SERGILAINE PEREIRA MARTINS

IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO DA SUBSTÂNCIA BRANCA APARENTEMENTE NORMAL NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E NA FASE INICIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER

CAMPINAS

2014

Universidade Estadual de Campinas

Faculdade de Ciências Médicas

SERGILAINE PEREIRA MARTINS

IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO DA SUBSTÂNCIA BRANCA APARENTEMENTE NORMAL NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E NA FASE INICIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Orientadora: Profa. Dra. Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius Quagliato

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas, área de concentração em Neurologia.

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pela aluna **SERGILAINE PEREIRA MARTINS** e orientada pela **PROFA. DRA. ELIZABETH MARIA APARECIDA BARASNEVICIUS QUAGLIATO**

_____

Assinatura da Orientadora

CAMPINAS

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M366i

Martins, Sergilaine Pereira, 1965-
Imagem por tensor de difusão da substância branca aparentemente normal no comprometimento cognitivo leve e na doença de Alzheimer / Sergilaine Pereira Martins. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius Quagliato.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Comprometimento cognitivo leve. 2. Doença de Alzheimer. 3. Imagem por tensor de difusão. 4. Anisotropia. 5. Cognição. I. Quagliato, Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius,1954-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

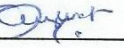
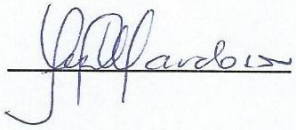
Título em outro idioma: Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease
Palavras-chave em inglês:
Mild cognitive impairment
Alzheimer disease
Diffusion tensor imaging
Anisotropy
Cognition
Área de concentração: Neurologia
Titulação: Doutora em Ciências Médicas
Banca examinadora:
Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius Quagliato [Orientador]
Sonia Maria Dozzi Brucki
Lineu Corrêa Fonseca
Benito Pereira Damasceno
Tania Aparecida marchiori de Oliveira Cardoso
Data de defesa: 24-06-2014
Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

SERGILAINE PEREIRA MARTINS

Orientador (a) PROF(A). DR(A). ELIZABETH MARIA APARECIDA BARASNEVICIUS QUAGLIATO

MEMBROS:

1. **PROF(A). DR(A). ELIZABETH MARIA APARECIDA BARASNEVICIUS QUAGLIATO** 
2. **PROF(A). DR(A). SONIA MARIA DOZZI BRUCKI**
3. **PROF(A). DR(A). LINEU CORRÊA FONSECA**
4. **PROF(A). DR(A). BENITO PEREIRA DAMASCENO**
5. **PROF(A). DR(A). TANIA APARECIDA MARCHIORI DE OLIVEIRA CARDOSO** 

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 24 de junho de 2014.

Aos meus queridos pais
Sergio *(in memorian)* e Dalva e
à minha amada filha Nicole.

AGRADECIMENTOS

Ao longo dos anos de trabalho que resultaram nesta tese, muitas pessoas me ajudaram, ensinando e apoiando. Assim, gostaria de demonstrar minha gratidão e reconhecimento.

Começo por agradecer meus queridos pais por todo seus esforços para minha formação pessoal e profissional. À minha mãe pelo exemplo de persistência, pelo amor incondicional à minha vida. Ao meu pai (*in memorian*) pelo esforço imensurável para moldar meu caráter e educar a mim e meu irmão com valores morais e retidão.

A meu irmão, pelo incentivo nascido de nossas semelhanças e diferenças. Eu o admiro!

Agradeço, de maneira especial, à minha filha Nicole pela imensa paciência, compreensão e colaboração nos momentos em que precisei me dedicar a este estudo e nos privei de nossa deliciosa convivência. Você me inspira a cada dia com sua sabedoria e alegria.

À minha querida orientadora, Prof. Dra. Elizabeth Quagliato, mestra paciente e generosa que em todos os momentos me apoiou e sempre me incentivou, e por ter me confiado uma missão tão especial e gratificante. Um exemplo e inspiração profissional, não somente como um cientista extremamente competente, mas, também, pela maneira competente e leve com que exerce a medicina.

Agradeço, de maneira especial, à minha querida amiga, mestra Profa. Dra. Mônica Yassuda que, com sua generosidade, enorme conhecimento e competência, contribuiu de forma essencial para realização deste estudo. Obrigada pelo suporte e esforço descomunal durante a execução deste projeto. Você é um exemplo de amor à ciência.

Agradeço especialmente aos colegas radiologistas Dr. Marcos Marins e Dra. Beatriz Costallat, e aos demais colegas do Centro Radiológico de Campinas, que, com competência e entusiasmo, compartilharam seu tempo e conhecimento, me ensinado e auxiliando, desde o projeto até a confecção final desta tese. Sem vocês este projeto não existiria.

Ao Prof. Dr. Lineu Fonseca, que foi o responsável pela minha opção em realizar residência em neurologia, escolha esta que foi uma das mais sábias da minha vida.

