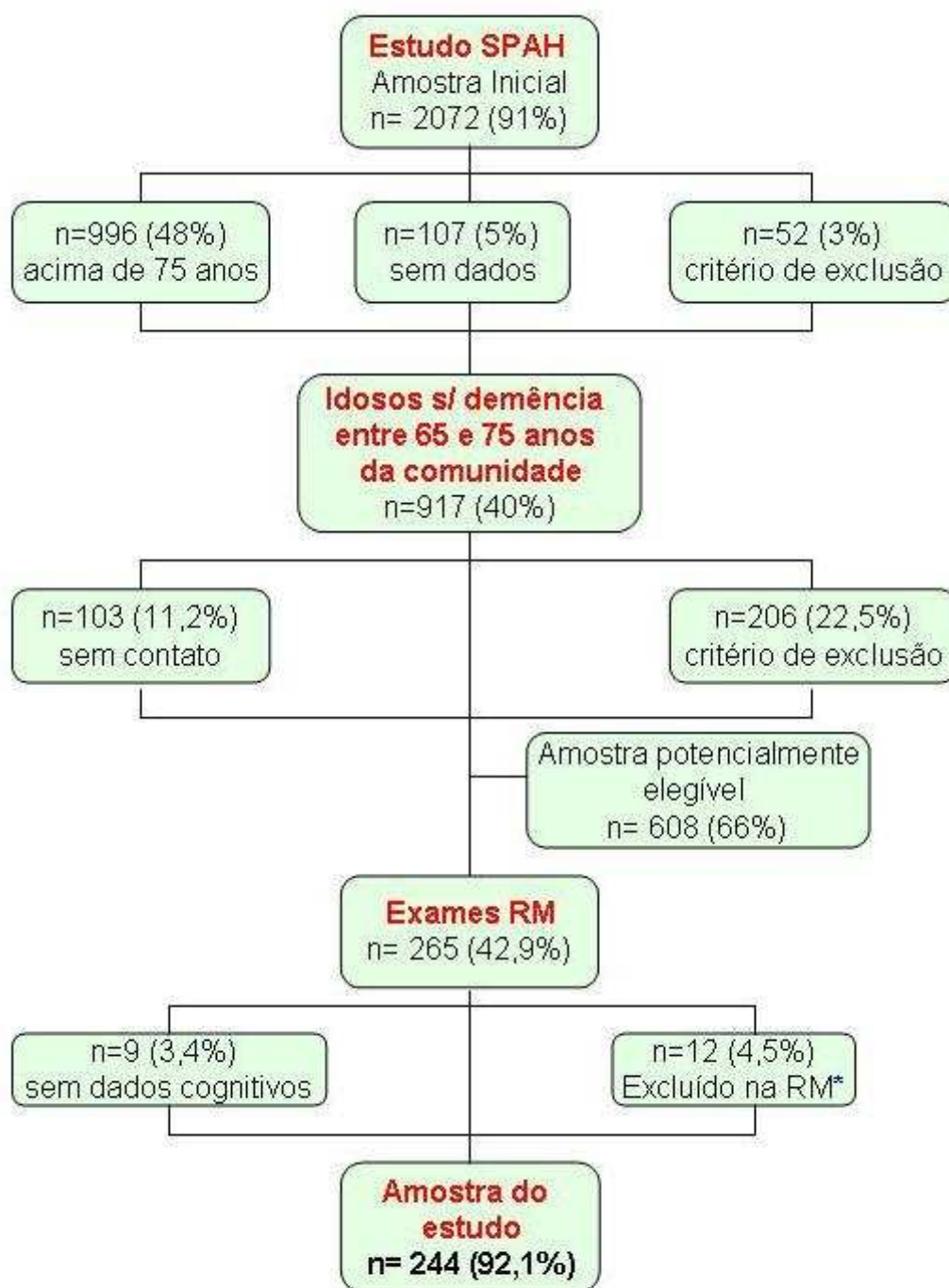
voxel por ressonância magnética e medidas de metabolismo de glicose por tomografia por emissão de pósitrons” coordenado pelo Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho com participação da Profa. Tânia Correa de Toledo Ferraz Alves (processo FAPESP 2004/15336-5). Em resumo, o estudo SPAH incluiu todos os indivíduos acima de 65 anos (n=2072) de baixa renda, selecionados numa área circunscrita da cidade de São Paulo (Butantã). Todos os participantes foram identificados e selecionados através de abordagem porta a porta em todos os domicílios da região pré-determinada. Os institucionalizados não foram incluídos. Entre 2003 e 2005, 195 indivíduos se recusaram a participar do estudo e 2072 participantes (91% dos convidados), foram selecionados, entrevistados e examinados para a primeira avaliação, e dois anos depois, eles foram novamente contatados para uma nova avaliação com o mesmo protocolo clínico (Sczufca, 2002; Sczufca, 2008a). O objetivo principal deste estudo foi determinar a prevalência e os fatores de risco para a demência usando protocolos clínicos e neuropsicológicos padronizados transculturalmente desenvolvido pelo Grupo de Pesquisa em Demência 10/66 (Sczufca, 2002; Prince, 2004; Prince, 2007; Sczufca, 2008a).

Após a verificação do banco de dados do estudo epidemiológico com a avaliação inicial, foi criado um banco de dados com os possíveis participantes (n=2072). Inicialmente foram excluídos 996 indivíduos com idade acima de 75 anos (no momento da ressonância magnética). Também excluímos 107 indivíduos devido à falta de dados, evitando assim a pontuação do escore de risco cardiovascular (“*Framingham coronary heart disease risk*” [FCHDR]), bem como 52 indivíduos devido à presença de outros critérios de exclusão (principalmente demência, epilepsia e distúrbios psiquiátricos). Portanto, desde

a primeira avaliação do estudo SPAH, nós contatamos 917 indivíduos que eram potencialmente elegíveis para o presente estudo de RM. Foram feitos contatos telefônicos para cada sujeito a fim de convidá-los a participar do estudo de imagens cerebrais, e para verificar a presença de contra-indicações da RM. Esses contatos foram feitos por nós, juntamente com a sua re-avaliação de acompanhamento realizada pela equipe epidemiológica, na segunda etapa do estudo SPAH. Nós não conseguimos contato com 103 indivíduos elegíveis. Para aqueles que estavam aptos a participar, foram excluídos os indivíduos que preencheram outros critérios de exclusão para RM (n=206), resultando em um total de 608 indivíduos que eram potencialmente elegíveis para participar do presente estudo. Um total de 59 indivíduos se recusou a participar do estudo de RM. Os indivíduos foram contatados e os exames de RM foram realizados seqüencialmente.

O tamanho da amostra foi calculado *a priori* através do programa G*Power3 (Faul, 2007; Eriksson, 2009) para atingir poder estatístico de 0,80, com α de 0,05 e *effect size* de 0,40. Baseado neste calculo a amostra mínima para realização de VBM era de 156 sujeitos. Assim sendo, calculamos uma amostra de pelo menos 240 sujeitos para realização de exame de RM com a finalidade de permitir exclusão dos sujeitos com lesão silenciosa do VBM.

Fluxograma 1: Fluxograma de seleção da amostra do presente estudo



*** Participantes excluídos no dia da RM (motivo):**

- fobia (n=5)
- artefato metálico (n=2)
- PA elevada (n=2)
- problema no equipamento, e posterior recusa (n=2)
- Tumor cerebral (entrevista enfermagem) (n=1)

4.3.2. Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para o presente estudo de neuroimagem incluem:

- (a) Idosos entre 66 a 75 anos da comunidade;
- (b) Ter avaliação cognitiva completa realizada pela equipe epidemiológica na primeira fase (2003 - 2005) e no seguimento de dois anos (2005 - 2007)

4.3.3. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão para o presente estudo de neuroimagem incluem:

- (a) Presença de quadro demencial primário de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV;
- (b) Presença de próteses de metal, marcapasso ou clip vascular; história de claustrofobia;
- (c) Presença de outras condições médicas gerais, incluindo hipotireoidismo, doença hepática e insuficiência cardíaca grave (classe funcional III ou IV da NYHA), doença de Cushing, neoplasias (exceto câncer de pele não-melanoma), insuficiência renal.
- (d) Presença de analfabetismo.

4.4. Avaliações – Entrevistas e Testes

4.4.1. Triagem com contato telefônico

Após exclusão dos sujeitos com demência e critérios de exclusão do presente estudo, todos os idosos (n=917) foram contatados via telefone para triagem com a finalidade de confirmar os critérios de inclusão e exclusão como: presença de próteses de metal, marcapasso ou clipe vascular; claustrofobia; seqüela de doença cerebrovascular; presença de outras doenças do SNC (como tumor, hidrocefalia, traumatismo crânio encefálico ou epilepsia); e presença de outras condições médicas gerais (como hipotireoidismo, Cushing, neoplasias, insuficiência renal, insuficiência hepática e IC grave). Em seguida, foi feita a proposta para os sujeitos participarem do presente projeto de pesquisa.

4.4.2. Avaliação cognitiva

4.4.2.1. Avaliações realizadas pela equipe epidemiológica

O grupo de pesquisa do projeto “Epidemiologia da demência e doença de Alzheimer em populações miscigenadas no Brasil e em Cuba” (Projeto Fapesp 04/12694), coordenado pelos Profs. Márcia Scazufca (Departamento de Psiquiatria) e Paulo Rossi Menezes (Departamento de Medicina Preventiva), realizou uma bateria validada transculturalmente pelo projeto “Grupo de Pesquisa em Demência 10/66” (Prince, 2003; Prince, 2007), que avaliou as

funções cognitivas como: memória imediata, memória tardia, atenção, orientação, linguagem, habilidade construtiva, orientação viso-espacial, praxia.

Essa avaliação incluiu a avaliação clínica estruturada do participante com o instrumento 'Estado Mental Geriátrico' (*Geriatric Mental State*; GMS - uma avaliação clínica do estado mental), o 'Instrumento para Rastreamento de Demência na Comunidade' (*Community Screening Instrument for Dementia*; CSI-D - instrumento com duas partes: um componente para um rastreamento cognitivo breve, e uma história breve com informante sobre o possível declínio funcional e cognitivo), tarefa de aprendizado com a lista de dez palavras, com lembrança tardia, e avaliação neurológica estruturada breve com medidas objetivas e quantificáveis de sinais de lateralidade, parkinsonismo, ataxia, apraxia e liberação de reflexos primitivos. RUDAS (*The Rowland Universal Dementia Assessment Scale*) – avaliação cognitiva com validação transcultural (Storey, 2004), Avaliação física dos participantes, incluindo questionário médico geral, exame físico, medidas de pulso, nível da pressão arterial, eletrocardiograma, índice de massa corpórea e avaliação de *Doppler* carotídeo; e exames sanguíneos: hemograma, glicemia, albumina, triglicérides, colesterol e frações. Entrevista com o informante, a fim de documentar histórico de declínio cognitivo no participante, e excluir a presença de demência, usando o instrumento *History and Aetiology Schedule Dementia Diagnosis and Subtype* (HAS-DDS - avaliação mais detalhada do início e curso da síndrome demencial).

4.4.2.2. Avaliação cognitiva

Utilizamos dados adquiridos pela equipe epidemiológica provenientes de uma bateria validada transculturalmente pelo projeto “Grupo de Pesquisa em Demência 10/66” (Prince, 2003; Prince, 2007) para além da exclusão de demência, a identificação dos sujeitos com prejuízo cognitivo e a quantificação do mesmo. O critério para presença de prejuízo cognitivo, após exclusão dos sujeitos com demência, foi de presença de desempenho cognitivo no escore cognitivo total de 1.5 desvio padrão abaixo da média da população do estudo epidemiológico com a mesma faixa etária.

A partir dos dados da avaliação cognitiva com o participante, foi extraído um escore cognitivo total (cogscore) utilizando todos os testes da bateria cognitiva envolvendo memória, linguagem, praxia, orientação e pensamento abstrato. O escore total ponderado possui 33 itens e a pontuação varia de 0 a 34 pontos, sendo que quanto menor escore pior desempenho cognitivo. A entrevista realizada com o informante é feita para saber o estado funcional do idoso nas atividades diárias avalia a memória, cognição, desempenho nas atividades diárias e depressão. No escore total não ponderado do informante (relscore) a pontuação final é de 0 a 16 pontos, sendo que quanto maior o escore pior o desempenho funcional (Di Rienzo 2009)

No momento da validação do CSI-D pelo “Grupo de Pesquisa em Demência 10/66”, foi excluído um item da avaliação cognitiva utilizando assim 32 itens. Para obter o escore cognitivo (cogscore) foi utilizado a soma total dos 32 itens e multiplicado por um fator de correção (igual a 1,03125), para compensar assim o item excluído (Di Rienzo 2009). Para o rastreio de caso de

demência, um escore final ponderado (dfscore) é resultante da combinação entre os dois escores, cogscore e relscore. (Di Rienzo 2009)

Além disso, no dia da RM, todos os sujeitos foram reavaliados do ponto de vista cognitivo, através da aplicação do *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI) e do Teste Breve de Performance Cognitiva (*“The Short Cognitive Performance Test”* [SKT]) validado no Brasil por Flaks e cols. (2008). O WASI permite a avaliação clínica da capacidade intelectual, através da aplicação de dois subteste (matrizes e vocabulário) para a estimativa do coeficiente de inteligência (QI) dos sujeitos do presente estudo. Já o SKT foi desenvolvido com a finalidade de mensurar prejuízo cognitivo em sujeitos com transtornos mentais orgânicos, considerando prejuízos relacionados à memória e atenção, levando em conta a velocidade e tempo de execução, através de 9 subtestes: Nomeação de objetos (Subteste 1), recordação imediata (Subteste 2), nomeação de números (Subteste 3), arranjo dos blocos (Subteste 4); recolocação dos blocos (Subteste 5), contagem de símbolos (Subteste 6), nomeação reversa (Subteste 7), recordação tardia (Subteste 8), memória de reconhecimento (Subteste 9).(Erzigkeit, 1997). O resultado do SKT é obtido através de uma tabela padronizada composta pela idade e o escore do WASI (QI estimado).

4.4.3. Avaliação clínica

A avaliação clínica cardiológica incluiu, no dia da RM, a realização de eletrocardiograma, mensuração de pressão artéria sistólica e diastólica e entrevista com cardiologista para avaliação da presença de fatores de risco

cardiovascular. Visto que nos idosos a presença de comorbidade dos fatores cardiovasculares é freqüente (DeCarli, 2001), optamos por utilizar uma medida que pudesse contemplar esse aspecto. A utilização de escores que possam mensurar o impacto da comorbidade dos fatores se mostra útil em estudos epidemiológicos (DeCarli, 2001). No presente estudo calculamos o do escore de risco cardiovascular de acordo com o critério definido pelo “*Framingham Heart Study*” que proporciona uma medida combinada única indicativa do risco cardiovascular (em porcentagem) de um dado indivíduo para os próximos 10 anos (Jeerakathil, 2004). Os fatores que compõe este critério incluem: idade, diabetes, colesterol (HDL e LDL), pressão arterial e tabagismo. (Farmer, 1990)

A avaliação clínica psiquiátrica foi também realizada no dia do exame de ressonância magnética, em todos os participantes e incluiu a aplicação dos seguintes instrumentos: Entrevista Clínica estruturada de Transtornos Mentais do Eixo I do DSM-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV – Patient Edition* [SCID-I/P] (First, 1995) que é uma avaliação psiquiátrica semi-estruturada. A SCID investiga os principais transtornos psiquiátricos descritos no eixo I do DSM-IV, presentes no último mês e/ou ao longo da vida dos pacientes; e a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-31), que é um instrumento auxiliar para orientação, avaliação e quantificação de sintomas depressivos com 31 itens (Hamilton 1960).

4.5. Exame de RM – Aquisição das imagens

Dados de RM estrutural foram adquiridas no Setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia (InRad) do HC-FMUSP, usando aparelho

GE sigma 1,5T. O protocolo de aquisição consiste numa seqüência de imagens em eco gradiente 3D (*Spoiled Gradient Recalled Acquisition – SPGR*) volume, com TE 5,2 ms, TR 21,7 ms, ângulo 20 graus, campo de visão (FOV) 22 cm, espessura de corte 1,5 mm, número de medidas (NEX) de 01; tamanho da matriz de aquisição 256 X 192 para obter 124 imagens englobando todo o cérebro; uma seqüência axial T2 *fast spin echo* com 88 imagens; e uma seqüência de eco em duplo spin para obtenção de imagens no plano axial em T2 e em densidade de prótons com 120 imagens, com o intuito de detectar lesões neurorradiológicas grosseiras (axial PD/T2). Durante a mesma sessão experimental, foi adquirida também uma seqüência de RM morfométrica (imagens pesadas em T1) de alta resolução espacial no plano axial de RM estrutural ao longo do cérebro inteiro, a fim de permitir o registro das imagens funcionais sobre a anatomia cerebral de cada indivíduo.

4.5.1. Análise qualitativa das imagens de RM

Os dados de neuroimagem (SPGR, T2, e PD) foram rapidamente reconstruídos e visualmente verificado por uma radiologista, cego para o diagnóstico neuropsiquiátrico, para a identificação de maiores artefatos e a presença de qualquer lesão cerebral, como tumores e lesões silenciosos de SNC (AVC, lesão de SB, ou infarto lacunar).

4.6. Processamento das imagens digitais de Ressonância Magnética

A análise quantitativa das imagens de RM estrutural foi realizada usando o método volumetria baseada em voxel (*voxel based morphometry* [VBM]) de acordo com os parâmetros otimizados por Good e colaboradores (Good, 2002). Primeiramente as imagens adquiridas foram convertidas para o formato DICOM usando o programa de conversão MRicro. Antes do processamento, cada imagem é checada para detectar a presença de artefatos, e para marcar a comissura anterior, que será o ponto de origem da imagem.

4.6.1. Análise quantitativa das imagens de RM

As imagens de RM foram processadas e analisadas através do programa SPM 5 [(*Statistical Parametric Mapping*), Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)] utilizando os parâmetros do protocolo de segmentação unificada da caixa de ferramenta “*Toolbox VBM5.1*” (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>).

As imagens foram suavizadas com filtro gaussiano de 12 milímetros baseada no fato de que o grau de suavização proporciona um grau ideal do sinal-ruído e conformação de dados de MRI para uma distribuição normal (permitindo assim a utilização dos testes paramétricos nas subseqüentes comparações estatísticas), bem como para compensar parte da perda de dados suportados pela normalização espacial (Salmond et al, 2002; al Mechelli al, 2005).

Para cada mapa estatístico foi usada a ferramenta SVC (*small volume correction*), para verificar a presença de alterações volumétricas em regiões preditas *a priori* (hipocampo, giro parahipocampal, amígdala, pré-cúneo, cíngulo posterior, córtex temporal, parietal e occipital) foram reportadas diferenças significativas que sobrevivesse comparação múltipla ($p < 0.05$). Os resultados das análises se apresentam sob a forma de mapas estatísticos paramétricos em espaço anatômico padronizado de Talairach e Tournoux (Talairach, 1988), mostrando a localização cerebral e extensão dos agrupamentos de voxel nos quais forem observados achados estatisticamente significativos (Good, 2002).