Meu agradecimento a todos os meus professores que me ensinaram a amar a ciência e encontrar luz na busca pelo conhecimento. Em especial ao Dr. Armando Miguel Junior e Dr. Benito Damasceno.

Gostaria também de agradecer aos meus pacientes e seus familiares que, com colaboração e disponibilidade, tornaram este estudo possível.

Agradeço também as secretárias do Programa de Pós-Graduação da Neurologia da Unicamp, especialmente à Marcinha, pelo apoio e paciência.

Aos componentes da banca examinadora, pela presença e pelas valiosas contribuições.

E a todos aqueles que, mesmo não estando citados aqui, fizeram ou fazem parte da minha vida e torcem ou contribuem para o meu progresso pessoal e profissional.

RESUMO

A ressonância magnética por tensor de difusão (DTI) proporciona aumento da sensibilidade para estudar a alterações na microestrutura da substância branca aparentemente normal (SBAN) *in vivo* e é especialmente indicada para estudar doenças que apresentam lesão axonal e desmielinização. No presente estudo, sugerimos a hipótese de que a neurodegeneração produz alterações microestruturais na SBAN de indivíduos com DA e CCL, especialmente em regiões específicas do cérebro. Foram estudados 71 participantes (21 com DA leve, 25 com CCL e 25 controles normais-CN) que foram recrutados de serviço médico neurológico em Campinas. Os indivíduos foram avaliados por um protocolo de avaliação clínica padronizada que incluiu: escala de depressão geriátrica (GDS), questionário de atividades funcionais (FAQ - Pfeffer), mini exame do estado mental (MEEM), teste de aprendizado auditivo-verbal de REY (RAVLT), testes de memória prospectiva (MP) (consulta e pertence) (subtestes do Teste de Memória Comportamental Rivermead), teste de fluência verbal (FV) (animais e FAS), teste desenho do relógio (TDR) e teste de nomeação de Boston (TNB). As imagens de RNM foram adquiridas usando um scanner MRT 1.5. A anisotropia fracionada (FA) e as difusividades axial (DAx) e radial (DRa) foram analisadas em regiões de interesse (ROI) alocados nos lobos frontal, parietal, temporal e occipital. FA, DAx e DRa foram calculadas para cada ROI. Em seguida, calculamos as médias de todas as seções para FA, DAx, e DRa para cada região da SBAN bilateralmente. Resultados: Nossos resultados mostraram que: **(1)** Comparado com CN, o grupo CCL demonstrou diminuição da FA no lobo frontal (parte do fórceps menor e do fascículo uncinado e coroa radiada), região importante para a memória episódica. **(2)** Na avaliação por análise de regressão múltipla, FA e DAx frontal, DAx temporal e parietal e FA occipital formaram um padrão de parâmetros associados ao maior risco para CCL e DA. **(3)** O estudo da acurácia revelou que a DTI da região frontal é a que apresenta maior sensibilidade e especificidade para identificar CCL. Em relação à DA, as variáveis FA frontal e temporal e DAx parietal apresentaram maior especificidade para identificar DA. **(4)** Não encontramos correlação robusta entre variáveis neuropsicológicas e de neuroimagem.

Palavras chaves: Comprometimento cognitivo leve, doença de Alzheimer, Imagem por tensor de difusão, Anisotropia, Cognição.

ABSTRACT

MRI technique, diffusion tensor imaging (DTI), provides increased sensitivity to alterations in the microstructure of white matter in vivo and is especially indicative for diseases causing axonal damage and demyelination. In the present study, we hypothesized that neurodegeneration produces microstructural changes in the cerebral white matter of subjects with AD and MCI, especially in specific regions in the brain. We studied 71 participants (21 mild AD, 25 MCI, and 25 normal controls-NC) that were recruited from neurological medical service in Campinas. Subjects were evaluated by using a standardized clinical evaluation protocol, which included: Geriatric depression Scal (GDS), the functional activities questionnaire (FAQ-Pfeffer), mini-mental status examination (MMSE), Rey auditory verbal learning test (RAVLT), prospective memory (Rivermead Behavioral Memory Test), verbal fluency test (animal and FAS), clock drawing test and Boston naming test. MR images were acquired using a 1.5 T MR scanner. Fractional anisotropy (FA) and axial and radial diffusivities (DA and DR) were analyzed in regions of interest (ROIs) in frontal, parietal, temporal and occipital lobes. FA, DA, and DR were calculated for each ROI. Then the measures of FA, DA, and DR were averaged across all the sections of each white matter region bilaterally. Our results showed that: **(1)** Compared to NC, MCI group showed decreased FA in the frontal lobe (the minor forceps and the uncinate fasciculus, and corona radiata), important region to episodic memory. **(2)** The evaluation by multiple regression analysis, frontal FA and DA, temporal and parietal DA and occipital FA formed a pattern of parameters associated with increased risk for MCI and AD. **(3)** The accuracy revealed that the frontal area has the greatest sensitivity and specificity to identify MCI. Regarding the AD, the frontal FA and temporal and parietal DA have the greatest specificity for identifying AD. **(4)** We did not find correlation between neuropsychological and neuroimaging variables.