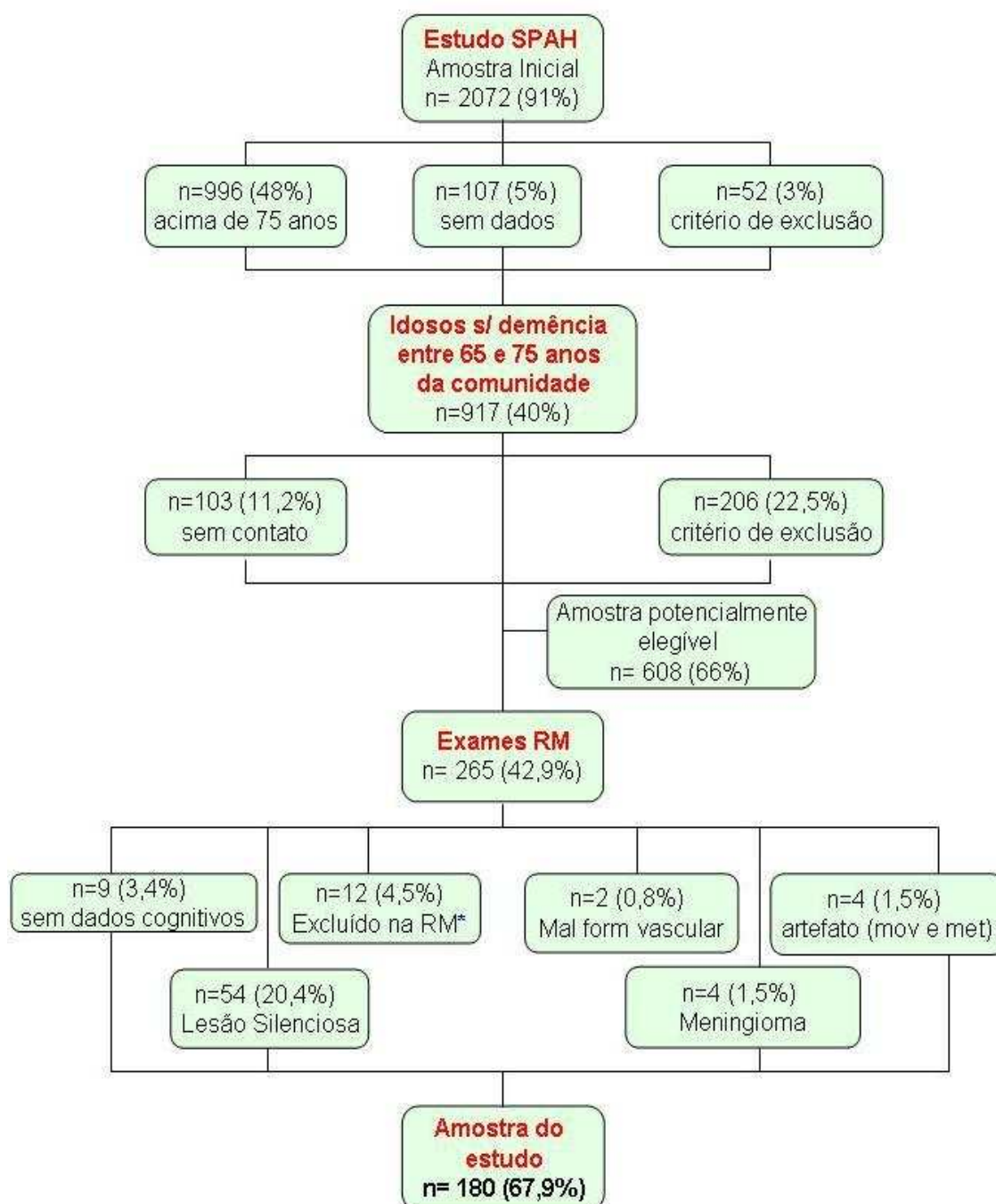
4.6.2. Análise Estatística

Inicialmente, nós investigamos a presença de declínio cognitivo em associação com a presença de achados silenciosos e variáveis clínicas e demográficas na amostra total de 244 sujeitos dividida entre sujeitos com ($n=5$) e sem ($n=239$) prejuízo cognitivo. Para tanto utilizamos do teste de chi-quadrado em variáveis categoriais, e para variáveis contínuas o Teste t Student

(SPSS versão 10). Correlações lineares entre volume cerebral total (globals) e escores cognitivos na amostra como um todo foram avaliados por correlação de Pearson. Para todos os casos aplicamos um alpha de 5%.

Um segundo grupo de análise foi realizada através de VBM após exclusão dos sujeitos com: lesão silenciosa (n=54), artefato metálico e de movimento (n=4), malformação vascular (n=2) e meningioma (n=4). O fluxograma 2 detalha essa subamostra (n=180).

Fluxograma 2: Fluxograma de seleção da amostra que entrou na volumetria baseada em voxel (sem lesão silenciosa ou movimento/artefato) do presente estudo



*** Participantes excluídos no dia da RM (motivo):**

- fobia (n=5)
- artefato metálico (n=2)
- PA elevada (n=2)
- problema no equipamento, e posterior recusa (n=2)
- Tumor cerebral (entrevista enfermagem) (n=1)

Investigação, para cada voxel do volume cerebral de correlações significativas da distribuição do volume de substância cinzenta e escores cognitivos totais, e parciais de memória, atenção e fluência verbal através de

correlações lineares de Pearson com a inclusão do volume cerebral total (*globals*) como variável de interesse. Inicialmente os mapas foram inspecionados para identificação de regiões onde haveria redução de SC associada ao declínio cognitivo. As regiões onde havia hipótese *a priori* de redução de SC associada ao prejuízo cognitivo foram delimitadas através da ferramenta “*small volume correction*” (SVC). Essas regiões incluíram os córtices temporal, parietal e occipital (hipocampo [946 voxel em cada hemisfério], giro parahipocampal [978 voxel em cada hemisfério], amígdala [248 voxel em cada hemisfério], pré-cúneo [3210 voxel em cada hemisfério], cúneo [1526 voxel em cada hemisfério], e cíngulo posterior [335 voxel em cada hemisfério]). Finalmente os mapas originais (sem SVC) foram novamente inspecionados com a finalidade de ser identificada a presença de diferença entre volumes cerebrais em regiões não preditas *a priori*. Por último, todas as análises foram repetidas incluindo a presença da APOE4 como variável de confusão.

Todas as análises resultaram na construção de mapas estatísticos em espaço anatômico padronizado, mostrando a localização cerebral e extensão dos agrupamentos de voxel nos quais forem observados achados estatisticamente significativos (Good, 2002). Os achados foram reportados apenas se sobrevivessem à comparação múltipla em nível de *voxel* ($p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas).

5. RESULTADOS

5.1. Dados clínicos e demográficos da amostra total (n= 244)

Foi selecionado um total de 244 sujeitos para realizarem exame de RM estrutural durante o ano de 2006 – 2008. A tabela 1 apresenta os dados demográficos e clínico da amostra de participantes divididos de acordo com a presença/ausência de prejuízo cognitivo.

Tabela 1: Características clínicas e demográficas da amostra total.

	Sem prejuízo cognitivo (n=239)	Com prejuízo cognitivo (n=5)	P
Fator sócio-demográfico			
Homens	112 (46,9%)	1 (20%)	0,234 ^b
Escolaridade (± SD)	4,40 (± 3,48)	2,20 (± 3,49)	0,164 ^b
Idade (± SD)	70,60 (± 2,50)	74,20 (± 3,63)	0,002 ^b
Risco cardiovascular			
Hipertensão (%)	150 (62,8%)	4 (80%)	0,391 ^a
Diabetes (%)	67 (28%)	4 (80%)	0,026 ^a
ICC + ICO+ Angina (%)	16 (6,7%)	1 (20%)	0,305 ^a
Presença de APOE4*	55 (23%)	2 (40%)	0,652 ^a
Características cognitivas			
Escore cognitivo total	29,31 (± 1,99)	20,91 (± 0,81)	<0,001 ^b
Memória	0,97 (± 1,37)	5,40 (± 2,07)	<0,001 ^b
Atenção **	5,47 (± 3,95)	18 (± 0.0)	<0,001 ^b
Fluência Verbal	14,46 (± 4,20)	7,80 (± 2,49)	0,001 ^b
QI	76,95 (± 10,40)	63,40 (± 4,50)	0,004 ^a
Múltiplos domínios	101 (42,3%)	5 (100%)	0,036 ^a
Presença de SI	55 (23%)	5 (100%)	0,001 ^a

Legenda: SD: *standard deviation*; ^a x2 test (Pearson); ^b t-test. QI: coeficiente inteligência, SI: lesão silenciosa, ICC: insuficiência cardíaca, ICO: insuficiência coronariana. Escore cognitivo total: avaliação cognitiva com o participante utilizando a soma total dos 32 itens e multiplicada por um fator de correção (igual a 1,03125). * excluído 4 participantes devido à falta de dados; ** excluído 12 participantes por dificuldade de realização testes devido à baixa escolaridade.

5.2. Presença de Achados Silenciosos nos exames de Ressonância

Magnética:

A avaliação qualitativa por radiologista cego para diagnóstico identificou em 60 (24,6% da amostra) sujeitos a presença de lesão silenciosa de SNC. A maioria das lesões silenciosas era de origem vascular (n=54, 90% do total de achados silenciosos), e foram associadas à presença de risco cardiovascular. Além disso, foram identificados seis sujeitos (10% do total de achados silenciosos) com lesão silenciosa caracterizada como malformação vascular e/ou tumor. A tabela 2 apresenta a comparação dos sujeitos com achados silenciosos (AVC e lacuna) e os sem achados silenciosos. Os 54 sujeitos com lesão silenciosa vascular apresentavam em sua maioria mais de uma lesão, sendo observados 71 achados silenciosos. Os indivíduos com lesão vascular silenciosa apresentaram maior idade ($p < 0,001$), presença de doença cardíaca ($p = 0,048$), e pior desempenho cognitivo total ($p = 0,001$) e das tarefas de memória ($p = 0,002$) e atenção ($p = 0,003$).

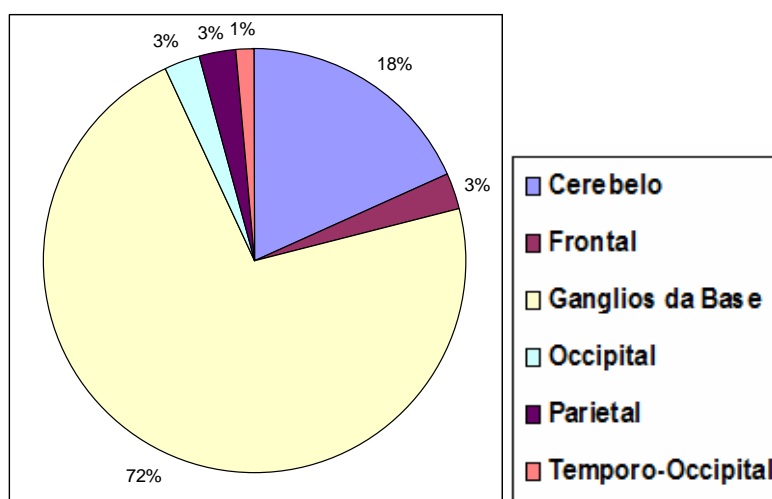
Tabela 2: Dados clínicos e demográficos da amostra com e sem lesão silenciosa na RM

	Sem lesão (n=180)	Com lesão (n=54)	p
--	----------------------	---------------------	---

Fator sócio-demográfico			
Homens/mulheres	87 (48,3%)	22 (40,7%)	0,205 ^a
Escolaridade (\pm SD)	4,59 (\pm 3,67)	3,57 (\pm 2,66)	0,060 ^b
Idade (\pm SD)	70,34 (\pm 2,41)	71,63 (\pm 2,79)	0,001 ^b
Risco cardiovascular			
Hipertensão (%)	110 (61,1%)	37 (68,5%)	0,205 ^a
Diabetes (%)	48 (26,7%)	19 (35,2%)	0,149 ^a
ICC + ICO+ Angina (%)	9 (5%)	7 (13%)	0,048 ^a
Presença de APOE (%)	41 (23,4%)	13 (24,1%)	0,527 ^a
Características cognitivas			
Escore cognitivo total	29,47 (\pm 1,86)	28,35 (\pm 3,18)	0,001 ^b
Memória	0,88 (\pm 1,07)	1,50 (\pm 1,77)	0,002 ^b
Atenção	5,11 (\pm 3,78)	7,04 (\pm 4,94)	0,003 ^b
Fluência Verbal	14,51 (\pm 4,01)	13,76 (\pm 5,02)	0,258 ^b
Com Prejuízo Cognitivo	-	5 (9,3%)	0,001 ^a

Legenda: SD: *standard deviation*; ^a x2 test (Pearson); ^b t-test. QI: coeficiente inteligência, SI: lesão silenciosa, ICC: insuficiência cardíaca, ICO: insuficiência coronariana. Escore cognitivo total: avaliação cognitiva com o participante utilizando a soma total dos 32 itens e multiplicada por um fator de correção (igual a 1,03125). * excluído 4 participantes devido à falta de dados; ** excluído 12 participantes por dificuldade de realização testes devido à baixa escolaridade.

Gráfico 1: Distribuição das regiões com Lesões Silenciosas



A tabela 3 mostra a presença de alterações qualitativas avaliadas nos exames de RM por radiologista cego referente à presença de lesão de substância branca e substância cinzenta. E observamos que a presença de

lesão em substância cinzenta ($p=0,007$) foi associada a idosos com prejuízo cognitivo quando comparados a idosos saudáveis.

Tabela 3: Presença de lesão de substância branca e substância cinzenta na amostra total.

	Sem prejuízo cognitivo (n=239)	Com prejuízo cognitivo (n=5)	p
Lesão de SB	9(3,7%)	1 (20%)	0,190 ^a
Lesão de SC	46 (20%)	4 (80%)	0,007 ^a

Legenda: SD: *standard deviation*; ^a χ^2 test (Pearson); ^bt-test. SC: substância cinzenta; SB: substância branca.

Tabela 4: Características da amostra por número de lesão silenciosa e número de localização

	Uma única SI em um único local (n = 16)	p	Uma SI em diversos locais (n = 30)	p	Diversas SI em diversos locais (n = 8)	p	p
Fator sócio-demográfico							
Homens/mulheres (%)	6 (37,5%)	0,312 ^a	13 (43,3%)	0,428 ^a	3 (37,5%)	0,439 ^a	0,910 ^a
Escolaridade (± SD)	3,56 (±3,01)	0,346 ^b	3,73 (±2,17)	0,294 ^b	3,00 (±3,74)	0,264 ^b	0,794 ^b
Idade (± SD)	72,56 (±2,65)	0,002 ^b	71,33 (±2,52)	0,112 ^b	70,87 (±3,79)	0,793 ^b	0,262 ^b
Risco cardiovascular							
Hipertensão (%)	7 (43,8%)	0,087 ^a	22 (73,3%)	0,141 ^a	8 (100%)	0,023 ^a	0,017 ^a
Diabetes (%)	7 (43,8%)	0,137 ^a	8 (26,7%)	0,494 ^a	4 (50%)	0,167 ^a	0,326 ^a
ICC + ICO+ Angina (%)	2 (12,5%)	0,300 ^a	5 (16,7%)	0,039 ^a	-	0,562 ^a	0,459 ^a
Presença de APOE4 (%)	3 (18,8%)	0,453 ^a	8 (26,7%)	0,411 ^a	2 (25%)	0,600 ^a	0,834 ^a
Características cognitivas							
Escore cognitivo total (± SD)	27,34 (±3,72)	0,001 ^b	29,30 (±2,63)	0,810 ^b	29,21 (±2,28)	0,002 ^b	0,042 ^b
Memória (± SD)	1,81 (±2,78)	0,012 ^b	1,33 (±1,68)	0,164 ^b	1,50 (±0,75)	0,293 ^b	0,693 ^b
Atenção (± SD)	7,50 (±5,21)	0,067 ^b	6,33 (±4,70)	0,259 ^b	5,54 (±4,14)	0,017 ^b	0,336 ^b
Fluência Verbal (± SD)	13,19 (±5,29)	0,265 ^b	14,93 (±5,12)	0,415 ^b	10,50 (±1,85)	0,009 ^b	0,071 ^b
Com Prejuízo Cognitivo (%)	3 (18,8%)	0,002 ^b	1 (3,3%)	0,500 ^b	1 (12,5%)	0,161 ^b	0,216 ^b

^a Fisher's exact test; ^bANOVA. ICC: insuficiência cardíaca, ICO: insuficiência coronariana

5.2.1. Lesão da substância cinzenta

A avaliação qualitativa por radiologista cego para diagnóstico identificou em 50 (20,5% da amostra) sujeitos a presença de lesão SC em exames de RM de SNC.

Tabela 5: Dados clínicos e demográficos da amostra com e sem lesão SC silenciosa na RM

	Sem lesão SC (n=194)	Com lesão SC (n=50)	p
Fator sócio-demográfico			
Homens/mulheres	93 (47,9%)	20 (40%)	0,199 ^a
Escolaridade (± SD)	4,65 (±3,66)	3,20 (±2,43)	0,001 ^b
Idade (± SD)	70,40 (±2,47)	71,74 (±2,67)	0,009 ^b
Risco cardiovascular			
Hipertensão (%)	120 (61,9%)	34 (68%)	0,263 ^a
Diabetes (%)	56 (28,9%)	15 (30%)	0,501 ^a
ICC + ICO+ Angina (%)	9 (4,6%)	8 (16%)	0,010 ^a
Presença de APOE (%)	43 (22,8%)	14 (28%)	0,274 ^a
Características cognitivas			
Escore cognitivo	29,35 (±2,03)	28,32 (±3,06)	0,005 ^b
Memória	0,94 (±1,15)	1,52 (±1,74)	0,005 ^b
Atenção	5,17 (±3,86)	7,27 (±4,63)	0,002 ^b
Fluência Verbal	14,48 (±4,16)	13,72 (±4,69)	0,001 ^b
Com Prejuízo Cognitivo	1 (0,5%)	4 (8%)	0,007 ^a

^a Fisher's exact test; ^b ANOVA. ICC: insuficiência cardíaca, ICO: insuficiência coronariana

5.2.2. Lesão de Substância branca

A avaliação qualitativa por radiologista cego para diagnóstico identificou em 10 (4,1% da amostra) sujeitos a presença de lesão SB em exames de RM de SNC.

Tabela 6: Dados clínicos e demográficos da amostra com e sem lesão SB silenciosa na RM

	Sem lesão SB (n=234)	Com lesão SB (n=10)	P
Fator sócio-demográfico			
Homens	110 (47%)	3 (30%)	0,234 ^a
Escolaridade (± SD)	4,33 (±3,49)	4,90 (±3,57)	0,614 ^b
Idade (± SD)	70,66 (±2,55)	71,10 (±3,10)	0,596 ^b
Risco cardiovascular			
Presença de APOE4	56 (24,6%)	1 (10%)	0,265 ^a
Hipertensão (%)	147 (62,8%)	7 (70%)	0,461 ^a
Diabetes (%)	65 (27,8%)	6 (60%)	0,038 ^a
ICC + ICO+ Angina (%)	17 (7,3%)	-	0,479 ^a
Características cognitivas			
Escore cognitivo	29,19 (±2,23)	27,84 (±3,65)	0,069 ^b
memória	1,05 (±1,29)	1,30 (±1,82)	0,553 ^b
atenção	5,56 (±4,03)	6 (±5,85)	0,751 ^b
Verbal	14,34 (±4,20)	14 (±5,98)	0,805 ^b
Com Prejuízo Cognitivo	4 (1,7%)	1 (10%)	0,190 ^a

Legenda: SD: *standard deviation*; ^ax² test (Pearson); ^bt-test. SC: substância cinzenta; SB: substância branca, ICC: insuficiência cardíaca, ICO: insuficiência coronariana.