Key words: Mild cognitive impairment, Alzheimer disease, Diffusion tensor imaging, Anisotropy, cognition.

AA	*Alzheimer's Association*
AD	*Alzheimer's Disease*
ANOVA	*Analysis of variance*
ANCOVA	*Analysis of covariance*
APA	*American Psychiatric Association*
APOE	*Apolipoprotein E*
APP	*Amyloid precursor protein*
AVC	Acidente vascular cerebral
AVD	Atividades de vida diária
BOLD	*Blood oxygen level dependent*
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCLa	Comprometimento Cognitivo Leve Amnéstico
CCLna	Comprometimento Cognitivo Leve não Amnéstico
ChEI	*Cholinesterase inhibitor*
CN	Controle normal (grupo)
DA	Doença de Alzheimer
DAx	Difusão axial

DP	Desvio-padrão
DM	Difusividade media
DRa	Difusão Radial
DSM-IV	Diagnostic and Statiscal Manual of Mental Disorders
DTI	*Diffusion tensor imaging*
EUA	Estados Unidos da América
FA	*Fractional Anisotropy* (anisotropia fracionada)
FAQ	*Functional Activities Questionnaire*
FDG-PET	*Fluorodeoxyglucose- positron emission tomography*
FV	Fluência verbal
GDS	*Geriatric depression scale* (Escala de Depressão Geriátrica)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MCI	M*ild Cognitive Impairment*
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MMSE	*Mini Mental State Examination*
MP	Memória prospectiva
MRI	M*agnetic Resonance imaging*
NC	*Normal control (group)*
NIA	*National Institute on Aging*

NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
RAVLT	*Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizado auditivo-verbal de REY)
PIB	Produto interno bruto
PSEN1	*Presenilin-1*
PSEN2	*Presenilin-2*
RNM	Ressonância Magnética
ROI	*Region of interest* (região de interesse)
SB	Substância branca
SBAN	Substância branca aparentemente normal
SPECT	*Single-photon emission computed tomography*
TDR	Teste do Desenho do Relógio
TNB	Teste de nomeação de Boston

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1	Análise descritiva e comparações de idade e escolaridade entre os grupos.....	104
Tabela 2	Análise descritiva e comparação do desempenho neuropsicológico entre os três grupos.....	105
Tabela 3	Análise descritiva e comparação das variáveis de neuroimagem entre os três grupos.....	107
Tabela 4	Resultado da regressão logística simples.....	108
Tabela 5	Resultados da Regressão Logística Múltipla.....	109
Tabela 6	Razões de chance para a redução em 0.2 e 0.1 unidade nas variáveis FA frontal, DAx Frontal, DAx temporal, DAx parietal e FA occipital.....	110
Tabela 7	Resultados das análises da curva ROC comparando o grupo CCL ao grupo CN.....	111
Tabela 8	Resultados das análises da curva ROC comparando o grupo DA ao grupo CN.....	112

LISTA DE FIGURA

Pág.

Figura 1 Ilustração representativa das regiões de interesses posicionadas em imagens T2 *echo-planar* em SBAN Frontal **(A)** e Temporal **(B)**, Parietal **(C)** e Occipital **(D)**..... 98

SUMÁRIO

Pág.