5.3. Análise quantitativa (volumetria baseada em voxel).

5.3.1. Correlações lineares entre variáveis cognitivas e volumetria baseada em voxel.

Inicialmente investigamos a presença de correlações lineares (negativas e positivas) entre escore cognitivo total (obtido através do composite dos testes cognitivos) e distribuição de substância cinzenta regional. Os itens abaixo apresentam os resultados observados neste estudo.

5.3.1.1. Correlações lineares negativas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta em idosos.

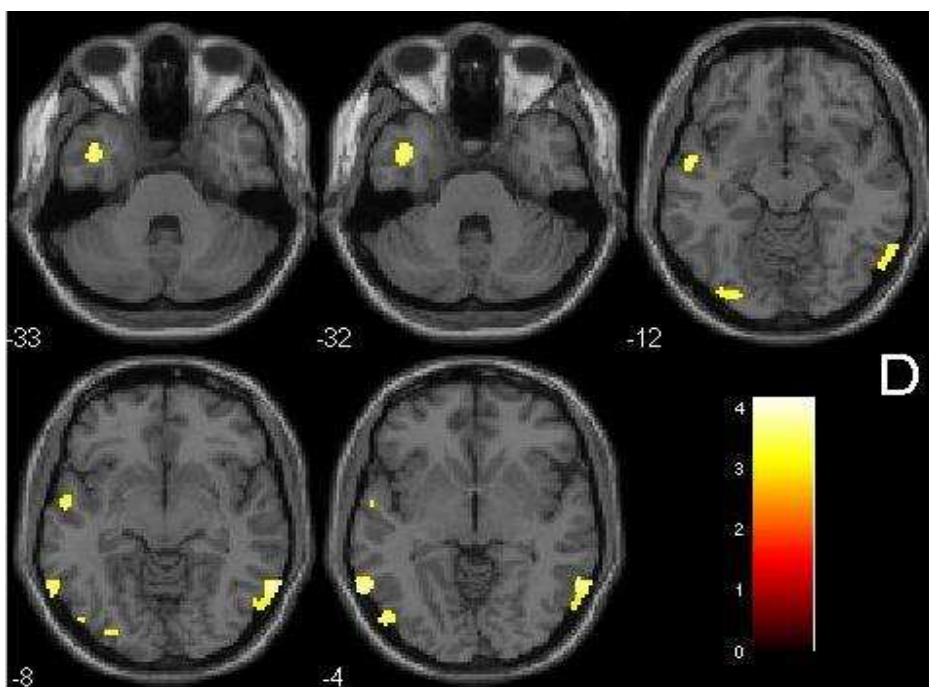
Observamos a presença de correlações negativas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta em córtex temporal direito (medial, superior e inferior) e esquerdo (inferior). A tabela 7 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobreviveu à comparação múltipla.

Tabela 7: Correlações lineares negativas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Córtex Temporal Medial direito	208	3,77	-40 3 -32	0,008
Córtex Temporal Superior direito	538	3,60	-54 -3 -12	0,031
Córtex Temporal Inferior direito	269	3,88	-64 -56 -4	0,014
Córtex Temporal Inferior esquerdo	401	3,92	65 -58 -8	0,011

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual voxels (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous voxels that surpassed the initial threshold of $p < 0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the voxel of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 1: Correlações lineares negativas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta na região do córtex temporal medial direito ($Z=3,77$), superior direito ($Z=3,60$), Inferior direito ($Z=3,88$) e esquerdo ($Z=3,92$)

Após a inclusão da APOE4 como variável de confusão na análise da presença de correlações negativas entre escores cognitivos totais e distribuição de SC, observamos que a região em córtex temporal direito (superior e inferior) não sobreviveu ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas. Na região do córtex temporal medial direito ($p=0,005$; $k=274$; $Z=3,90$), inferior esquerdo ($p=0,014$; $k=562$; $Z=3,87$) os resultados se mantiveram. Além disso, novas áreas preditas a priori como envolvendo o córtex occipital inferior direito

($p=0,003$; $k=1184$; $Z=4,04$), esquerdo ($p=0,018$; $k=187$; $Z=3,47$) e medial direito ($p=0,007$; $k=238$; $Z=3,95$) sobreviveram ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas.

5.3.1.2. Correlações lineares positivas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.

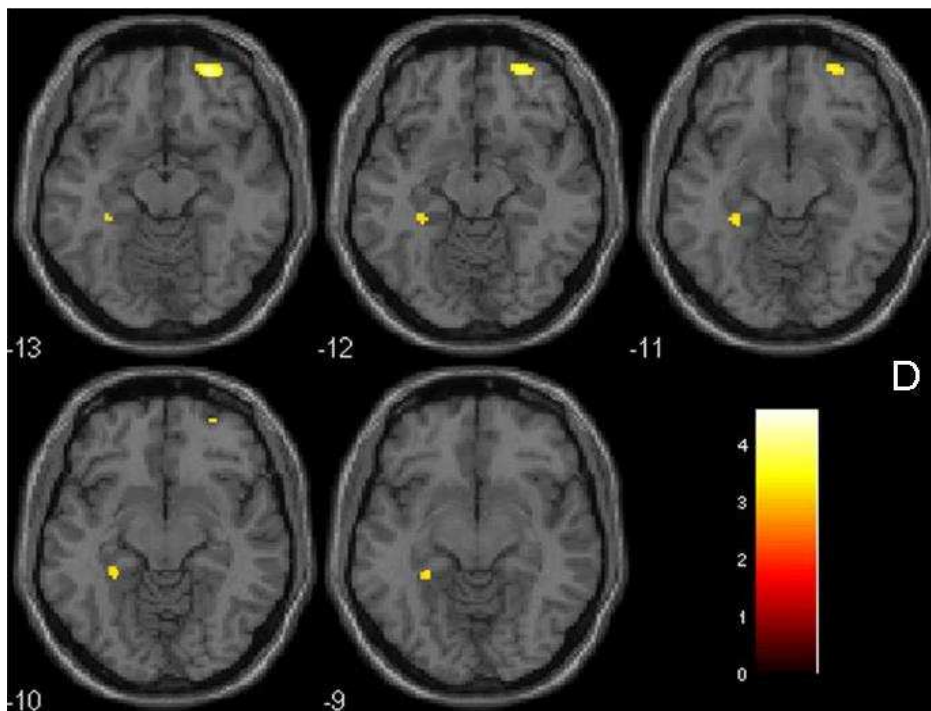
Observamos a presença de correlações positivas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta em córtex límbico envolvendo áreas preditas a priori, incluindo a direita o hipocampo e o giro parahipocampal. A tabela 8 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobrevieram à comparação múltipla.

Tabela 8: Correlações lineares positivas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Parahipocampal direito	146	3,30	-29 -37 -11	0,036

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual *voxels* (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous *voxels* that surpassed the initial threshold of $p<0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the *voxel* of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the *voxel* of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 2: Correlações lineares positivas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta localizada no giro parahipocampal direito ($Z=3,30$)

Nas análises de correlações positivas entre escores cognitivos totais e distribuição de SC quando incluímos a APOE4 como variável de confusão, observamos que o resultado na região límbica (hipocampo e giro parahipocampal) não manteve significância estatística ($p < 0,05$). Além disso, uma área não predita *a priori* envolvendo o córtex frontal inferior orbital esquerdo ($p=0,020$; $k=34$; $Z=3,57$), sobreviveu ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas.

5.3.1.3. Correlações lineares negativas entre escores memória e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.

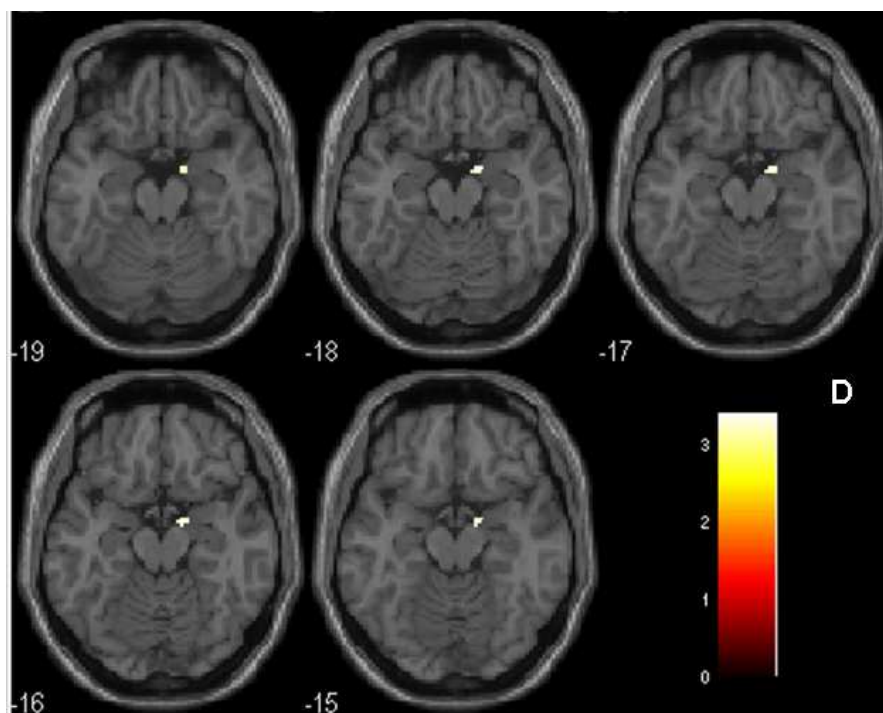
Observamos a presença de correlações negativas entre escores de memória e distribuição de substância cinzenta em córtex frontal. A tabela 9 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobrevieram à comparação múltipla.

Tabela 9: Correlações lineares negativas entre escores memória e distribuição de substância cinzenta.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Amígdala esquerda	54	3,41	16 -3 -17	0,007
Hipocampo esquerdo	46	3,35	14 -4 -16	0,026
Parahipocampal esquerdo	40	3,31	16 -2 -18	0,031

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual *voxels* (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous *voxels* that surpassed the initial threshold of $p < 0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the *voxel* of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the *voxel* of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 3: Correlações lineares negativas entre escores memória e distribuição de substância cinzenta.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta localizada a esquerda envolvendo o giro parahipocampal ($Z=3,31$), amígdala ($Z=3,41$) e hipocampo ($Z=3,35$).

5.3.1.4. Correlações lineares positivas entre escores memória e distribuição de substância cinzenta em idosos.

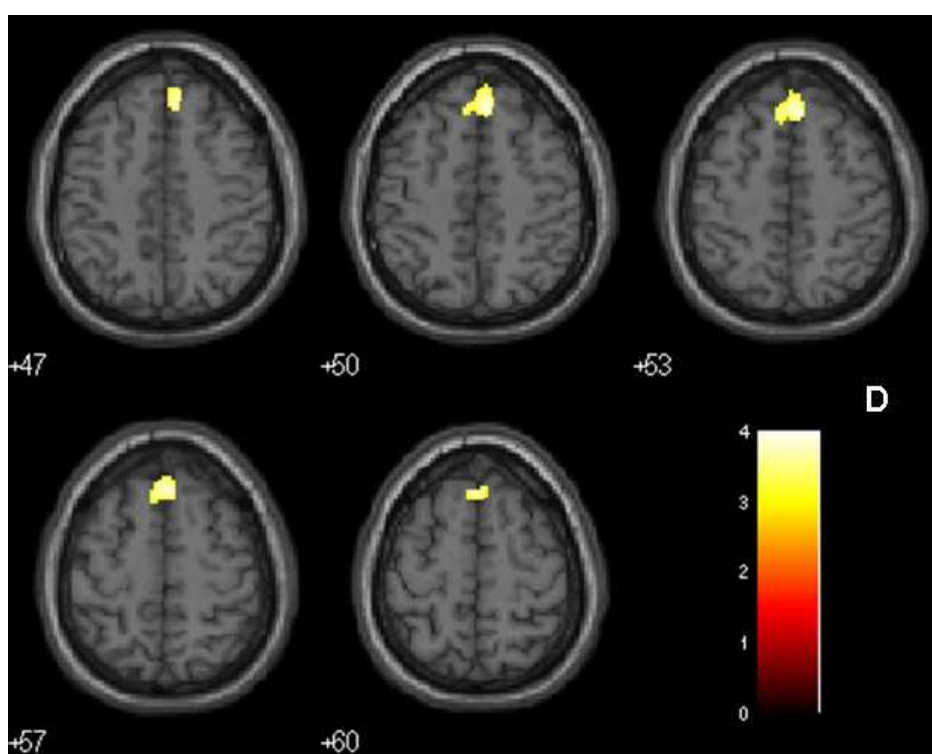
Observamos a presença de correlações positivas entre escores de memória e distribuição de substância cinzenta em córtex frontal bilateral. A tabela 10 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobrevieram à comparação múltipla.

Tabela 10: Correlações lineares positivas entre escores de memória e distribuição de substância cinzenta em idosos.

Área cerebral			Tamanho do Cluster ^b	Pico de Z Score ^c	Coordenadas x,y,z (MNI) ^d	P FWE
Córtex Medial esquerdo	Frontal Superior		1810	3,93	6 33 50	0,010
Córtex Medial direito	Frontal Superior		450	3,68	-1 30 57	0,018

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual voxels (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous voxels that surpassed the initial threshold of $p < 0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the voxel of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 4: Correlações lineares positivas entre escores cognitivos totais e distribuição de substância cinzenta.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta na região do córtex frontal superior medial esquerdo ($Z=3,93$) e direito ($Z=3,68$).

Após levar em conta a presença da APOE4 como variável de confusão, nós não observamos a presença de correlações negativas e positivas entre escores de memória e distribuição de SC que sobrevivesse ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas na nossa amostra.

5.3.1.5. Correlações lineares negativas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.

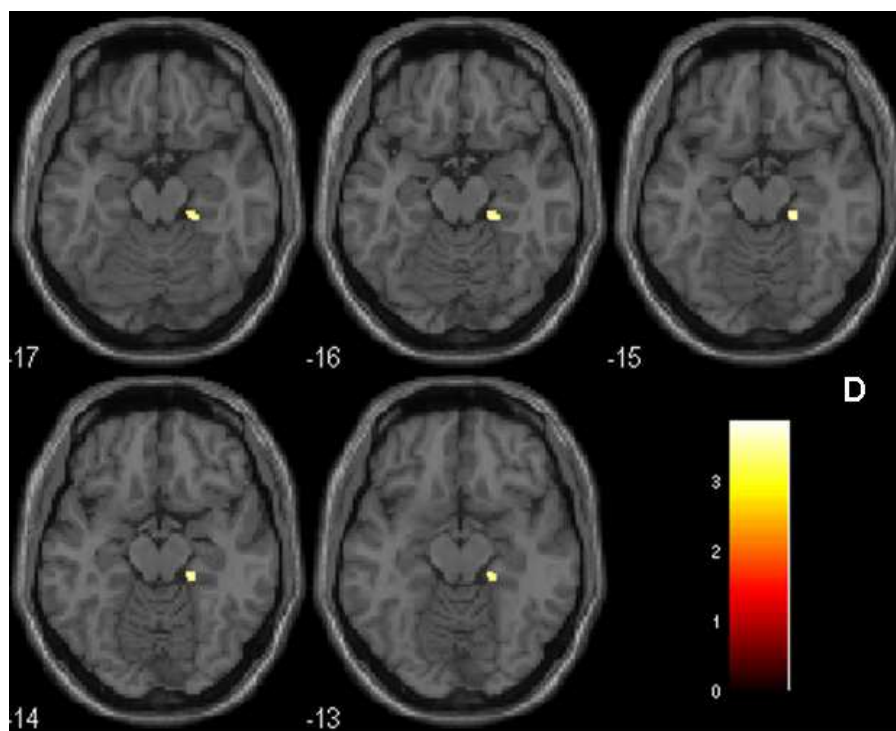
Observamos a presença de correlações negativas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em córtex límbico envolvendo áreas preditas a priori, incluindo a esquerda o hipocampo e o giro parahipocampal. A tabela 11 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobrevieram à comparação múltipla.

Tabela 11: Correlações lineares negativas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em idosos.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Hipocampo esquerdo	24	3,54	19 -29 -13	0,019
Parahipocampal esquerdo	190	3,61	20 -30 -15	0,013

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual *voxels* (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous *voxels* that surpassed the initial threshold of $p < 0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the *voxel* of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the *voxel* of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 5: Correlações lineares negativas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta localizada à esquerda envolvendo o hipocampo ($Z=3,54$) e giro parahipocampal ($Z=3,61$).

A análise de correlações negativas entre escores de atenção e distribuição de SC incluindo a APOE4 como variável de confusão, observamos que os resultados em regiões preditas *a priori* em área límbica a esquerda, como hipocampo ($p=0,024$; $k=18$; $Z=3,39$) e giro parahipocampal ($p=0,015$; $k=164$; $Z=3,54$) se mantiveram. Nesta mesma análise observamos novas áreas envolvendo o córtex temporal inferior direito ($p=0,020$; $k=162$; $Z=3,78$), e córtex

frontal superior medial esquerdo ($p=0,033$; $k=144$; $Z=3,58$), sobreviveram ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas.

5.3.1.6. Correlações lineares positivas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.

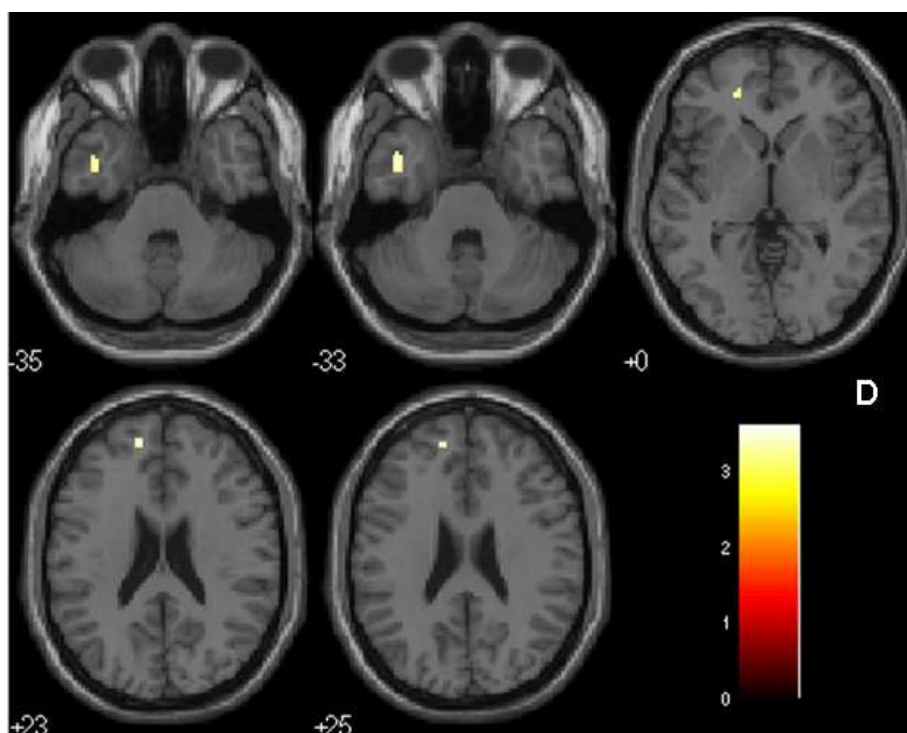
Observamos a presença de correlações positivas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em córtex frontal superior e temporal medial direito. A tabela 12 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobrevieram à comparação múltipla.

Tabela 12: Correlações lineares positivas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em idosos.

<i>Área cerebral</i>			<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Córtex Frontal Superior Medial direito			125	3,53	-13 51 23	0,030
Córtex Temporal Medial direito			175	3,46	-40 1 -33	0,002

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual voxels (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous voxels that surpassed the initial threshold of $p<0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the voxel of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 6: Correlações lineares positivas entre escores de atenção e distribuição de substância cinzenta em idosos.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta na região do córtex frontal superior medial direito ($Z=3,53$) e córtex Temporal Medial direito ($Z=3,46$).

Após a inclusão da APOE4 como variável de confusão na análise de correlações positivas entre escores de atenção e distribuição de SC, observamos que os resultados obtidos nas regiões do córtex frontal e temporal direito não se mantiveram. Novas áreas não previstas *a priori* à direita envolvendo córtex frontal superior ($p=0,043$; $k=103$; $Z=3,61$) e cíngulo anterior

($p=0,017$; $k=32$; $Z=3,57$) sobreviveram ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas.

5.3.1.7. Correlações lineares negativas entre escores de fluência verbal e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.

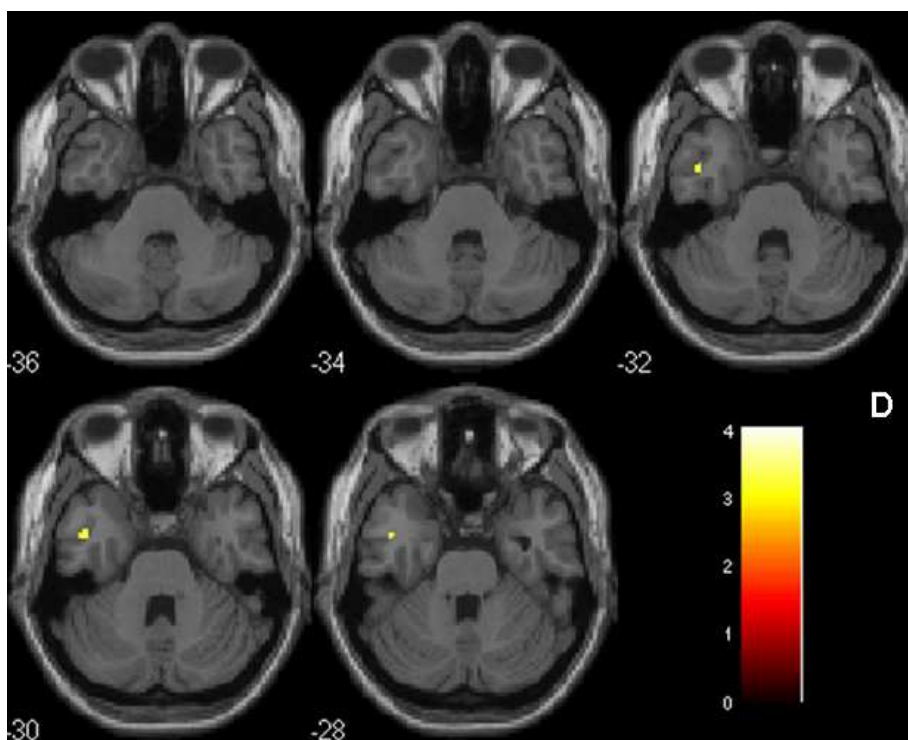
Observamos a presença de correlações negativas entre escores de fluência verbal e distribuição de substância cinzenta em córtex temporal medial direito. A tabela 13 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobrevieram à comparação múltipla.

Tabela 13: Correlações lineares negativas entre escores de fluência verbais e distribuição de substância cinzenta em idosos.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE^a</i>
Córtex Temporal medial direito	9	3,25	-43 1 -32	0,041

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual *voxels* (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous *voxels* that surpassed the initial threshold of $p<0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the *voxel* of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 7: Correlações lineares negativas entre escores de fluência verbais e distribuição de substância cinzenta.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta na região do córtex Temporal medial direito ($Z=3,25$).

Observamos a presença de correlações positivas entre escores de atenção e distribuição de SC quando incluímos a APOE4 como variável de confusão, em córtex frontal superior medial direito ($p=0,020$; $k=71$; $Z=3,65$), cíngulo anterior direito ($p=0,004$; $k=87$; $Z=3,98$). Não observamos a presença de correlação em córtex temporal que sobrevivesse ao limiar estatístico corrigido para comparação múltipla.

5.3.1.8. Correlações lineares positivas entre escores de fluência verbal e distribuição de substância cinzenta em idosos da comunidade.

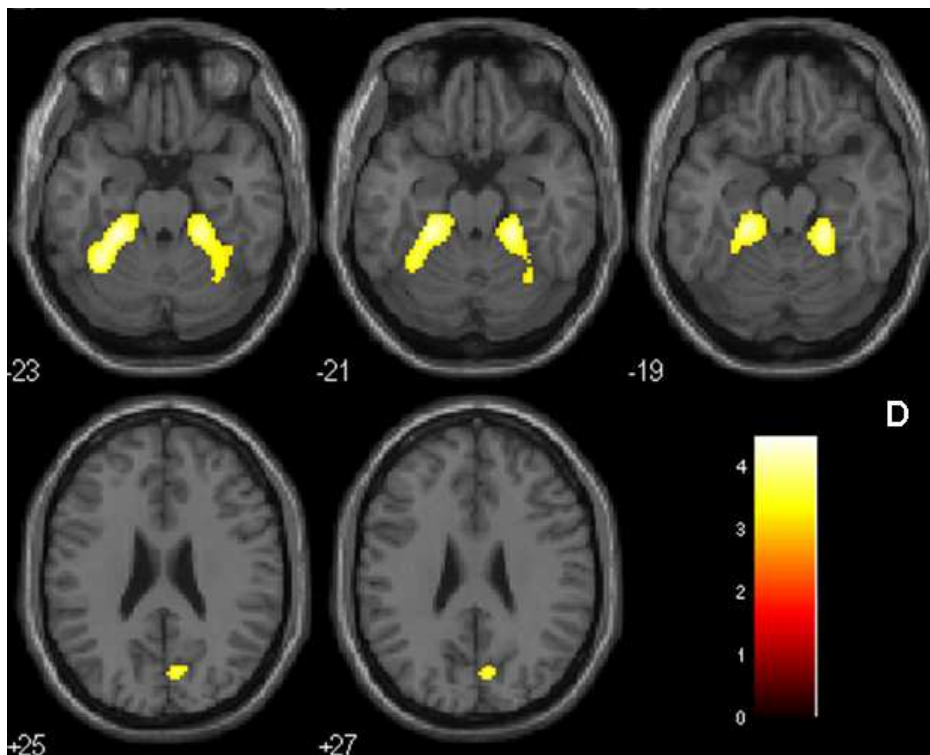
Observamos a presença de correlações positivas entre escores de fluência verbal e distribuição de substância cinzenta em córtex límbico envolvendo áreas preditas a priori, incluindo a esquerda o cúneo e o giro parahipocampal bilateral. A tabela 14 apresenta os resultados de tamanho e localização pico do cluster que sobrevieram à comparação múltipla.

Tabela 14: Correlações lineares positivas entre escores de fluência verbal e distribuição de substância cinzenta em idosos.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Parahipocampal direito	530	4,04	-20 -31 -19	0,003
Parahipocampal esquerdo	558	4,00	24 -31 -21	0,003
Cúneo esquerdo	509	3,71	8 -73 25	0,012

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual voxels (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous voxels that surpassed the initial threshold of $p < 0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the voxel of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 8: Correlações lineares positivas entre escores de fluência verbal e distribuição de substância cinzenta.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta na região do cíneo esquerdo ($Z=3,71$), giro parahipocampal direito ($Z=4,04$) e giro parahipocampal esquerdo ($Z=4,00$).

Repetimos a análise de correlações positivas entre escores de fluência verbal e distribuição de SC incluindo a APOE4 como variável de confusão e observamos que os resultados das regiões preditas *a priori* em área límbica em giro parahipocampal esquerdo ($p=0,004$; $k=481$; $Z=3,94$), direito ($p=0,007$; $k=459$; $Z=3,84$) e cíneo esquerdo ($p=0,024$; $k=281$; $Z=3,50$) mantiveram uma significância estatística para comparação múltipla ($p < 0,05$). Também observamos a presença de correlação em córtex temporal superior direito

($p=0,010$; $k=908$; $Z=3,95$) e em áreas não preditas *a priori* em insula direita ($p=0,015$; $k=40$; $Z=3,71$), esquerda ($p=0,027$; $k=76$; $Z=3,54$), giro fusiforme esquerdo ($p=0,006$; $k=2187$; $Z=4,04$) e direito ($p=0,003$; $k=1621$; $Z=4,27$) que sobrevivesse ao limiar estatístico corrigido para comparação múltipla.

5.3.2. Comparação entre distribuição do padrão de substância cinzenta de idosos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles em uma amostra de base populacional.

5.3.2.1. Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.

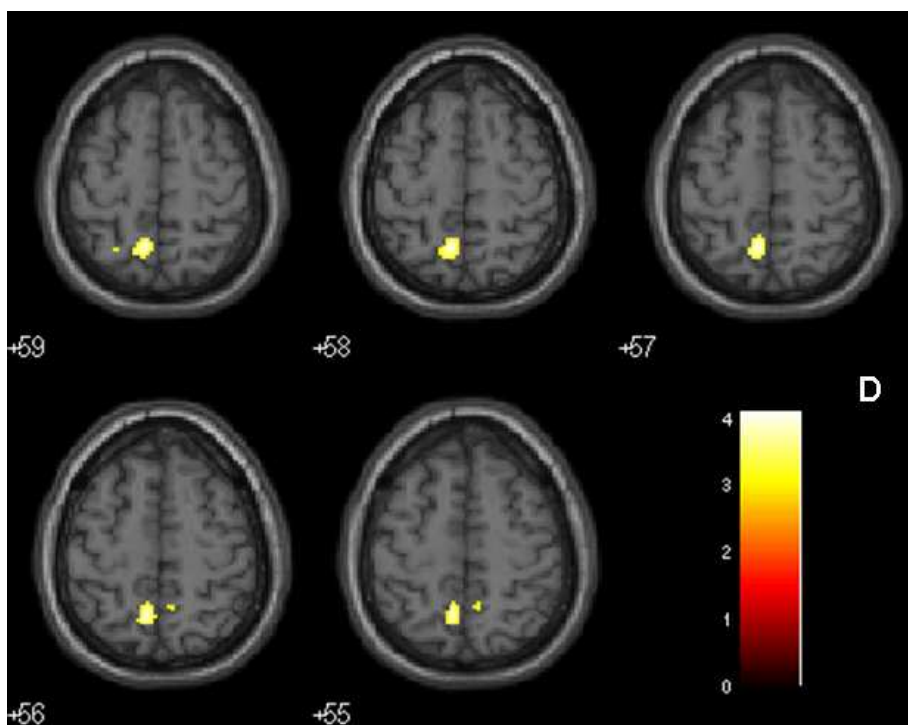
Nas áreas preditas *a priori* nós observamos focos de redução de SC em pré-cúneo direito ($p=0,008$) que sobrevivesse a comparação múltipla nos sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.

Tabela 15: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Pré-cúneo direito	922	4,02	-7 -57 57	0,008

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual voxels (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous voxels that surpassed the initial threshold of $p<0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the voxel of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 9: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta na região do pré-cúneo direito ($Z=4,02$).

Repetimos a análise incluindo a APOE4 como variável de confusão e observamos que focos de redução de SC em pré-cúneo direito ($p=0,009$; $k=922$; $Z=3,99$) se manteve. Houve também a presença de redução de SC na região do córtex parietal superior direito ($p=0,050$; $k=89$; $Z=3,36$) que sobreviveu a comparação múltipla nos sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.

5.3.2.2. Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios.

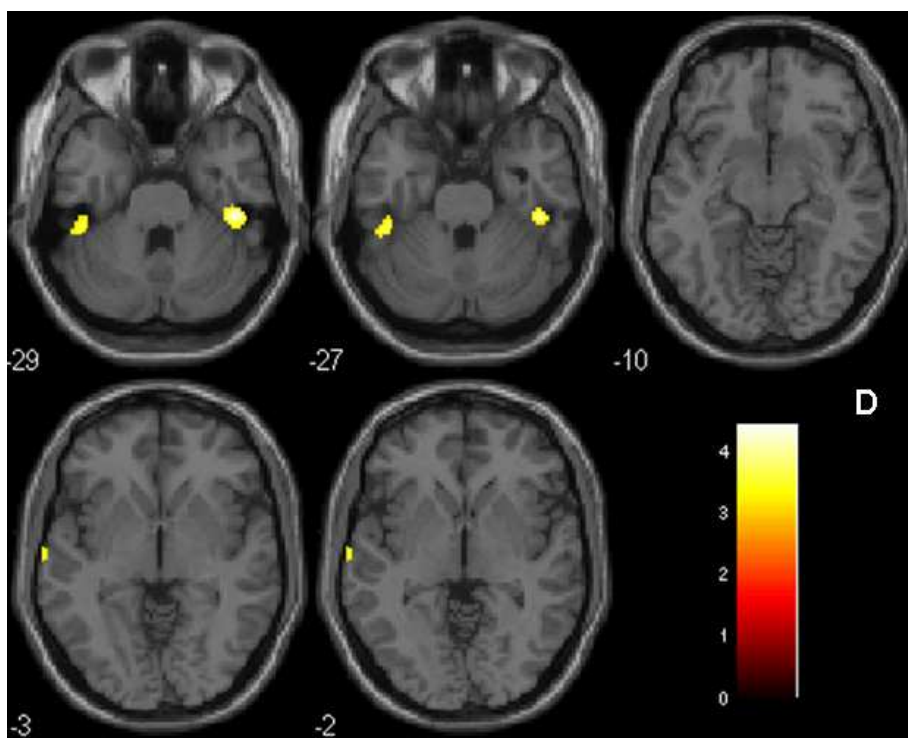
Nós observamos em áreas preditas *a priori* a presença de redução de SC nos sujeitos controles em comparação com sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios que sobrevivesse ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas na nossa amostra.

Tabela 16: Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Córtex Temporal Inferior Esquerdo	386	4,25	45 -29 -29	0,003
Córtex Temporal Superior Direito	165	3,61	-69 -13 -2	0,030

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual *voxels* (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous *voxels* that surpassed the initial threshold of $p < 0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the *voxel* of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 10: Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta na região do córtex temporal inferior esquerdo ($Z=4,25$) e temporal superior direito ($Z=3,61$).

Observamos a presença de redução de SC nos sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em regiões preditas *a priori* em córtex temporal inferior esquerdo ($p=0,004$; $k=371$; $Z=4,23$), superior direito ($p=0,034$; $k=129$; $Z=3,58$), se manteve quando repetimos a análise incluindo a APOE4 como variável de confusão. Na mesma análise uma região não predita *a priori* no giro fusiforme

($p=0,040$; $k=238$; $Z=3,50$) que sobreviveu ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas.

5.3.3. Comparação entre distribuição do padrão de substância cinzenta de idosos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles em uma amostra de base populacional com escore cognitivo total como variável de interesse.

5.3.3.1. Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore cognitivo total como variável de interesse.

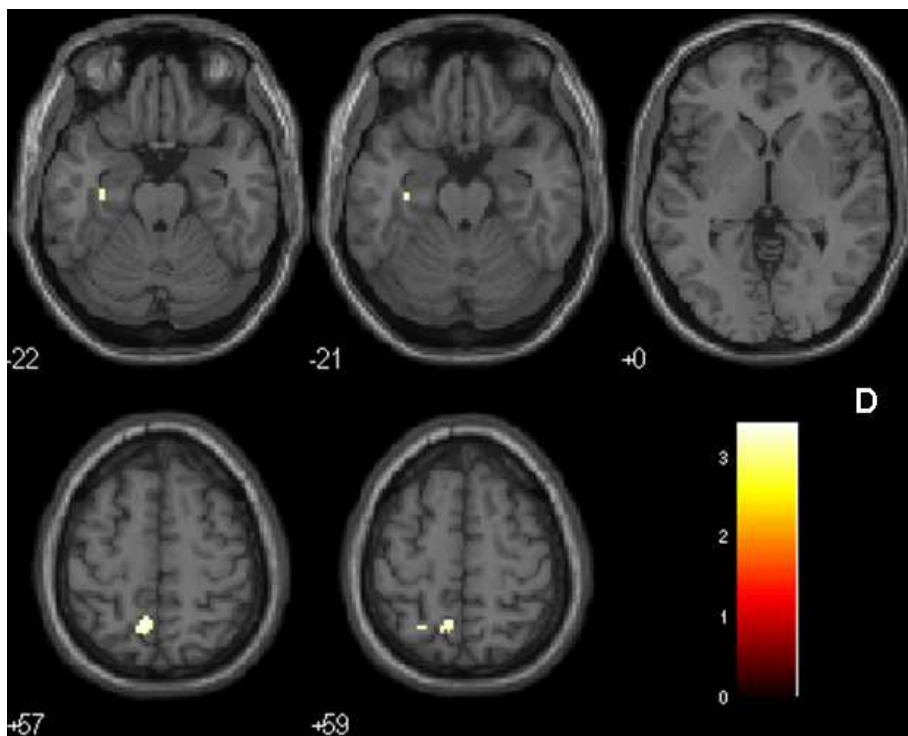
Observamos focos de redução de SC em córtex límbico envolvendo áreas preditas *a priori* que sobrevivesse a comparação múltipla nos sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.

Tabela 17: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore cognitivo total como variável de interesse.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Hipocampo direito	14	3,18	-33 -17 -22	0,029
Parahipocampal direito	31	3,17	-33 -19 -21	0,035
Pré-cúneo direito	426	3,38	-7 -57 57	0,041

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual *voxels* (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous *voxels* that surpassed the initial threshold of $p<0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the *voxel* of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the *voxel* of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 11: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore cognitivo total como variável de interesse.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta localizada à direita envolvendo o hipocampo ($Z=3,18$), giro parahipocampal ($Z=3,17$) e pré-cúneo ($Z=3,38$).

Incluimos a APOE4 como variável de confusão e observamos que a presença de redução de SC nos sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles se manteve apenas na região predita *a priori* em pré-cúneo direito ($p=0,049$; $k=274$; $Z=3,48$) e os resultados envolvendo hipocampo e giro parahipocampal não sobreviveram ao limiar estatístico corrigido para comparação múltipla.

5.3.3.2. Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore cognitivo total como variável de interesse.

Após levar em conta o escore cognitivo total como variável de interesse, nós não observamos a presença de redução de SC nos sujeitos controles em comparação com idosos com prejuízo em múltiplos domínios que sobrevivesse ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas na nossa amostra.