RESUMO..... xiii

ABSTRACT..... xvii

1- INTRODUÇÃO..... 39

2- OBJETIVOS..... 45

2.1- Objetivo geral..... 47

2.2- Objetivos específicos..... 47

3- REVISÃO DA LITERATURA..... 49

3.1- Cognição e envelhecimento normal..... 51

3.2- Doença de Alzheimer..... 52

3.2.1- Histórico..... 52

3.2.2- Epidemiologia e fatores de risco..... 53

3.2.3- Quadro clínico..... 56

3.2.4- Critérios diagnósticos..... 59

3.3- Comprometimento cognitivo leve (CCL)..... 66

3.3.1- Epidemiologia e fatores de risco..... 67

3.3.2- Critério diagnóstico..... 68

3.4- Alterações fisiopatológicas do Alzheimer..... 72

3.5- Ressonância por tensor de difusão - DTI..... 76

4- SUJEITOS E MÉTODO..... 85

4.1- Sujeitos..... 87

4.1.1- Critérios de inclusão..... 87

4.1.2- Critérios de exclusão..... 87

4.1.3- Critérios diagnósticos para formação dos grupos..... 88

4.2- Procedimentos e instrumentos..... 89

4.2.1- Avaliação neuropsicológica..... 90

4.2.1.1- Questionário das atividades funcionais ("FAQ-Pfeffer")..... 91

4.2.1.2- Escala de depressão geriátrica - GDS..... 91

4.2.1.3- Mini exame do estado mental (MEEM)..... 91

4.2.1.4- Teste de aprendizado auditivo-verbal de REY (RAVLT)..... 92

4.2.1.5- Testes de memória prospectiva..... 93

4.2.1.6- Teste de fluência verbal..... 94

4.2.1.6.1- Teste de fluência verbal - animais..... 94

4.2.1.6.2- Teste de fluência verbal - FAS..... 95

4.2.1.7- Teste desenho do relógio..... 95

4.2.1.8- Teste de nomeação de Boston..... 96

4.2.2- Ressonância magnética com difusão..... 96

4.2.2.1- Protocolo de aquisição das imagens de RNM..... 96

4.2.2.2- Processamento das imagens DTI..... 97

4.2.3- Análises estatísticas..... 99

4.2.4- Aspectos éticos da pesquisa..... 100

5- RESULTADOS..... 101

5.1- Análises descritivas e comparações das variáveis demográficas entre os três grupos..... 103

5.2- Análise descritiva e comparações do desempenho neuropsicológico entre os três grupos (CN, CCL e DA)..... 104

5.3- Análise descritiva e comparação das variáveis de neuroimagem entre os três grupos (CN, CCL e DA)..... 106

5.4- Correlação entre as variáveis cognitivas e de imagem por DTI... 107

5.5- Análise de regressão logística para estudar a relação das variáveis de neuroimagem e os desfechos diagnósticos (CN, CCL e DA)..... 110

5.6- Curva ROC para as variáveis de imagem..... 112

6- DISCUSSÃO..... 115

7- CONCLUSÕES..... 127

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 131

9- APÊNDICES..... 147

9.1- Apêndice 1..... 149

9.2- Apêndice 2..... 171

9.3- Apêndice 3..... 175

1- INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é uma realidade e levanta crescentes questões sobre as condições de saúde e a prevalência de morbidades entre os idosos.

É sabido que envelhecer envolve alterações estruturais e funcionais significativas, entretanto a natureza deste processo não é plenamente esclarecida. Qual é o limite entre o normal e o patológico no sujeito idoso? Esta discussão traz importantes informações acerca do desempenho funcional esperado em idosos saudáveis, com problemas de saúde e com diferentes perfis sóciodemográficos. Funcionalidade é o novo paradigma de saúde do idoso, um valor ideal relacionado à vida independente, estando menos vinculada a especificidades clínicas ou número de doenças crônicas, e mais à capacidade de vinculação com demandas da vida diária (Ramos, 2003).

Küchemann (2012) ressaltou que o Brasil é um país que envelhece a passos largos. Para o autor, as alterações na dinâmica populacional são claras, inequívocas e irreversíveis. Desde os anos 1940, é entre a população idosa que temos observado as taxas mais altas de crescimento populacional.

Santos e Lima (2008) afirmam que,

> [...] desde 1930, o número de pessoas com idade superior a 65 anos duplicou. Desde a década de 70, a população idosa está aumentando de forma rápida e intensa. E se não forem tomadas providências de prevenção epidemiológica pelos órgãos de Saúde Pública até o ano de 2025 haverá mais de 30 milhões de indivíduos com 60 anos ou mais, e a maioria deles, 85%, será portadora de, pelo menos, uma doença crônica.

Segundo dados recentes do censo demográfico de 2010, a população brasileira de hoje é de 190.755.199 milhões de pessoas, sendo que 51%, o equivalente a 97 milhões, são mulheres. O contingente de pessoas idosas, que, segundo a Política Nacional do Idoso e o Estatuto do Idoso, tem 60 anos ou mais, é de 20.590.599 milhões, ou seja, aproximadamente 10,8 % da população total. Desses, 55,5 % (11.434.487) são mulheres (IBGE, 2010).

Segundo Freitas (2004), o envelhecimento populacional de países emergentes ocorre menos por melhora na qualidade de vida e mais por avanços tecnológicos na medicina. É muitas vezes o prolongamento de uma vida sofrida e carente de cuidados, pois grande parte da população idosa tem dificuldades em ouvir, enxergar, subir e descer escadas e lidar com atividades básicas de seu cotidiano. Apesar disso, em uma revisão sobre as condições de vida do idoso brasileiro, a relação entre envelhecimento e dependência não foi tão clara, em função de terem sido observados muitos idosos gozando de boa saúde, inseridos no mercado de trabalho mesmo aposentados e assumindo papel de suporte a outros membros da família, especialmente a filhos adultos (Camarano, 2004).

O envelhecimento da população determina importantes repercussões no campo social e econômico. A busca de viver mais e com autonomia e de usufruir de um estado de bem-estar é um dos valores mais cultuados em toda história da humanidade (Litovic e Brito, 2004). Em função disso, diversos conceitos e pesquisas têm surgido para compreender o que está envolvido no "envelhecimento bem sucedido". Este termo é caracterizado pela presença de três situações essenciais que interagem entre si: baixa probabilidade de doenças e de incapacidades associadas, boa capacidade funcional e participação ativa na comunidade (Rowe e Kahn, 1987).

Em especial, a manutenção da capacidade funcional informa sobre a qualidade de vida dos idosos, por estar relacionada com a capacidade de lidar com as perdas ocorridas no envelhecimento e de se ocupar com o trabalho e com atividades agradáveis em idades mais avançadas (Ramos, 2003).

A maior sobrevida da população traz como conseqüência uma mudança nos perfis de mortalidade e morbidade. Assim, a incidência das doenças crônicas e degenerativas é a principal causa de morte entre a população idosa.

Goulart (2011) destaca que, de uma maneira geral, as doenças crônicas aumentam progressivamente com a idade e tendem a vir associadas a outras enfermidades, formando muitas vezes quadros clínicos bastante graves e, por isso, necessitam de tratamentos mais elaborados e onerosos.

Um estudo sobre a prevalência mundial de demência (Ferri et al., 2005) estimou que 24,3 milhões de pessoas têm a doença, com um aumento de 4,6 milhões de casos novos por ano. A prevalência de demência no Brasil, em um estudo epidemiológico realizado por Bottino et al. (2008) na cidade de São Paulo, foi de 6,8% para idosos de 60 anos de idade ou mais. Em outro estudo realizado em Catanduva (SP), a prevalência de demência na população idosa acima de 65 anos foi de 7,1%, e para idosos com 85 anos ou mais foi de 28,9 % (Herrera et al., 2002).

Os tipos de demência mais comuns foram Doença de Alzheimer e demência vascular (Herrera et al., 2002; Bottino et al., 2008).

Nos últimos quase 30 anos, os critérios de Mckhann et al. (NINCDS-ADRDA *Work Group*, 1984) foram recomendados para o diagnóstico de demência, baseando-se no quadro clínico com déficit progressivo de memória e de pelo menos mais outro domínio cognitivo, tal como afasia, agnosia, apraxia e alterações das funções executivas. Além disso, os sintomas deveriam resultar em um comprometimento significativo no funcionamento social ou ocupacional do indivíduo. Porém, quando estes critérios foram formulados, acreditava-se que a DA, assim como outras doenças cerebrais, exibiria uma íntima correspondência entre os sintomas clínicos e a patologia cerebral subjacente. Entretanto, tornou-se claro que a correspondência clínico-patológica não era sempre consistente (Mckhann et al., 2011).

Além disso, novos conhecimentos e novas técnicas de investigação patológicas foram desenvolvidos ao longo destes anos, alterando o entendimento sobre a abordagem destas patologias. Consequentemente, os critérios diagnósticos de 1984 (Mckhann et al., 1984) precisaram ser revistos e foram reformulados pelo *National Institute on Aging* (NIA) e *Alzheimer´s Association* (AA). Estes novos critérios propuseram duas inovações principais: classificação da doença em três estágios (DA pré-clínica, CCL devido à DA e demência tipo DA) e necessidade da presença de biomarcadores (Mckhann et al., 2011).

Biomarcadores são parâmetros (fisiológicos, bioquímicos ou anatômicos) que podem ser medidos *in vivo* e que refletem características específicas dos processos fisiopatológicos relacionados à doença.

Os estudos iniciais por imagem de RNM sobre a doença de Alzheimer (DA) e comprometimento cognitivo leve (CCL) focaram na investigação da substância cinzenta cortical do cérebro. Porém, seria razoável predizer que as anormalidades na DA poderiam ser detectadas na substância branca (SB), o que já vinha sendo observado pelas alterações macro e microscópicas de estudos por neuroimagem e neuropatologia. A degeneração do pericário no córtex cerebral acarreta secundariamente a perda axonal na SB subjacente, pois as fibras de projeção inter e extracorticais são perdidas através do processo degenerativo.

A imagem por tensor de difusão (DTI) é o único método capaz de estudar a substância branca aparentemente normal (SBAN) *in vivo* e está especialmente indicado para doenças que causam lesão axonal e desmielinização.

Segundo os novos critérios diagnósticos (Mckhann et al., 2011), DTI é um biomarcador em processo de validação, o que demonstra a importância de estudos que ajudem a estabelecer os parâmetros para a interpretação de patologias da SBAN a partir de dados do DTI.

Neste Estudo, usamos DTI para caracterizar as alterações microestruturais da SBAN e suas associações com disfunção cognitiva na DA e CCL.

Certamente os resultados obtidos por esses experimentos sugerem direções promissoras para futuras pesquisas, sugerindo que esta técnica pode ser útil para melhorar o entendimento da patogênese de DA e pode levar a progressos da identificação precoce da neuropatologia de DA, permitindo uma abordagem mais precoce e mais eficiente da doença.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Estudar alterações microestruturais da SBAN em pacientes com DA e CCL e idosos normais através dos parâmetros de imagem de RNM por tensor de difusão.