Quando incluímos na mesma análise a APOE4 como variável de confusão observamos foco de redução de SC envolvendo área predita *a priori* em córtex temporal inferior esquerdo ($p=0,012$; $k=220$; $Z=3,90$) e superior direito ($p=0,042$; $k=104$; $Z=3,51$).

5.3.4. Comparação entre distribuição do padrão de substância cinzenta de idosos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles em uma amostra de base populacional com escore de memória como variável de interesse.

5.3.4.1. Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de memória como variável de interesse.

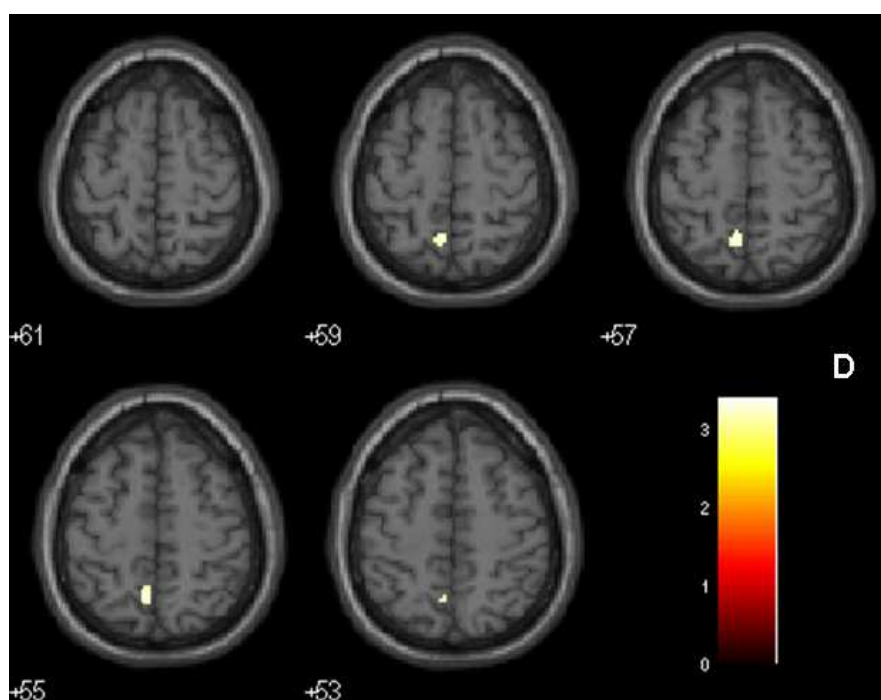
Observamos focos de redução de SC envolvendo áreas preditas *a priori* (pré-cúneo) que sobrevivesse a comparação múltipla nos sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.

Tabela 18: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de memória como variável de interesse.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Pré-cúneo direito	373	3,37	-7 -57 57	0,043

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual *voxels* (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous *voxels* that surpassed the initial threshold of $p < 0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the *voxel* of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 12: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de memória como variável de interesse.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta na região límbica envolvendo o pré-cúneo direito ($Z=3,37$).

Repetimos a análise incluindo a APOE como variável de confusão e observamos que o foco de redução de SC envolvendo o pré-cúneo direito ($p=0,014$; $k=887$; $Z=3,87$) se manteve entre os sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.

5.3.4.2. Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore de memória como variável de interesse.

Após levar em conta o escore de memória como variável de interesse, nós não observamos a presença de redução de SC nos sujeitos controles em comparação com idosos com prejuízo em múltiplos domínios que sobrevivesse ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas na nossa amostra.

Ao repetir a análise incluindo a APOE como variável de confusão observamos a redução de SC em região predita *a priori* em córtex temporal inferior esquerdo ($p=0,005$; $k=370$; $Z=4,16$) e um foco em região não predita *a priori* no giro fusiforme direito ($p=0,050$; $k=212$; $Z=3,43$).

5.3.5. Comparação entre distribuição do padrão de substância cinzenta de idosos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles em uma amostra de base populacional com escore de atenção como variável de interesse.

5.3.5.1. Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de atenção como variável de interesse.

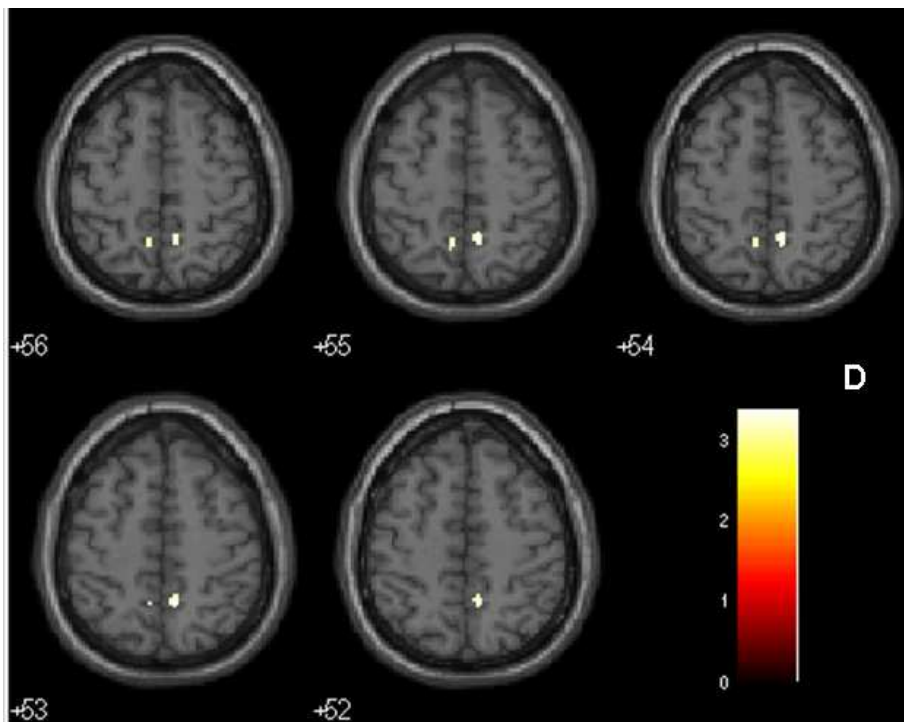
Observamos focos de redução de SC envolvendo área predita *a priori* (pré-cúneo) que sobrevivesse a comparação múltipla nos sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.

Tabela 19: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de atenção como variável de interesse.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Pré-cúneo esquerdo	184	3,33	8 -52 54	0,050

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual *voxels* (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous *voxels* that surpassed the initial threshold of $p < 0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the *voxel* of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 13: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de atenção como variável de interesse.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta localizada à esquerda envolvendo o pré-cúneo ($Z=3,33$).

Na inclusão da APOE como fator de confusão, o foco de redução de SC entre sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios comparados a controles envolvendo região predita *a priori* em pré-cúneo esquerdo ($p=0,027$; $k=597$; $Z=3,69$) manteve a significância estatística ($p < 0,05$). Observamos também redução em pré-cúneo direito ($p=0,016$; $k=782$; $Z=3,83$) que sobreviveu ao limiar estatístico corrigido para comparação múltipla.

5.3.5.2. Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore de atenção como variável de interesse.

Após levar em conta o escore de atenção como variável de interesse, nós não observamos a presença de redução de SC nos sujeitos controles em comparação com idosos com prejuízo em múltiplos domínios que sobrevivesse ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas na nossa amostra.

Ao repetirmos a mesma análise incluindo a APOE como fator de confusão, observamos foco de redução de SC envolvendo região predita *a priori* em córtex temporal direito ($p=0,006$; $k=343$; $Z=4,09$) e inferior esquerdo ($p=0,010$; $k=230$; $Z=3,97$) nos sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios comparados aos sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios.

5.3.6. Comparação entre distribuição do padrão de substância cinzenta de idosos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles em uma amostra de base populacional com escore de fluência verbal como variável de interesse.

5.3.6.1. Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de fluência verbal variável de interesse.

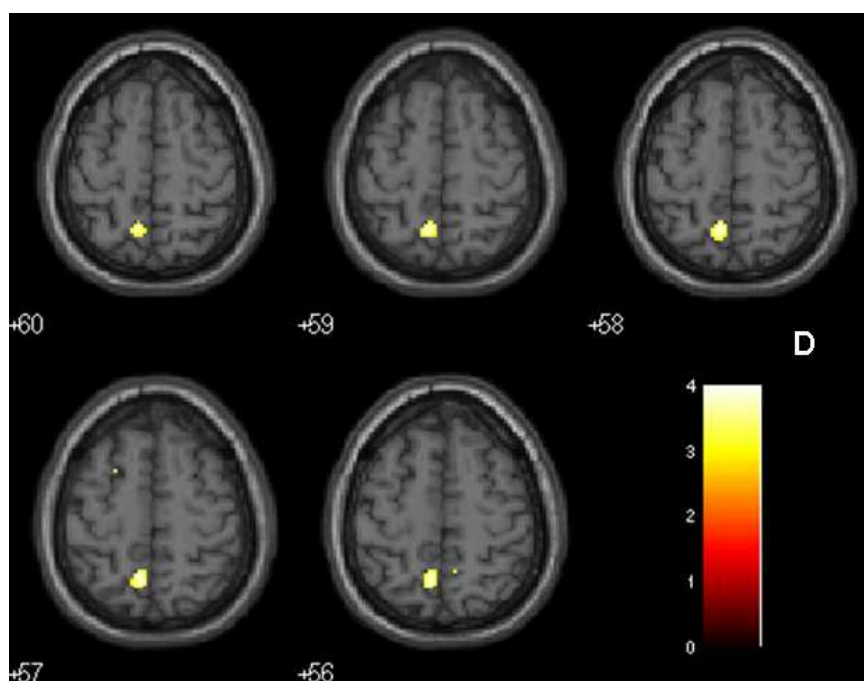
Observamos focos de redução de SC envolvendo áreas preditas *a priori* (pré-cúneo) que sobrevivesse a comparação múltipla nos sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles.

Tabela 20: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de fluência verbal como variável de interesse.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Pré-cúneo direito	635	3,89	-7 -56 58	0,013

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual voxels (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous voxels that surpassed the initial threshold of $p < 0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the voxel of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 14: Redução de substância cinzenta em sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios em comparação a controles com escore de fluência verbal como variável de interesse.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta localizada à direita envolvendo o pré-cúneo ($Z=3,89$).

Observamos na análise incluindo a APOE como variável de confusão e que o foco de redução de SC envolvendo o pré-cúneo direito ($p=0,015$; $k=647$; $Z=3,86$) se manteve na comparação entre os sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios a controles.

5.3.6.2. Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore de fluência verbal como variável de interesse.

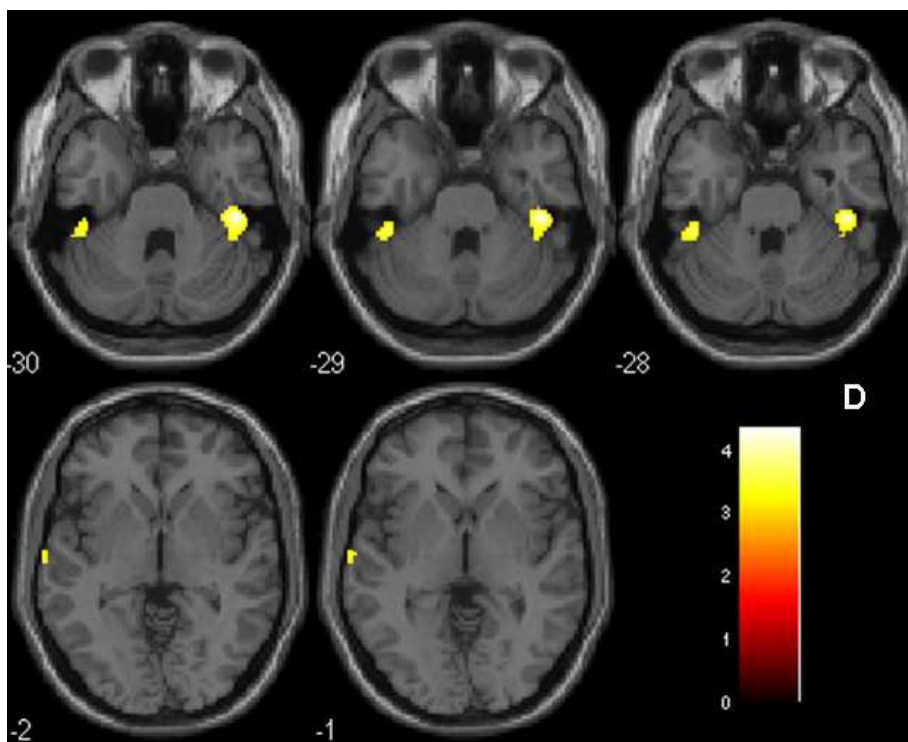
Após levar em conta o escore de fluência verbal como co-variáveis de interesse, nós observamos a presença de redução de SC nos sujeitos controles em comparação com idosos com prejuízo em múltiplos domínios que sobrevivesse ao limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas na nossa amostra, em córtex temporal superior direito e inferior esquerdo.

Tabela 21: Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore de fluência verbal como variável de interesse.

<i>Área cerebral</i>	<i>Tamanho do Cluster^b</i>	<i>Pico de Z Score^c</i>	<i>Coordenadas x,y,z (MNI)^d</i>	<i>P FWE</i>
Córtex Temporal Superior direito	154	3,57	-69 -13 -2	0,034
Córtex Temporal Inferior esquerdo	397	4,12	45 -29 -29	0,005

^a Statistical significance after correction for multiple comparisons; inferences made at the level of individual voxels (family-wise error correction)(Friston, 1996). ^b Number of contiguous voxels that surpassed the initial threshold of $p<0.01$ (uncorrected) in the statistical parametric maps. ^c Z scores for the voxel of maximal statistical significance. ^d Talairach & Tournoux (1998) coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each cluster.

Figura 15: Redução de substância cinzenta em sujeitos sem prejuízo em múltiplos domínios em comparação a idosos com prejuízo em múltiplos domínios com escore de fluência verbal como variável de interesse.



Focos de significância estatística visualizados sobre cortes axiais cerebrais normalizados espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988). Os números associados a cada corte do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z no padrão MNI. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. Os focos destacados em amarelo mostram onde foram encontradas anormalidades com limiar estatístico de $p < 0.001$ (não corrigido para comparações múltiplas). Os focos mostram alteração no compartimento de substância cinzenta na região do córtex temporal inferior esquerdo ($Z=4,12$) e superior direito ($Z=3,57$).

Repetimos a análise incluindo a APOE como variável de confusão e observamos que focos de redução de SC envolvendo áreas preditas *a priori* em córtex temporal superior direito ($p=0,036$; $k=120$; $Z=3,55$) e inferior esquerdo ($p=0,006$; $k=357$; $Z=4,09$) se mantiveram na comparação entre os sujeitos com prejuízo em múltiplos domínios a controles.

6. DISCUSSÃO

Até o presente momento, este é o primeiro estudo de neuroimagem estrutural que procura descrever as peculiaridades das alterações de SC associadas à presença de déficits cognitivos em um grupo representativo de indivíduos idosos da comunidade brasileira com baixa escolaridade. O nosso achado principal foi de redução de SC em idosos da comunidade associado ao desempenho cognitivo total, memória, atenção e fluência verbal envolvendo áreas límbicas, mais especificamente hipocampo, pré-cuno e giro parahipocampal, e também região do córtex temporal. Quando incluído a APOE4 como variável de confusão observamos que esses resultados se mantiveram sobrevivendo ao limiar estatístico corrigido para comparação múltipla.

Nas correlações lineares negativas entre distribuição de SC e os escores cognitivos observamos que as áreas que sobreviveram ao limiar estatístico corrigido para comparação múltipla envolvem áreas preditas *a priori* principalmente hipocampo, amígdala, giro parahipocampal, e temporal. Observamos que nas análises de correlações positivas entre os escores cognitivos e a distribuição de SC as áreas envolvidas foram hipocampo, giro parahipocampal e córtex temporal. Áreas não preditas *a priori* como córtex frontal também sobreviveram ao limiar estatístico corrigido para comparação múltipla

6.1. Amostra de base epidemiológica e definição prejuízo cognitivo.

São poucos os estudos populacionais sobre prejuízo cognitivo e DA no Brasil dificultando assim a estimativa da incidência e prevalência das doenças no Brasil (Sczufca, 2002; Sczufca, 2008a). Um ponto forte deste estudo é a utilização de uma amostra de base populacional, com a qual a partir da exclusão de sujeitos com demência, pudéssemos convocar indivíduos da comunidade avaliados extensamente através da utilização de uma bateria neuropsicológica validada transculturalmente (Prince, 2004; Prince, 2007). Um segundo aspecto forte do nosso estudo é a definição de prejuízo cognitivo com base no desempenho cognitivo da própria amostra. Um terceiro aspecto a ser considerado é a aplicação no mesmo dia da RM de avaliação cognitiva para obtenção de escore a ser utilizado nas análises de correlação com volumetria cerebral.

6.2. Presença de prejuízo cognitivo e achados silenciosos em exame de neuroimagem.

É importante notar que apesar de estudarmos indivíduos idosos saudáveis da comunidade, e previamente termos excluirmos os sujeitos com história de AVC, AIT, TCE grave, epilepsia, demência e Parkinson, ainda assim tivemos uma grande presença de sujeitos com achados silenciosos (meningioma de SNC, atrofia cortical, AVC silenciosos, e lacunas) nos exames de RM (24,7% da amostra). Para essa análise não levamos em conta a presença de HSB, mas somente lacunas, AVC e TU. A localização preferencial dos achados silenciosos na nossa amostra foi em gânglios da base e/ou tálamo

(72%). A maioria destes achados era de origem vascular, e a presença destas lesões foi associada a maior idade ($p < 0,001$) e menor nível educacional ($p = 0,023$). Finalmente, a presença de lesão também se associou a pior desempenho cognitivo avaliado pelo SKT no dia da RM ($p < 0,001$).

Esse achado vão ao encontro do observado nos estudos epidemiológicos. Em amostras populacionais a estimativa de AVC silencioso varia conforme a idade, de 180 em 100 mil entre 30-39 até 6900 em 100 mil em idades > 85 anos (Longstreth 1998; Leary, 2003; Floyd, 2006). No *Cardiovascular Health Study* (Longstreth 1998), em uma amostra de base populacional, foi observado que alargamento de ventrículos e proeminência de sulcos, bem como presença de HSB foram achados relativamente comuns nas RM. AVC com > 3 mm foram observados em 31% dos sujeitos e em 28% dos quais não havia história prévia (Longstreth 1998). A região que foi principalmente comprometida por esses AVC em estudos epidemiológicos foram os gânglios da base (Longstreth 1998).

Vale ressaltar que em quatro mulheres da nossa amostra inicial foi observada a presença de meningioma silencioso, descoberto através do exame de RM. Esse achado vai ao encontro do estudo publicado em 2003 por Krampla e col (Krampla, 2004) que observaram 9 casos de meningioma, desconhecido até o momento da investigação radiológica, entre 318 mulheres. A prevalência calculada de meningioma silencioso foi de cerca de 2800 casos em 100 mil mulheres idosas (Krampla, 2004).

6.3. Presença de prejuízo cognitivo e variáveis clínicas e demográficas.

A presença de prejuízo cognitivo na amostra total foi de 2,05%, com uma predominância de mulheres (n=4). A presença de prejuízo cognitivo foi associada a maior idade (p=0,002) e presença de diabetes (p=0,026), e pior desempenho cognitivo total (p<0,001) e das tarefas de memória (p<0,001), atenção (p<0,001) e fluência verbal (p=0,001).

No nosso estudo, consideramos declínio cognitivo quando após exclusão dos sujeitos com demência, havia a presença de um desempenho nos testes cognitivos de 1.5 desvio padrão abaixo do próprio grupo. Essa definição apresenta a vantagem de levar em conta diferenças populacionais e a questão da escolaridade, que em nosso país leva a um desempenho abaixo do observado em países desenvolvidos em testes padronizados (Scazufca, 2008a; Di Rienzo 2009). Além disso, a utilização de um escore obtido através de um composite de testes (cogscore) tem a vantagem de levar em conta diferenças regionais e dificuldade individuais em um determinado teste. Por outro lado, nos permite a avaliação mais ampla da associação de variáveis cognitivas e distribuição de SC conceituando o declínio cognitivo como um todo.

6.4. Presença de prejuízo cognitivo e achado quantitativos de volumetria cerebral.

Na investigação de alterações regionais da volumetria cerebral correlacionadas a desempenho cognitivo nós inicialmente delimitamos áreas de interesse, incluindo as regiões do hipocampo, pré-cúneo e cíngulo posterior, e

incluímos a medida do volume cerebral total de cada indivíduo (globals) como variável. Apenas reportamos resultados que sobrevivesse a correção para comparações múltiplas (*Family wise error* [FWE]). Uma segunda análise exploratória englobando o cérebro como um todo foi também realizado entre os dois grupos para identificação de áreas cerebrais não previstas *a priori* nas nossas hipóteses.

Nosso achado principal envolveu áreas preditas a priori, particularmente hipocampo e giro parahipocampal direito. Esse achado vai em direção ao observado na literatura por Chetelat e cols (Chetelat, 2005). Observamos que na inclusão da APOE4 como variável de confusão, a presença de correlações negativas e positivas entre escores cognitivos e distribuição de SC mantiveram os resultados em regiões preditas a priori como as áreas límbicas (hipocampo e giro parahipocampal) e córtex temporal. Nessa mesma análise observamos a presença de correlação em outras áreas a priori que sobreviveram ao limiar estatístico corrigido para comparação múltipla, como córtex occipital e cúneos e regiões não preditas a priori como córtex frontal, cíngulo anterior, insula e giro fusiforme.

Um achado não previsto a priori foi à presença de correlações negativas entre desempenho cognitivo e distribuição de SC em córtices temporal bilateral. Uma possível explicação para tais achados pode se associar a influências sócio-culturais que podem agir sobre a reserva cognitiva de sujeitos idosos quando comparamos estudos da comunidade de países desenvolvidos (Korf, 2004) com resultados provenientes da investigação de idosos moradores de uma comunidade de baixo poder aquisitivo como a nossa (Sczufca, 2008a; Sczufca, 2008b). Assim, é possível que devido aos nossos critérios de

inclusão e exclusão para esse estudo de volumetria baseada em voxel, tenha ocorrido um viés de seleção, no qual os sujeitos com perdas globais de SC envolvendo o córtex temporal tenham sido excluídos devido a presença de síndrome demencial.

6.5. Limitações presente estudo.

Uma primeira limitação deste estudo a ser ressaltada é relativa ao tamanho da amostra de sujeitos com prejuízo cognitivo (n=5) em comparação a de controles (n=239). Entretanto vale ressaltar que o presente estudo deriva de uma amostra de base populacional, na qual a definição de sujeitos com prejuízo cognitivo foi baseada em desempenho do indivíduo em comparação ao grupo no qual ele pertence. A identificação de apenas 5 sujeitos com prejuízo cognitivo em um grupo de 244 indivíduos da comunidade após exclusão dos sujeitos com transtornos neuropsiquiátricos maiores AVC, AIT e demência, é compatível com estudos prévios de prevalência de prejuízo cognitivo na comunidade (Sczufca, 2002; Petersen, 2008). Apesar de relativamente pequena essa amostra de sujeitos nos permitiu realizar uma avaliação qualitativa (presença/ausência achado silencioso) e quantitativa (volume cerebral total e alterações regionais).

Uma segunda limitação é a diferença do tempo entre a entrevista realizadas na segunda onda do SPAH e a realização da RM, em alguns casos esse período é de 1 ano, possibilitando a inclusão de sujeito no grupo controle que apresentavam algum grau de prejuízo cognitivo. Estudos mostram a possível conversão de prejuízo cognitivo para DA no grupo ou melhora do

prejuízo cognitivo (DeCarli, 2001). Com a finalidade de levarmos em conta esse aspecto realizamos uma avaliação neuropsicológica no próprio dia da RM, mas não a utilizamos para diagnósticos de prejuízo cognitivo (Flaks, 2006), mantendo a definição de prejuízo cognitivo como desempenho 1.5 desvio padrão abaixo da própria media do grupo.

7. CONCLUSÃO

Este é um estudo de corte transversal que procurou identificar a presença de alterações cerebrais e déficits cognitivos através de RM, numa amostra epidemiológica em idosos na faixa etária de 66 e 75 anos, usando métodos automatizados de quantificação *voxel-a-voxel*.

Observamos a presença de prejuízo cognitivo em 5 sujeitos da comunidade, representando no nosso universo 2,05% da amostra total.

Não foi possível comparar diretamente através de volumetria baseada em voxel os sujeitos com (n=5) e sem prejuízo cognitivo (n=239) devido ao fato de que estes foram excluídos pela presença de lesão silenciosa.

Nós observamos que a presença de pior desempenho cognitivo foi associada a perda de SC envolvendo córtex límbico, mais especificamente hipocampo e giro parahipocampal.

O padrão de localização dos achados de correlações negativas entre escores cognitivos e distribuição de SC em idosos da comunidade foram semelhantes àqueles observados em estágios iniciais da DA (hipocampo e giro parahipocampal, pré-cúneo e córtex temporal). Não observamos achados em cíngulo posterior.

8. ANEXOS

8.1. Artigo submetido ao Periódico: *Neurobiology of Aging*

Brain abnormalities associated with the presence of cognitive impairment in the elderly: an MRI study using voxel-based morphometry

Squarzoni,P.¹; Tamashiro-Duran,J.¹; Duarte,E.¹; Duran,F.L.S¹; Alves, T.C.T.F. ^{1,2}

¹ Neuroimaging in Psychiatry Laboratory, Psychiatry Department of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

² ABC Regional Medical School, Santo André, Brazil

Acknowledgment: P.S. was supported by CAPES-Brazil during the development of this work. This research was funded by the Wellcome Trust, UK, (GR066133MA) and by FAPESP, Brazil, (2004/15336-5 and 2004/12694-8). We thank to Professor Geraldo F. Busatto, Professor Paulo R. Menezes, Professor Marcia Scazufca and Professor Homero Vallada for helpful discussion.

Abstract

Introduction: Even in the absence of dementia, elderly people often present cognitive decline. Previous brain imaging studies have shown abnormalities involving the hippocampus, posterior cingulated gyrus, precuneus and other temporal medial structures. **Methodology:** We performed MRIs in a sample of 265 elderly people between 66 and 75 years old. The sample was divided in two groups; the first one had cognitive loss compatible to cognitive impairment diagnosis (characterized by the performance of 1.5 standard deviations below the group average), whereas the second group did not exhibit cognitive loss. The presence of brain alterations associated with the presence of cognitive deficits between the groups was investigated using an automatized method of voxel-to-voxel evaluation with statistical parametric mapping. **Results** Five subjects were identified with cognitive impairment in a population sample of 244 individuals. The presence of cognitive impairment was associated with the presence of silent lesion ($p=0.001$), age ($p=0.002$), and the presence of diabetes ($p=0.026$). Impairments in overall cognitive performance were associated with a reduction in gray matter (GM) involving the hippocampus and parahippocampal gyrus to the right ($p=0.049$ and $p=0.036$, respectively). Impairments in the performance of memory tasks were associated with a reduction in GM involving the hippocampus, parahippocampal gyrus, and amygdala regions to the left ($p=0.026$, $p=0.031$, and $p=0.007$, respectively). Impairments in attention tasks were associated with a reduction in GM involving the hippocampus and the parahippocampal gyrus to the left ($p=0.019$ and $p=0.013$, respectively). Finally, impairments in the cognitive performance of verbal fluency tasks were associated with a reduction in GM involving the

medial temporal cortex to the right ($p=0.041$). **Conclusion:** The presence of cognitive impairment was observed in a small percentage of the general population based on a comparison of performance within the sample group.

Key Words: Elderly; cognitive impairment; voxel based morphometry, structural MRI, population-based.

INTRODUCTION

With the increasing number and longevity of elderly people, dementia is expected to be one of the greatest public health challenges of the 21st century. For the elderly, memory complaints are common; indeed, problems with memory are seen as a characteristic of aging insofar as they affect 10% of the population aged 65 years and older (Chaves, 2009). However, when memory loss and other cognitive functions are high enough to interfere in personal, social and work activities, such losses must be evaluated as possible dementia. Dementia worsens the quality of life of elderly people and their families and leads to greater dependence and staggering social expenditures.

The concept of mild cognitive impairment (MCI) refers to an elderly individual who presents cognitive impairment higher than expected for his/her age range, though not sufficient for the diagnosis of dementia (Petersen, 2008). The progression of MCI varies between 6 to 25% a year (Sczufca, 2009; Petersen, 2009b). When followed longitudinally, MCI may evolve into dementia at more accelerated speed than experienced by the general population, or the condition may stabilize over the years (Petersen, 1999; Petersen 2003). The amnesic subtype of MCI presents the largest conversion rate to Alzheimer's disease (AD) during follow-up evaluations (Petersen, 2008). According to one study of patients who presented with isolated memory loss (that is, amnesic MCI), half evolved to dementia in a four-year follow-up (Bowen, 1997).

Nevertheless, most studies developed in Brazil use instruments standardized for American and European populations, and these instruments have not been transculturally validated (Sczufca, 2002). The instruments often require a high educational level and may be inadequate if the elderly population

studied present low educational levels or no education. In these situations, the instruments might overestimate the prevalence of MCI and dementia in the population, as the resulting figures on MCI and dementia cases would include elderly people with actual cognitive decline as well as elderly people with low or no education but without any cognitive decline (Scazufca, 2002). To address this problem, the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH) evaluated 2885 elderly subjects in a low-income community in the city of Sao Paulo (Scazufca, 2002) using a transculturally validated instrument and calculated the prevalence of dementia at 5.1% (Scazufca, 2008a).

The application of neuroimaging techniques, combined with transculturally validated cognitive instruments (Scazufca, 2002), make it possible to investigate *in vivo* brain alterations that are associated with the clinical conditions that accompany cognitive losses. Brain areas, such as the hippocampus (Hietanen, 2006), posterior cingulus and precuneus (Hamalainen, 2007), were found to be associated with the presence of MCI in elderly people. Alternatively, Bozzali et al. (2006) verified that when comparing patients with stabilized MCI and MCI deteriorating into Alzheimer's disease (AD), the limbic cortex regions (parahippocampal gyrus, hippocampus) and precuneus (Chetelat, 2005), as well as temporal, frontal, parietal cortex and insula areas (Bozzali, 2006), showed a reduction in those subjects who convert from MCI to AD. In a recent systematic and meta-analytical review of studies on voxel-based morphometry (VBM) of the neurostructural predictors of AD, Ferreira et al. (2009) found that individuals with atrophy in the left medial temporal lobes, particularly in the hippocampus and parahippocampal gyrus regions, may later convert to AD (Ferreira, 2009). However, the variability of these findings may be

related to variations in the criteria of the MCI definitions used by different groups, studies designs (Bozzali, 2006; Hietanen, 2006), or conclusions based on relatively small samples (Chetelat, 2005; Hietanen, 2006).

Based on these shortcomings, Marquis et al. (2002) prospectively studied 108 subjects from the community that did not present cognitive deficits for six years and verified that memory decline and the presence of alteration in MRIs in the hippocampal region were both risk factors for developing AD. However, the authors applied the region of interest (ROI) technique, according to which all cuts in the MRI images of a pre-determined area are manually implemented (Marquis, 2002). In contrast, an application of a voxel-based methodology in studies of structural and functional neuroimaging would allow us to identify alterations in other brain regions not previously predicted. This way, greater knowledge of the neuroanatomic substrate associated with cognitive decline in the elderly may allow us to establish an earlier diagnosis of AD and facilitate the development of new therapeutic strategies.

METHODS

Study sample

The current MRI study received approval from the local Committee for Ethics and Research, and written consent was obtained from all subjects. The characteristics of the SPAH study have been described in detail elsewhere (Sczufca, 2007). In brief, all residents aged 65 or above ($n=2,072$) of pre-defined census sectors of an economically disadvantaged area of São Paulo were contacted with the aim of determining the prevalence of and risk factors for dementia (Prince, 2007; Sczufca, 2007; Sczufca, 2007). We initially

excluded all individuals aged above 75 years at the time of recruitment for MRI scanning (n=996) and those who had missing data that prevented Framingham Coronary Heart Disease Risk (FCHDR) scoring (n=107). We also excluded anyone who fulfilled the diagnostic criteria for any neuropsychiatric disorder (n=52). This led to the identification of 917 potentially eligible individuals. Telephone contacts were then made with each potentially eligible subject to invite him/her to take part in this brain imaging study and to check for the presence of contra-indications for MRI scanning (see Table 1). Such contacts were made concurrently with a second-year follow-up clinical evaluation by the epidemiological team (that is, the SPAH second-wave study). We failed to successfully contact 103 subjects, and of those who were reached, we excluded subjects who fulfilled exclusion criteria for MRI scanning (n=206, with 132 female and 74 male), thus resulting in a total of 608 subjects who were invited to undergo the brain imaging session. A total of 52 subjects refused to participate in the MRI investigation. To obtain sufficient statistical power, we used the software G*Power3 (Faul, 2007; Eriksson, 2009). Therefore, the collection of MRI data was devised for a minimum sample size of 156 to reach a power of 0.80 with an error probability α of 0.05 and an effect size of 0.40. Thus, we selected 248 dementia-free elderly subjects aged between 66 and 75 years; the female (n=134) and male (n=114) subjects were divided according to the presence of impairment cognitive and the absence of cognitive impairment (i.e., controls subjects).

Clinical and demographic measurements

The identification of cases of dementia and other major psychiatric disorders by the epidemiological team followed the protocol developed by the 10/66 Dementia Research Group (Prince, 2007; Scazufca, 2007; Scazufca, 2007). This protocol included the Community Screening Instrument for Dementia (CSI-D), an adapted version of the ten-word list of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), the animal-naming verbal fluency task from the CERAD, the Geriatric Mental State (GMS) (a standardised psychiatric interview), a structured neurological assessment, and a structured cardiological evaluation. The protocol had specific questions regarding Parkinson's disease, epilepsy, symptomatic or transient ischemic attacks, and severe head trauma. The presence of cognitive impairment, after excluding cases of dementia, was defined as a performance of 1.5 standard deviations below the mean performance in the cognitive battery described above, which was calculated for all subjects between 66 and 75 years of age from the original SPAH sample. Schooling data on each subject was extracted from the SPAH study database. In brief, we considered subjects as having 4 years of education if they had completed the 4th grade, 8 years if they had completed the 8th grade, 11 years if they had completed high school, and 15 years if they had completed college. If information on education was not available, the number of years until exiting the education system was used as the estimate of the mean number of years of education.

Genotyping: APOE4 measures

Genomic deoxyribonucleic acid was extracted from EDTA-anticoagulated whole blood. The single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs429358 and rs7412) that determine the APOE isoforms were genotyped by Prevention Genetics (www.preventiongenetics.com) using the Amplifluor SNPs genotyping system (Chemicon International). Tests for deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) were performed for the entire sample in the SPAH study. Two loci were tested and did not deviate from the HWE.

Brain imaging data acquisition

MRI images were acquired using a 1.5T General Electric Signa LX CVi scanner (Milwaukee, WI, USA) with the following standardized acquisition protocol: a) a dual-spin echo sequence of 120 transaxial slices across the entire brain (axial PD/T2); b) a T2-weighted fast spin-echo transaxial sequence with 88 slices; and c) a three-dimensional gradient echo with a Spoiled Gradient Recalled Acquisition (SPGR) sequence of 124 slices with TR/TE of 21.7 /5.2 msec, a flip angle of 20 degrees, 220 mm field of view (FOV), 1.5 mm slice thickness, a number of measures (NEX) of 01, and a 256x192 matrix.

Qualitative analysis

Data sets (SPGR, T2, and PD) were reconstructed and visually checked by a radiologist for identification of major artifacts and the presence of any gross brain lesions, such as tumors and silent infarcts (i.e., stroke or lacunar infarcts).

Image processing: voxel-based morphometry

Quantitative analyses were performed using the above SPGR sequence after exclusion of MRI scans in which silent brain lesions or artifacts were detected. The presence of cognitive impairment in association with rGM reductions was investigated using a voxel-based morphometry (VBM) approach with Statistical Parametric Mapping (SPM5) software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) run in Matlab version r2008a (Mathworks, Sherborn, Massachusetts). The default parameters were implemented in the VBM5 Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>). This protocol uses the unified segmentation approach implemented in SPM (Ashburner, 2005), which integrates the processes of tissue classification, MRI inhomogeneity bias correction, and spatial normalization to the standard SPM T1-MRI template. This approach is based on 152 healthy subjects from the Montreal Neurological Institute (MNI) and implements linear (12-parameter affine) and non-linear transformations. An extension of the Hidden Markov Random Field approach in the VBM5 toolbox was used to increase the quality of image segmentation (Cuadra, 2005). Subsequently, the final tissue maps of GM, white matter and cerebrospinal fluid were modulated by the Jacobian determinants derived from the spatial normalization to the MNI standard space, thus allowing brain structures with reduced volumes after spatial normalization in order that their total counts decreased by an amount proportional to the degree of the volume shrinkage. Note that the voxel sizes of segmented and spatially normalized images are 1mm x 1mm x 1mm. Last, images from patients with cognitive impairment and controls were smoothed using a 12mm Gaussian kernel, with

the aim of reducing variations caused by inter-individual differences in GM compartments.

Statistical analyses

Using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (10.0 version), group comparisons of clinical and demographic data (i.e., between subjects with cognitive impairment and those without cognitive impairment) were conducted using analyses of variance (ANOVA) for continuous variables (including age, mean years of education and cognitive battery [total cognitive score, memory, attention and verbal fluency]). Chi-square tests were used for other categorical variables. Seven masks were used in each hemisphere, including the lateral temporal cortex, lateral parietal cortex, hippocampus, parahippocampal gyrus, amygdala, precuneus, and posterior cingulate gyrus. In this exploratory correlation analysis, we only considered findings as significant if they still were observed after correcting for multiple comparisons at a FWE-corrected $p \leq 0.05$ threshold over the entire brain (Friston, 1996).