2.2- Objetivos específicos

1) Descrever e comparar os grupos controle, CCL e DA em relação aos dados sócio-demográficos, cognitivos e exames de neuroimagem por DTI.

2) Estudar quais parâmetros de neuroimagem tem maior poder de discriminação dos grupos.

3) Estudar a sensibilidade e especificidade das variáveis de imagem para identificação de CCL e DA.

4) Estudar a relação entre as funções cognitivas e os dados de neuroimagem.

3- REVISÃO DA LITERATURA

3.1- Cognição e envelhecimento normal

O desenvolvimento e o envelhecimento são processos naturais, com uma sequência de mudanças biológicas e sociais que ocorrem ao longo da vida de uma pessoa. Essa trajetória sofre influência de diversos fatores desde os primeiros anos de vida até o período do envelhecimento. O chamado *"life-span"*, ou paradigma de desenvolvimento ao longo da vida, ocorre como um processo dinâmico de interação dentro de um contexto social e individual, influenciado pelas variáveis biossociais e modulado pela idade e experiências vividas por cada indivíduo ao longo da sua história (Neri, 2012).

Muitos idosos se mantêm intelectualmente intactos e alguns apresentam notáveis contribuições até seus últimos anos. Verdi, Eleonor Roosevelt, Picasso, Rebecca West e Richard Strauss são alguns exemplos bem conhecidos.

Apesar de alguns idosos manterem bons níveis de desempenho cognitivo, na maioria dos casos o envelhecimento leva a um declínio das habilidades cognitivas. As mudanças relacionadas com a idade não atingem todas as regiões corticais da mesma forma. À medida que diferentes domínios cognitivos envolvem topografias corticais independentes, o efeito do envelhecimento não será cognitivamente difuso.

Algumas funções cognitivas parecem ser mais resistentes ao envelhecimento: habilidades motoras, informações autobiográficas, habilidades de linguagem (vocabulário, fluência verbal e comunicação), habilidades de percepção visual e as memórias implícita e imediata. As funções que têm maior impacto pelo efeito do passar dos anos são as relacionadas ao raciocínio abstrato, à aprendizagem de material inédito, à nomeação de objetos, à velocidade no processamento das informações e às memórias episódica e operacional (Kirshner, 2002; Cancela, 2007).

Comumente, no contexto do envelhecimento cognitivo, é observada uma perda precoce da inteligência fluída, o que leva a uma diminuição do potencial cognitivo para a inteligência cristalizada (Neri, 2012). A inteligência cristalizada se baseia no aprendizado influenciado pela experiência, educação e cultura. Já a inteligência fluida depende pouco de conhecimentos adquiridos; ela opera em tarefas que exigem formação e reconhecimento de conceitos, compreensão de implicações e a realização de inferências, traduzindo os mecanismos neurológicos do processamento da informação.

A diminuição da plasticidade biológica e comportamental e dos recursos biológicos/genéticos levam a um declínio cognitivo com o envelhecimento, que se torna mais intenso com o passar dos anos. Além disso, geralmente o idoso experimenta um estreitamento de suas possibilidades físicas e sociais, podendo levar a quadros psíquicos como depressão, potencializando ainda mais o declínio cognitivo. Assim, o desenvolvimento de cada um é dependente de suas experiências individuais e das experiências coletivas, culturais, históricas, e de como este indivíduo experenciou e interpretou estas vivências (Neri, 2012).

3.2- Doença de Alzheimer

3.2.1- Histórico

A doença de Alzheimer (DA) foi descrita inicialmente em 1907 pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer, que estudou uma paciente de 56 anos falecida num hospital psiquiátrico de Munique, com quadro de declínio de memória grave e progressivo, associado a outros déficits cognitivos como apraxia, afasia, agnosia e desadaptação social, com piora progressiva dos sintomas (Albert e Drachman, 2000). A paciente faleceu quatro anos e seis meses após a primeira consulta e a necropsia mostrou alterações específicas. O exame anatomopatológico revelou atrofia do córtex cerebral, com pequenos aglomerados de material degenerado (“placas senis” ou “placas neuríticas”) e, no interior dos

neurônios, depósitos de estruturas fibrilares (“emaranhados neurofibrilares”). Em 1910, Kraepelin propôs denominar essa estranha doença com o nome do seu descobridor, Alzheimer (Graeber et al., 1997). Esta denominação passou a ser considerada apenas para as demências pré-senis, diferentes da demência senil da época.

Em 1968, um estudo mostrou que os mesmos achados neuropatológicos existiam nas demências senis degenerativas, que aparecem acima dos 65 anos e, assim, ambas começaram a fazer parte de uma mesma entidade (Blessed et al., 1968). A partir de 1970, de acordo com o estudo publicado por Tomlinson et al. (1970), considera-se que a maioria das demências que ocorrem no período senil é resultado de DA. As duas formas de demência degenerativa primária, a senil e a pré-senil, passaram a ser chamadas, como uma entidade única, de doença de Alzheimer.

3.2.2- Epidemiologia e fatores de risco

A DA é a forma mais comum de demência e a doença neurodegenerativa com maior incidência na população mundial. O impacto das demências na economia é enorme, com valores de 604 milhões de dólares em todo o mundo, em 2010. Se contarmos os custos indiretos, como o tempo despendido pelos cuidadores e sua perda de produtividade, além do impacto negativo do processo de assistência despedida, na saúde destes cuidadores, estes custos tornam-se ainda mais alarmantes. (Machado, 2012)

A prevalência da DA aumenta exponencialmente com a idade, marcadamente após os 65 anos de idade. Entre os 60 e os 85 anos de idade há um aumento de 15 vezes na prevalência de demência, especialmente DA. A sua incidência duplica a cada cinco anos após os 60 anos de idade e aumenta 0,17% por ano aos 65 anos, 0,71% por ano aos 75 anos, 1,0% por ano aos 80 anos e 2,92% por ano aos 85 anos (Mayeux e Stern, 2012).

A DA é a forma mais comum de demência no Ocidente, inclusive no Brasil, onde um estudo epidemiológico populacional constatou prevalência de demência de 7,1% em indivíduos com 65 anos ou mais, sendo 4,9% a prevalência de DA (Herrera et al., 2002).

As variáveis sociodemográficas que influenciam o risco para desenvolvimento da DA são aumento da idade, baixa escolaridade, sexo feminino (o risco de DA é três vezes superior nas mulheres), história familiar de DA e fatores genéticos, traumatismo craniano prévio significativo e fatores de risco para doença vascular, incluindo hipercolesterolemia, hipertensão arterial, aterosclerose, doença coronariana, obesidade, tabagismo e diabetes (Mayeux, 2003; Povova et al., 2012).

Em relação à idade, tanto o número total de casos de DA (prevalência) quanto o número de novos casos relatados da doença (incidência) aumentam com o envelhecimento (Mayeux et al., 2012).

Brucki et al. (2003) estudaram a influência das variáveis idade e escolaridade na cognição e seus resultados apontaram para uma maior influência da variável “anos de estudo” nos escores de testes neuropsicológicos. Pesquisas têm evidenciado que escolaridade alta exerce efeito protetor em relação à DA, possivelmente porque o conhecimento é associado ao aumento de densidade sináptica no neocórtex de associação, conferindo maior reserva cognitiva e retardando o aparecimento das manifestações clínicas da DA (Cummings, 2004). A capacidade da reserva cerebral é determinada pelo número de neurônios e suas sinapses, e pela arborização dendrítica, associadas às estratégias cognitivas relacionadas ao estilo de vida. Assim, o decréscimo desta reserva tem sido relacionado com a baixa realização ocupacional e educacional, baixa habilidade mental na infância e baixa atividade física e mental na idade senil (Mayeux, 2003).

Por outro lado, nível educacional elevado, sexo masculino, vida ativa com estimulação cognitiva constante, atividades de lazer e sociais, suporte adequado das redes sociais, atividade física regular, dieta rica em antioxidantes e

vitaminas (E, C, B6, B12 e folato), ausência de traumas cranianos, baixos nível de colesterol, consumo moderado de álcool e o uso de medicamentos (estatinas, anti-hipertensivos, reposição estrogênica, antioxidantes) têm sido observados como fatores protetores para a doença. O tratamento adequado das doenças vasculares, principalmente a hipertensão arterial sistêmica, anterior às manifestações de declínio cognitivo, também é considerado importante fator para diminuição do risco para DA. (Machado, 2012).

O fator genético é considerado atualmente como preponderante na etiopatogenia da DA entre diversos fatores relacionados. A DA de início precoce é autossômica dominante, corresponde a 1-2% dos casos, e pode manifestar-se já na terceira década de vida (Askin-Edgas et al., 2006). Esta forma precoce está ligada a mutações dos seguintes genes: gene da proteína precursora do β-amiloide (APP), ligado ao cromossomo 21; gene precursor da pré-Senilina 1 (PSEN1), ligado ao cromossomo 14; e gene precursor da pré-Senilina 2 (PSEN2), ligado ao cromossomo 1 (Aimmings e Mendez, 2005). O gene da PSEN1 é responsável por cerca de 40% dos casos familiares e de acometimento precoce da DA (Smith, 1999). Estas alterações genéticas levam a uma disfunção do metabolismo β-amiloide, com intenso aumento da produção da mesma.