Subsequently, correlation analyses between the regional GM distribution and cognitive scores (i.e., total, attention, memory and verbal fluency) were assessed, including a measure of the total GM as a covariate. The total GM was given by the total number of voxels within the GM compartment of each subject. Only voxels with values above an absolute GM threshold of 0.05 were entered in such analyses, resulting in a searching volume of approximately 250,000 voxels. Resulting statistics were evaluated at a $p < 0.001$ level of significance and displayed as a statistical parametric map (SPM) into standard

anatomical space with $Z = 3.09$. First, the SPM was inspected in a hypothesis-driven fashion by searching for clusters of voxels in regions where a significant correlation between regional GM and cognitive performance had been predicted *a priori* (i.e., the lateral temporal-parietal cortices, hippocampus, parahippocampal gyrus, amygdala, precuneus, cuneus and posterior cingulate gyrus). This hypothesis-driven analysis was conducted using the small volume correction (SVC) approach, with the purpose of constraining the total number of voxels included in the analysis. Each region was circumscribed by merging the spatially normalized region-of-interest masks available in the Anatomical Automatic Labeling SPM toolbox. Anatomical masks were used in each hemisphere, resulting in search volumes of 3141 voxels for the lateral temporal cortex (encompassing the superior, middle and inferior temporal gyri); 3455 voxels for the lateral parietal cortex (encompassing the supramarginal, posterior and angular gyri); 946 voxels for the hippocampus; 978 voxels for the parahippocampal gyrus; 248 voxels for the amygdala; 3140 voxels for the precuneus; and 335 voxels for the posterior cingulate gyrus. To investigate whether our VBM findings were related to genetic predisposition, we repeated the above analysis including APOE4 status as a covariate of interest. Findings were reported as significant only if they appeared after using FWE to correct for multiple comparisons over the entire brain ($p < 0.05$). Subsequently, the SPM map was inspected again to identify any additional significant correlation between rGM and cognitive scores in unanticipated regions across the entire brain. Findings in these additional areas would only be reported as significant if they appeared after using FWE to correct for multiple comparisons over the entire brain ($p < 0.05$). In reporting significant findings of all voxel-based analyses

above, we converted the MNI coordinates of voxels with maximal statistical significances using the Talairach and Tournoux (1988) system (Brett, 2002).

RESULTS

Clinical and demographic characteristics of the entire sample (n= 244)

A total of 244 subjects were submitted to structural MRI evaluations from 2006 to 2008. Table 2 presents demographic and clinical data on participants separated according to the presence or absence of cognitive impairment. At the time of MRI scanning, subjects that entered VBM analysis were treated with the following medications: antihypertensives (n=108), hypoglycemic agents (n=34), statins (n=20), hormones (n=11), antidepressants (n=3), benzodiazepines (n=2), digitalis (n=2), corticosteroids (n=1), acetylsalicylic acid (n=25), calcium carbonate (n=13), and angiotensin-converting enzyme inhibitor (n=1).

Qualitative brain imaging analysis: the presence of silent brain lesions

A qualitative evaluation by a blinded radiologist identified in 60 (24.6% of the sample) subjects the presence of silent lesions of the central nervous system (CNS). Most silent lesions were of vascular origin (n=54, or 90% of the total silent findings) and were associated with the presence of cardiovascular risk. In addition, 6 (10% of the total silent findings) subjects were identified with a silent lesion characterized as vascular and/or tumor malformation.

Table 3 presents a comparison of subjects with silent findings (i.e., cerebral vascular accidents and gap) and no silent findings. Most of the 54 subjects that exhibited vascular silent lesions presented more than one lesion;

therefore we observed a total of 71 silent findings. Individuals with silent vascular lesion presented higher age ($p < 0.001$), presence of cardiac disease ($p = 0.048$), and worsened overall cognitive performance ($p = 0.001$), worsened performance on memory tasks ($p = 0.002$) and lower levels of attention ($p = 0.003$).

Linear correlations among the cognitive variables and the distribution of gray matter in the sampled elderly.

We investigated the presence of both positive and negative linear correlations among the cognitive variables (i.e., overall cognitive performance, memory, attention and verbal fluency) and the distribution of regional GM. **Table 4** presents results for size and cluster peak location, corrected after multiple comparisons.

Direct linear correlations between cognitive variables and regional gray matter distribution

A single cluster of significant direct correlation between regional GM distribution and total cognitive scores, corrected after multiple comparisons, was observed involving the parahippocampal gyrus. A bilateral cluster that encompassed the frontal cortex (i.e., the middle and superior of both sides) showed a significant, direct correlation between regional GM distribution and memory subscale scores, corrected after multiple comparisons. Two clusters involving the right frontal (i.e., middle and superior gyrus) and middle temporal cortices showed the presence of a significant direct correlation between the regional GM distribution and the attention subscale score, corrected after

multiple comparisons. Finally, three clusters showing significant direct correlations between regional GM distribution and verbal fluency scores, corrected after multiple comparisons, were observed for the right and left parahippocampal gyrus and left cuneus.

Inverse linear correlations between cognitive variables and regional gray matter distribution

Significant inverse correlations between the regional GM distribution and total cognitive scores, corrected after multiple comparisons, were observed in brain region predicted a priori, namely, the right middle, superior and inferior temporal cortices, and left inferior temporal cortex. Three clusters of significant inverse correlations between regional GM distribution and memory subscale score, corrected after multiple comparisons, were observed in the left hemisphere involving brains regions predicted a priori, namely, the amygdale, hippocampus and parahippocampal gyrus. Two clusters encompassing the left hippocampus and left parahippocampal gyrus showed the presence of significant inverse correlation between regional GM distribution and attention subscale score, corrected after multiple comparisons. Finally, significant inverse correlation between regional GM distribution and verbal fluency scores, corrected after multiple comparisons, was observed involving the middle temporal cortex.

Linear correlations among cognitive variables and gray matter distribution after including APOE4 status

Finally, we investigated the presence of both positive and negative linear correlations among the cognitive variables (overall cognitive performance, memory, attention and verbal fluency) and the distribution of regional gray matter after including APOE4 status as a covariate of interest. We found 41 (23.4% of the subjects that entered the VBM study) subjects positive for APOE4 status, none was homozygote. Table 5 presents results regarding size and cluster peak location that remained after multiple comparisons.

Direct linear correlations between cognitive variables and regional gray matter distribution after including APOE4 status as a covariate of interest

After including APOE4 status as a covariate of interest, we observed that the previous results showing significant direct correlations between total cognitive scores and regional GM distribution in the limbic area (i.e., right hippocampus and right parahippocampal gyrus) did not retain their statistical significance. A new cluster was observed that included the left inferior frontal cortex after including APOE4 status as a covariate of interest. In addition, after including APOE4 status as a covariate of interest, we observed that all previous results involving significant direct correlations between memory scores and regional GM distribution did not retain statistical significance. Regarding the investigation of attention scores and their linear correlation with the covariate of regional GM and APOE4 status, only findings involving the right superior frontal cortex retained statistical significance. A new linear correlation was observed involving the right anterior cingulated gyrus. Finally, all findings previously

described with respect to the direct linear correlation between verbal fluency and regional GM distribution retained their statistical significance. Furthermore, new findings were also observed involving the right superior temporal cortex, bilateral insula, bilateral fusiform gyri and right lingual gyrus.

Inverse linear correlations between cognitive variables and regional gray matter distribution after including APOE4 status as a covariate of interest

After including APOE4 status as a covariate of interest, we observed that the previous results involving significant inverse correlations between total cognitive scores and regional GM distribution in the right middle and left inferior temporal cortices retained statistical significance; however, the correlations involving the right superior and inferior temporal cortices did not retain statistical significance. A new cluster was observed involving the bilaterally inferior occipital cortices and right middle occipital cortex after including APOE4 status as a covariate of interest. After including APOE4 status as a covariate of interest, we observed that all previous results involving significant inverse correlations between memory scores and regional GM distribution did not retain their statistical significance. Regarding the investigation of attention scores and negative linear correlations with the covariation of regional GM and APOE4 status, both results involving limbic structures (i.e., right hippocampus and right parahippocampal gyrus) retained their statistical significance. New linear correlations were observed involving the right inferior temporal cortex and left middle superior frontal cortex. Finally, the significant negative correlation between verbal fluency and regional GM distribution involving the right middle temporal cortex was no longer statistically significant after including APOE4

status as a covariate. Furthermore, new findings were also observed involving the right middle and superior frontal cortices and right anterior cingulated gyrus.

Discussion

This is the first study that uses structural neuroimaging to describe the peculiarities of GM alterations associated with the presence of cognitive deficits in a representative group of elderly individuals from a low-education Brazilian community. Our main finding was the observation of an overall cognitive decline in association with regional GM reductions involving limbic structures (namely, the hippocampus and parahippocampal gyrus). Furthermore, an overall cognitive preservation was also observed in association with regional GM loss involving the bilateral temporal cortex.

Epidemiologic based sample and definition of cognitive impairment

There are few population studies on cognitive impairment and AD in Brazil, making it difficult to estimate the incidence and prevalence of such diseases in Brazil (Sczufca, 2002; Sczufca, 2008b). One important feature of this study is the use of a population-based sample; excluding subjects with dementia, we enrolled individuals from a single, targeted community extensively evaluate their condition through the use of transculturally validated neuropsychological tests (Prince, 2004; Prince, 2007). A second important aspect of our study is our definition of cognitive impairment, which is based on the cognitive performance of the sample itself. A third important aspect is the implementation of a MRI for cognitive evaluation the same day as obtaining a

composite score based on cognitive tests for use in correlation analysis of brain morphometry.

Presence of cognitive impairment and silent findings in MRI

It is important to note that though we excluded subjects with histories of stroke, transient ischemic attack (TIA), severe traumatic brain injury (TBI), epilepsy, dementia and Parkinson's disease, we still had a high presence of subjects with silent findings (i.e., CNS meningioma, cortical atrophy, silent stroke, and gaps) according to the MRI exams (24.7% of the sample). For the purposes of this analysis, we did not take into account the presence of gray matter hyperintensities (GMH) but only gaps, strokes and tumors. The preferential location of silent findings in our sample was in the basal and/or thalamus ganglia (72% of total silent brain lesions). Most of these findings were of vascular origin, and the presence of these lesions was associated with older age ($p < 0.001$) and lower education level ($p = 0.023$). These findings match observations in previous epidemiological studies. In population-based samples, the estimation of silent stroke varies according to age, from 180 per one hundred thousand between the ages of 30 to 39 years old to 6900 to one hundred thousand for individuals 85 years old and older (Longstreth, 1998; Leary, 2003; Floyd, 2006). In the Cardiovascular Health Study (Longstreth 1998), which was a population-based sample, both the widening of ventricles and sulci enlargement was frequently observed; in addition, the presence of GMH was a relatively common finding in that study's MRI evaluations. Strokes were observed in 31% of subjects, 28% of whom had no previous history (Longstreth 1998). In these epidemiological studies, strokes were mostly found

in the basal ganglia (Longstreth 1998). It is worth emphasizing that in four women from our initial sample, the presence of silent meningioma was observed based on their MRI exams. This finding matches the published study in 2003 by Krampla et al. (Krampla, 2004), which found 9 cases of meningioma, unknown until a radiological investigation of 318 women. The calculated prevalence of silent meningioma was about 2800 cases in one hundred thousand elderly women (Krampla, 2004)

The presence of cognitive impairment and clinical and demographic variables

The presence of cognitive impairment in the total sample was 2.05%, which showed a predominance of women (n=4). The presence of cognitive impairment was associated with older age ($p=0.002$), the presence of diabetes ($p=0.026$), and worsened overall cognitive performance ($p<0.001$), worsened memory tasks ($p<0.001$), lower levels of attention ($p<0.001$) and poor verbal fluency ($p=0.001$).

In our study, we noted a cognitive decline when, after excluding subjects with dementia, performance on the cognitive tests was at least 1.5 standard deviations below the sample's average performance. This definition has the advantage of taking into account population and education differences, which in Brazil may lead to performances lower than those observed in developed countries if standardized tests are used (Scazufo, 2008b; Di Rienzo 2009). Furthermore, the use of a score obtained through a composite of tests has the advantage of accounting for regional differences distinct from individual abilities with regard to a particular test. In addition, it allows us wider assessment of the

association between cognitive variables and the distribution of GM, thus enabling us to classify cognitive decline as a whole.

The presence of cognitive impairment and quantitative findings on brain morphometry

In the investigation of regional alterations of brain morphometry as related to cognitive performance, we initially limited the areas of interest to the hippocampus, precuneus and posterior cingulus, and we included a measurement of overall brain morphometry for each individual as a co-variable. We reported outcomes that appeared even after correcting for multiple comparisons. A second exploratory analysis involving the brain as a whole was also conducted between the two sample groups in order to identify brain areas not previously addressed in our hypotheses. Our main finding involves previously predicted areas, mainly, the hippocampus and right parahippocampal gyrus. This finding matches that observed by Chetelat et al. (Chetelat, 2005). An unpredicted finding was the presence of negative correlations between cognitive performance and GM distribution in the bilateral temporal cortex. A possible explanation for this finding may be associated with socio-cultural influences that affect the cognitive reserve of elderly from developed countries (Korf, 2004) as compared to elderly people with low economic statuses, such as in our study (Sczufca, 2008a; Sczufca, 2008b). Thus, it is possible that due to our inclusion and exclusion criteria in this voxel-based morphometry study, there was a selection bias in which subjects with overall GM loss involving temporal cortex were excluded due to the presence of dementia.

Limitations of the present study

The first limitation of this study is related to the size of the sample of cognitive impairment subjects ($n=5$) in comparison to the control subjects ($n=239$). We note that the present study is based on a population-based sample in which the definition of cognitive impairment was based on the performance of an individual in comparison to the group to which he/she belongs. The identification of only 5 subjects with cognitive impairment in a group of 244 individuals after excluding subjects with significant neuropsychiatric disorders, such as strokes, TIA and dementia, is compatible with previous studies on the prevalence of cognitive impairment (Sczufca, 2002; Petersen, 2008). Although this sample of subjects is relatively small, it allows us to make qualitative (i.e., regarding the presence or absence of silent findings) and quantitative (i.e., regarding the overall brain morphometry and regional alterations) evaluations.

A second limitation involves the difference in gap in time between the interviews in the second wave of SPAH and the MRI evaluations. In some cases, this period was as great as a year, making it possible that a subject in the control group could begin to present some degree of cognitive impairment. Studies have demonstrated the possible conversion of cognitive impairment into AD (DeCarli, 2001). In order to take this issue into account, we implement a neuropsychologic evaluation the same day as the MRI evaluations, though we did not use the former for diagnosing cognitive impairment (Flaks, 2006). Instead, we maintained our definition of cognitive impairment as a performance of 1.5 standard deviation below the group average.

Finally, a direct voxel-based group comparison between subjects with ($n=5$) and without ($n=239$) cognitive decline was not possible to be performed

once all subjects with cognitive decline also presented silent brain lesion, and therefore they were excluded from VBM analysis. However, it was possible to investigate the presence of linear correlation between cognitive performance and regional GM distribution in the overall sample.

Conclusion

We used a transversal cohort study in order to identify the presence of brain alterations and cognitive deficits through MRI evaluations in an epidemiologic sample of elderly people in the age range of 66 to 75 years old. Specifically, we used automatized methods involving voxel-by-voxel quantification. We observed the presence of cognitive impairment in five subjects, representing 2.05% of the overall sample. We observed that the presence of worsened cognitive performance was associated with GM loss involving the limbic cortex, more specifically, the hippocampus and parahippocampal gyrus. Our finding of negative correlations between cognitive scores and the distribution of GM in elderly from a low-income community in Brazil was similar to results observed in the early stages of AD involving the hippocampus and parahippocampal gyrus.

References

- Ashburner, J. and K. J. Friston (2005). "Unified segmentation." Neuroimage **26**(3): 839-51.
- Bowen, J., L. Teri, et al. (1997). "Progression to dementia in patients with isolated memory loss." Lancet **349**(9054): 763-5.
- Bozzali, M., M. Filippi, et al. (2006). "The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment." Neurology **67**(3): 453-60.
- Brett, M., I. S. Johnsrude, et al. (2002). "The problem of functional localization in the human brain." Nat Rev Neurosci **3**(3): 243-9.
- Chaves, M. L., A. L. Camozzato, et al. (2009). "Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil." J Geriatr Psychiatry Neurol **22**(3): 181-7.
- Chetelat, G., B. Landeau, et al. (2005). "Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study." Neuroimage **27**(4): 934-46.
- Cuadra, M. B., L. Cammoun, et al. (2005). "Comparison and validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images." IEEE Trans Med Imaging **24**(12): 1548-65.
- Di Rienzo, V. D. (2009). Participação em atividades e funcionamento cognitivo: estudo de coorte com idosos residentes em área de baixa renda no município de São Paulo. Psiquiatria. São Paulo, Faculdade de Medicina. **Doutor:** 188.

- Eriksson, S. H., M. Thom, et al. (2009). "Cortical neuronal loss and hippocampal sclerosis are not detected by voxel-based morphometry in individual epilepsy surgery patients." Hum Brain Mapp **30**(10): 3351-60.
- Faul, F., E. Erdfelder, et al. (2007). "G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences." Behav Res Methods **39**(2): 175-91.
- Ferreira, L. K., B. S. Diniz, et al. (2009). "Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: A meta-analysis of VBM studies." Neurobiol Aging.
- Friston, K. J., A. Holmes, et al. (1996). "Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power." Neuroimage **4**(3 Pt 1): 223-35.
- Hamalainen, A., S. Tervo, et al. (2007). "Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment." Neuroimage **37**(4): 1122-31.
- Hietanen, J. K., L. Nummenmaa, et al. (2006). "Automatic attention orienting by social and symbolic cues activates different neural networks: an fMRI study." Neuroimage **33**(1): 406-13.
- Korf, E. S., L. R. White, et al. (2004). "Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study." Hypertension **44**(1): 29-34.
- Krampla, W., S. Newrkla, et al. (2004). "Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA)." Cancer **100**(6): 1208-12.
- Longstreth, W. T., Jr. (1998). "Brain abnormalities in the elderly: frequency and predictors in the United States (the Cardiovascular Health Study).

- Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group." J Neural Transm Suppl **53**: 9-16.
- Marquis, S., M. M. Moore, et al. (2002). "Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons." Arch Neurol **59**(4): 601-6.
- Petersen, R. C. (2003). "Mild cognitive impairment clinical trials." Nat Rev Drug Discov **2**(8): 646-53.
- Petersen, R. C. and S. Negash (2008). "Mild cognitive impairment: an overview." CNS Spectr **13**(1): 45-53.
- Petersen, R. C., R. O. Roberts, et al. (2009b). "Mild cognitive impairment: ten years later." Arch Neurol **66**(12): 1447-55.
- Petersen, R. C., G. E. Smith, et al. (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome." Arch Neurol **56**(3): 303-8.
- Prince, M., C. P. Ferri, et al. (2007). "The protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme." BMC Public Health **7**(147): 165.
- Prince, M., N. Graham, et al. (2004). "Alzheimer Disease International's 10/66 Dementia Research Group - one model for action research in developing countries." Int J Geriatr Psychiatry **19**(2): 178-81.
- Scazufca, M., O. P. Almeida, et al. (2009). "Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **259**(1): 8-15.
- Scazufca, M., A. T. Cerqueira, et al. (2002). "[Epidemiological research on dementia in developing countries]." Rev Saude Publica **36**(6): 773-8.

- Scazufca, M., P. R. Menezes, et al. (2008b). "Risk factors across the life course and dementia in a Brazilian population: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH)." Int J Epidemiol **37**(4): 879-90.
- Scazufca, M., P. R. Menezes, et al. (2007). "High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil." International Psychogeriatrics **17**(0): 1-17.
- Scazufca, M., P. R. Menezes, et al. (2008a). "High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in Sao Paulo, Brazil." Int Psychogeriatr **20**(2): 394-405.
- Scazufca, M. and C. A. Seabra (2007). "Sao Paulo portraits: ageing in a large metropolis." Int J Epidemiol.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allen, J. S., J. Bruss, C. K. Brown and H. Damasio (2005). "Normal neuroanatomical variation due to age: the major lobes and a parcellation of the temporal region." Neurobiol Aging **26**(9): 1245-60; discussion 1279-82.
- Almeida, J. R. and O. V. Forlenza (2006). Envelhecimento e transtornos psiquiátricos. Fisiopatologia dos Transtornos Psiquiátricos. G. F. Busatto. São Paulo, Atheneu. **6**.
- Alves, T. C., J. Rays, R. Fraguas, Jr., M. Wajngarten, J. C. Meneghetti, S. Prando and G. F. Busatto (2005). "Localized cerebral blood flow reductions in patients with heart failure: a study using 99mTc-HMPAO SPECT." J Neuroimaging **15**(2): 150-6.
- Ashburner, J. and K. J. Friston (2000). "Voxel-based morphometry--the methods." Neuroimage **11**(6 Pt 1): 805-21.
- Ashburner, J. and K. J. Friston (2005). "Unified segmentation." Neuroimage **26**(3): 839-51.
- Benedetti, B., A. Charil, M. Rovaris, E. Judica, P. Valsasina, M. P. Sormani and M. Filippi (2006). "Influence of aging on brain gray and white matter changes assessed by conventional, MT, and DT MRI." Neurology **66**(4): 535-9.
- Bottino, C. M., D. Azevedo, Jr., M. Tatsch, S. R. Hototian, M. A. Moscoso, J. Folquitto, A. Z. Scalco, M. C. Bazzarella, M. A. Lopes and J. Litvoc (2008). "Estimate of dementia prevalence in a community sample from Sao Paulo, Brazil." Dement Geriatr Cogn Disord **26**(4): 291-9.

- Bowen, J., L. Teri, W. Kukull, W. McCormick, S. M. McCurry and E. B. Larson (1997). "Progression to dementia in patients with isolated memory loss." Lancet **349**(9054): 763-5.
- Bozzali, M., M. Filippi, G. Magnani, M. Cercignani, M. Franceschi, E. Schiatti, S. Castiglioni, R. Mossini, M. Falautano, G. Scotti, G. Comi and A. Falini (2006). "The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment." Neurology **67**(3): 453-60.
- Bradac, G. B., F. Nussel and R. Ferszt (1986). "Lesions of high signal intensity at magnetic resonance imaging in vascular dementia." Acta Radiol Suppl **369**: 385-7.
- Brett, M., I. S. Johnsrude and A. M. Owen (2002). "The problem of functional localization in the human brain." Nat Rev Neurosci **3**(3): 243-9.
- Brooks, B. L., G. L. Iverson and T. White (2007). "Substantial risk of "Accidental MCI" in healthy older adults: base rates of low memory scores in neuropsychological assessment." J Int Neuropsychol Soc **13**(3): 490-500.
- Cabeza, R. and L. Nyberg (2000). "Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies." J Cogn Neurosci **12**(1): 1-47.
- Carne, R. P., S. Vogrin, L. Litewka and M. J. Cook (2006). "Cerebral cortex: an MRI-based study of volume and variance with age and sex." J Clin Neurosci **13**(1): 60-72.
- Chaves, M. L., A. L. Camozzato, C. Godinho, I. Piazenski and J. Kaye (2009). "Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil." J Geriatr Psychiatry Neurol **22**(3): 181-7.

- Chetelat, G., B. Landeau, F. Eustache, F. Mezenge, F. Viader, V. de la Sayette, B. Desgranges and J. C. Baron (2005). "Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study." Neuroimage **27**(4): 934-46.
- Chung, S. C., B. Y. Lee, G. R. Tack, S. Y. Lee, J. S. Eom and J. H. Sohn (2005). "Effects of age, gender, and weight on the cerebellar volume of Korean people." Brain Res **1042**(2): 233-5.
- CID-10 (2000). Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde São Paulo, Edusp.
- Cowell, P. E., V. A. Sluming, I. D. Wilkinson, E. Cezayirli, C. A. Romanowski, J. A. Webb, S. S. Keller, A. Mayes and N. Roberts (2007). "Effects of sex and age on regional prefrontal brain volume in two human cohorts." Eur J Neurosci **25**(1): 307-18.
- Cuadra, M. B., L. Cammoun, T. Butz, O. Cuisenaire and J. P. Thiran (2005). "Comparison and validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images." IEEE Trans Med Imaging **24**(12): 1548-65.
- Cuingnet, R., E. Gerardin, J. Tessieras, G. Auzias, S. Lehericy, M. O. Habert, M. Chupin, H. Benali and O. Colliot (2010). "Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: A comparison of ten methods using the ADNI database." Neuroimage [**Epub ahead of print**].
- De Carli, D., G. Garreffa, C. Colonnese, G. Giuliotti, L. Labruna, E. Briselli, S. Ken, M. A. Macri and B. Maraviglia (2007). "Identification of activated regions during a language task." Magn Reson Imaging **25**(6): 933-8.

- de la Torre, J. C. (2004). "Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics." Lancet Neurol **3**(3): 184-90.
- de la Torre, J. C. (2006). "How do heart disease and stroke become risk factors for Alzheimer's disease?" Neurol Res **28**(6): 637-44.
- DeCarli, C., B. L. Miller, G. E. Swan, T. Reed, P. A. Wolf and D. Carmelli (2001). "Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study." Arch Neurol **58**(4): 643-7.
- Di Rienzo, V. D. (2009). Participação em atividades e funcionamento cognitivo: estudo de coorte com idosos residentes em área de baixa renda no município de São Paulo. Psiquiatria. São Paulo, Faculdade de Medicina. **Doutor: 188.**
- Eriksson, S. H., M. Thom, M. R. Symms, N. K. Focke, L. Martinian, S. M. Sisodiya and J. S. Duncan (2009). "Cortical neuronal loss and hippocampal sclerosis are not detected by voxel-based morphometry in individual epilepsy surgery patients." Hum Brain Mapp **30**(10): 3351-60.
- Erzigkeit, H. and H. Lehfeld (1997). "The SKT--a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention." Int Psychogeriatr **9 Suppl 1**: 115-21.
- Farmer, M. E., S. J. Kittner, R. D. Abbott, M. M. Wolz, P. A. Wolf and L. R. White (1990). "Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study." J Clin Epidemiol **43**(5): 475-80.

- Faul, F., E. Erdfelder, A. G. Lang and A. Buchner (2007). "G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences." Behav Res Methods **39**(2): 175-91.
- Fellgiebel, A., P. Wille, M. J. Muller, G. Winterer, A. Scheurich, G. Vucurevic, L. G. Schmidt and P. Stoeter (2004). "Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study." Dement Geriatr Cogn Disord **18**(1): 101-8.
- Ferreira, L. K., B. S. Diniz, O. V. Forlenza, G. F. Busatto and M. V. Zanetti (2009). "Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: A meta-analysis of VBM studies." Neurobiol Aging.
- First, M., R. Spitzer, M. Gibbon and J. Williams (1995). "Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - (SCID-I/P, version 2.0)." New York Biometrics Research.
- Flaks, M. K., M. S. Yassuda, A. C. Regina, C. G. Cid, C. H. Camargo, W. F. Gattaz and O. V. Forlenza (2006). "The Short Cognitive Performance Test (SKT): a preliminary study of its psychometric properties in Brazil." Int Psychogeriatr **18**(1): 121-33.
- Floyd, T. F., P. N. Shah, C. C. Price, F. Harris, S. J. Ratcliffe, M. A. Acker, J. E. Bavaria, H. Rahmouni, B. Kuersten, S. Wieggers, M. L. McGarvey, J. Y. Woo, A. A. Pochettino and E. R. Melhem (2006). "Clinically silent cerebral ischemic events after cardiac surgery: their incidence, regional vascular occurrence, and procedural dependence." Ann Thorac Surg **81**(6): 2160-6.

- Friston, K. J., A. Holmes, J. B. Poline, C. J. Price and C. D. Frith (1996). "Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power." Neuroimage **4**(3 Pt 1): 223-35.
- Gallucci, N. J., M. G. Tamelini and O. V. Forlenza (2005). "Diagnóstico diferencial das demências." Revista de Psiquiatria Clínica **32**(33): 119-130.
- Good, C. D., R. I. Scahill, N. C. Fox, J. Ashburner, K. J. Friston, D. Chan, W. R. Crum, M. N. Rossor and R. S. Frackowiak (2002). "Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias." Neuroimage **17**(1): 29-46.
- Grieve, S. M., C. R. Clark, L. M. Williams, A. J. Peduto and E. Gordon (2005). "Preservation of limbic and paralimbic structures in aging." Hum Brain Mapp **25**(4): 391-401.
- Guttmann, C. R., F. A. Jolesz, R. Kikinis, R. J. Killiany, M. B. Moss, T. Sandor and M. S. Albert (1998). "White matter changes with normal aging." Neurology **50**(4): 972-8.
- Hamalainen, A., S. Tervo, M. Grau-Olivares, E. Niskanen, C. Pennanen, J. Huuskonen, M. Kivipelto, T. Hanninen, M. Tapiola, M. Vanhanen, M. Hallikainen, E. L. Helkala, A. Nissinen, R. Vanninen and H. Soininen (2007). "Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment." Neuroimage **37**(4): 1122-31.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." J Neurol Neurosurg Psychiatry **23**: 56-62.
- Hayden, K. M., P. P. Zandi, C. G. Lyketsos, A. S. Khachaturian, L. A. Bastian, G. Charoonruk, J. T. Tschanz, M. C. Norton, C. F. Pieper, R. G. Munger,

- J. C. Breitner and K. A. Welsh-Bohmer (2006). "Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study." Alzheimer Dis Assoc Disord **20**(2): 93-100.
- Heininger, K. (2000). "A unifying hypothesis of Alzheimer's disease. III. Risk factors." Hum Psychopharmacol **15**(1): 1-70.
- Hietanen, J. K., L. Nummenmaa, M. J. Nyman, R. Parkkola and H. Hamalainen (2006). "Automatic attention orienting by social and symbolic cues activates different neural networks: an fMRI study." Neuroimage **33**(1): 406-13.
- IBGE (2001). "Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística."
- Jack, C. R., Jr., R. C. Petersen, Y. Xu, P. C. O'Brien, G. E. Smith, R. J. Ivnik, B. F. Boeve, E. G. Tangalos and E. Kokmen (2000). "Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD." Neurology **55**(4): 484-89.
- Jeerakathil, T., P. A. Wolf, A. Beiser, J. Massaro, S. Seshadri, R. B. D'Agostino and C. DeCarli (2004). "Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study." Stroke **35**(8): 1857-61.
- Johnson, N. A., G. H. Jahng, M. W. Weiner, B. L. Miller, H. C. Chui, W. J. Jagust, M. L. Gorno-Tempini and N. Schuff (2005). "Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience." Radiology **234**(3): 851-9.
- Kimura, M., T. Matsuda, K. Fukase, K. Okumoto, K. Mabe, K. Suzuki, I. Aoyama, J. Sakai, H. Saito and S. Sato (2002). "[Clinical study of

- dissection of the superior mesenteric artery]." Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi **99**(2): 145-51.
- Kobuti, L., B. Diniz, O. V. Forlenza, G. F. Busatto and M. Zanetti (2009). "Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies." (em submissão).
- Kochunov, P., J. F. Mangin, T. Coyle, J. Lancaster, P. Thompson, D. Riviere, Y. Cointepas, J. Regis, A. Schlosser, D. R. Royall, K. Zilles, J. Mazziotta, A. Toga and P. T. Fox (2005). "Age-related morphology trends of cortical sulci." Hum Brain Mapp **26**(3): 210-20.
- Korf, E. S., L. R. White, P. Scheltens and L. J. Launer (2004). "Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study." Hypertension **44**(1): 29-34.
- Krampla, W., S. Newrkla, W. Pfisterer, S. Jungwirth, P. Fischer, T. Leitha, W. Hruby and K. H. Tragl (2004). "Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA)." Cancer **100**(6): 1208-12.
- Lacarta Vicioso, P., A. Arto Serrano, A. Sediles Cabello, C. Esquivias Jaramillo, J. A. Monge Campo and C. Garcia Aranda (1990). "[A proper role in primary health care. Practical experiences in a health center]." Rev Enferm **13**(142): 19-24.
- Leary, M. C. and J. L. Saver (2003). "Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate." Cerebrovasc Dis **16**(3): 280-5.
- Longstreth, W. T., Jr. (1998). "Brain abnormalities in the elderly: frequency and predictors in the United States (the Cardiovascular Health Study).

- Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group." J Neural Transm Suppl **53**: 9-16.
- Marquis, S., M. M. Moore, D. B. Howieson, G. Sexton, H. Payami, J. A. Kaye and R. Camicioli (2002). "Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons." Arch Neurol **59**(4): 601-6.
- Matsuda, H., H. Kanetaka, T. Ohnishi, T. Asada, E. Imabayashi, S. Nakano, A. Katoh and F. Tanaka (2002). "Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction." Eur J Nucl Med Mol Imaging **29**(11): 1502-5.
- Morbelli, S., A. Piccardo, G. Villavecchia, B. Dessi, A. Brugnolo, A. Piccini, A. Caroli, G. Frisoni, G. Rodriguez and F. Nobili (2010). "Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: a voxel-based MRI and FDG-PET study." Eur J Nucl Med Mol Imaging **37**(1): 36-45.
- Murphy, D. G., C. DeCarli, A. R. McIntosh, E. Daly, M. J. Mentis, P. Pietrini, J. Szczepanik, M. B. Schapiro, C. L. Grady, B. Horwitz and S. I. Rapoport (1996). "Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging." Arch Gen Psychiatry **53**(7): 585-94.
- Petersen, R. C. (2003). "Mild cognitive impairment clinical trials." Nat Rev Drug Discov **2**(8): 646-53.
- Petersen, R. C., R. Doody, A. Kurz, R. C. Mohs, J. C. Morris, P. V. Rabins, K. Ritchie, M. Rossor, L. Thal and B. Winblad (2001). "Current concepts in mild cognitive impairment." Arch Neurol **58**(12): 1985-92.

- Petersen, R. C. and C. R. Jack, Jr. (2009). "Imaging and biomarkers in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment." Clin Pharmacol Ther **86**(4): 438-41.
- Petersen, R. C. and S. Negash (2008). "Mild cognitive impairment: an overview." CNS Spectr **13**(1): 45-53.
- Petersen, R. C., R. O. Roberts, D. S. Knopman, B. F. Boeve, Y. E. Geda, R. J. Ivnik, G. E. Smith and C. R. Jack, Jr. (2009b). "Mild cognitive impairment: ten years later." Arch Neurol **66**(12): 1447-55.
- Petersen, R. C., G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos and E. Kokmen (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome." Arch Neurol **56**(3): 303-8.
- Prince, M., D. Acosta, H. Chiu, M. Scazufca and M. Varghese (2003). "Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study." Lancet **361**(9361): 909-17.
- Prince, M., C. P. Ferri, D. Acosta, E. Albanese, R. Arizaga, M. Dewey, S. I. Gavriloa, M. Guerra, Y. Huang, K. S. Jacob, E. S. Krishnamoorthy, P. McKeigue, J. L. Rodriguez, A. Salas, A. L. Sosa, R. M. Sousa, R. Stewart and R. Uwakwe (2007). "The protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme." BMC Public Health **7**(147): 165.
- Prince, M., N. Graham, H. Brodaty, E. Rimmer, M. Varghese, H. Chiu, D. Acosta and M. Scazufca (2004). "Alzheimer Disease International's 10/66 Dementia Research Group - one model for action research in developing countries." Int J Geriatr Psychiatry **19**(2): 178-81.

- Risacher, S. L., L. Shen, J. D. West, S. Kim, B. C. McDonald, L. A. Beckett, D. J. Harvey, C. R. Jack, Jr., M. W. Weiner and A. J. Saykin (2010). "Longitudinal MRI atrophy biomarkers: relationship to conversion in the ADNI cohort." Neurobiol Aging **31**(8): 1401-18.
- Scazufca, M., O. P. Almeida, H. P. Vallada, W. A. Tasse and P. R. Menezes (2009). "Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **259**(1): 8-15.
- Scazufca, M., A. T. Cerqueira, P. R. Menezes, M. Prince, H. P. Vallada, M. C. Miyazaki, N. A. Domingos, E. H. Antunes, G. C. Macedo, S. A. Almeida and C. M. Matsuda (2002). "[Epidemiological research on dementia in developing countries]." Rev Saude Publica **36**(6): 773-8.
- Scazufca, M., P. R. Menezes, R. Araya, V. D. Di Rienzo, O. P. Almeida, D. Gunnell and D. A. Lawlor (2008b). "Risk factors across the life course and dementia in a Brazilian population: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH)." Int J Epidemiol **37**(4): 879-90.
- Scazufca, M., P. R. Menezes, H. P. Vallada, A. L. Crepaldi, M. Pastor-Valera, L. Coutinho, V. Rienza and O. P. Almeida (2007). "High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil." International Psychogeriatrics **17**(0): 1-17.
- Scazufca, M., P. R. Menezes, H. P. Vallada, A. L. Crepaldi, M. Pastor-Valero, L. M. Coutinho, V. D. Di Rienzo and O. P. Almeida (2008). "High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in Sao Paulo, Brazil." Int Psychogeriatr **20**(2): 394-405.

- Scazufca, M., P. R. Menezes, H. P. Vallada, A. L. Crepaldi, M. Pastor-Valero, L. M. Coutinho, V. D. Di Rienzo and O. P. Almeida (2008a). "High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in Sao Paulo, Brazil." Int Psychogeriatr **20**(2): 394-405.
- Scazufca, M. and C. A. Seabra (2007). "Sao Paulo portraits: ageing in a large metropolis." Int J Epidemiol.
- Schroeter, M. L., T. Stein, N. Maslowski and J. Neumann (2009). "Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients." Neuroimage **47**(4): 1196-206.
- Silva, M. (2005). O processo de envelhecimento no Brasil: desafios e perspectivas. Textos envelhecimento. São Paulo. **8**.
- Smelt, A. H. and F. de Beer (2004). "Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects." Semin Vasc Med **4**(3): 249-57.
- Stampfer, M. J. (2006). "Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links." J Intern Med **260**(3): 211-23.
- Storey, J. E., J. T. Rowland, D. Basic, D. A. Conforti and H. G. Dickson (2004). "The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS): a multicultural cognitive assessment scale." Int Psychogeriatr **16**(1): 13-31.
- Talairach, J. and P. Tournoux (1988). A Co-planaR Stereotaxic Atlas of Human Brain, Stuttgart. Thieme.
- Vermeer, S. E., N. D. Prins, T. den Heijer, A. Hofman, P. J. Koudstaal and M. M. Breteler (2003). "Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline." N Engl J Med **348**(13): 1215-22.

- Yoshikawa, T., K. Murase, N. Oku, K. Kitagawa, M. Imaizumi, M. Takasawa, P. Rishu, K. Hashikawa, T. Nishikawa, M. Hori and M. Matsumoto (2003). "Quantification of the heterogeneity of cerebral blood flow in vascular dementia." J Neurol **250**(2): 194-200.
- Zakzanis, K. K., S. J. Graham and Z. Campbell (2003). "A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile." Neuropsychol Rev **13**(1): 1-18.