A forma tardia da doença possui um padrão complexo de herança genética não mendeliana, tendo o alelo ε4 da apolipoproteína E (APOE) do cromossomo 19 como o principal gene envolvido nesta forma da doença. Os genes da Apoε4, da α-2-macroglobulina e da catepsina D, envolvidos no metabolismo da β-amiloide, foram caracterizados como fatores de risco para esta forma da doença. O gene da Apoε4 é fator de risco em cerca de 50% dos casos de DA esporádica e de acometimento tardio (Smith, 1999).

Uma intrigante associação entre a DA e a síndrome de Down levou a descoberta do primeiro gene da DA no cromossomo 21, que é o cromossomo extra, envolvido na síndrome de Down. Indivíduos com síndrome de Down apresentam envelhecimento prematuro e praticamente todos apresentam DA,

clínica e neuropatologicamente confirmada, entre 40 e 50 anos de idade (Malamud, 1972).

Até o momento não são recomendados diagnósticos moleculares pós-natal ou pré-natal das mutações dos genes da DA já descritos, bem como não são recomendadas pesquisas genéticas a fim de determinar o risco em familiares de indivíduos acometidos pela doença. O risco genético pode ou não levar ao desenvolvimento futuro da patologia, e, por tratar-se de uma doença grave e ainda com poucos recursos terapêuticos, isso não acrescentaria qualidade de vida nem redução do impacto da doença. Além disso, até mesmo por questões éticas, não acrescenta saber que existe o risco genético para desenvolver a doença se nada temos a oferecer em questão de prevenção ou tratamento precoce.

Em relação aos riscos ligados a doença vascular, ainda é preciso estabelecer se estes são causais para DA, levando a processos patogênicos, resultando em placas e emaranhados neurofibrilares, ou se induzem a uma patologia cerebrovascular que se somaria a uma patologia clinicamente silenciosa, levando ao desenvolvimento do quadro clínico.

3.2.3- Quadro clínico

A DA é uma doença que leva a um declínio cognitivo e funcional progressivo. No início, o próprio paciente pode relatar ao médico evidências de esquecimento leve, como esquecer compromissos, nome de familiares ou fatos recentes, estarem repetitivos ou confusão no uso dos medicamentos de rotina. Geralmente, nesta fase, a queixa de memória costuma ser o sintoma mais frequente e precoce. Podem perder os objetos pessoais ou esquecer alimentos que estão preparando no fogão. Alguns pacientes apresentam, como sintomas iniciais da doença, alterações de linguagem, como dificuldade para encontrar as palavras, ou dificuldade para orientação têmporo-espacial, se perdendo em trajetos habituais. Também podem relatar discretas alterações psicológicas ou de

comportamento e personalidade. Nestes casos, as queixas podem ser de perda de iniciativa, perda da atenção ou concentração, abandono de passatempos e atividades sociais, apatia, mudanças de humor. Porém, como muitas vezes as alterações cognitivas são vagas e difusas, nem sempre são percebidas e relacionadas com problemas de saúde, e demoram em ser relatadas ao médico. Essas dificuldades são geralmente atribuídas a estresse, cansaço ou relacionadas ao envelhecimento normal. Desse modo, é comum que os pacientes nesta fase ainda possam trabalhar e cuidar de seus afazeres, apoiando-se fortemente em sua rotina antiga, pois já está alterada a capacidade de lidar com situações de ordem mais complexa. Os pacientes tendem a evitar novidades e se apegam aquilo que lhes é já bastante conhecido: suas coisas, seus familiares, os lugares que sempre frequentou. Assim, se torna imperativo que o médico se antecipe, questionando cuidadosamente nas consultas de rotina sobre as condições neuropsicológicas de seus pacientes.

Na fase intermediária (estágio moderado), raramente os déficits passam despercebidos, ficando evidente a dificuldade do paciente de pensar com clareza e usar o bom senso no manejo da vida prática como resolver problemas, planejar e realizar suas tarefas, dificuldade para as atividades instrumentais. Habilidades de cálculos aritméticos, julgamento, planejamento e abstração estão prejudicados. Os distúrbios de linguagem se acentuam, observando-se empobrecimento do vocabulário, parafasias semânticas e fonêmicas, circunlóquios, perseverações, perda de vocabulário e dificuldade de compreensão.

À medida que a DA avança, os déficits funcionais progressivos levam à perda da autonomia e independência para realização de atividades de vida diária (AVDs), como preparar refeições, se locomover fora e dentro de casa, cuidar da rotina diária e manter hábitos de saúde e higiene, por exemplo. Estas atividades dão estrutura ao cotidiano e mantêm a identidade e a história de vida da pessoa, e, quando perdidas, é necessário que um sistema de suporte formal ou informal garanta os cuidados essenciais para manutenção da vida destes pacientes. Observamos não só um declínio cognitivo, mas um declínio funcional (Bressan, 2005).

Também pode ocorrer o aparecimento de sintomas extrapiramidais, como alteração postura e da marcha, rigidez, lentificação, bem como sintomas psicológicos e de comportamento, como agitação, perambulação, ideias paranoides/persecutórias, agressividade, reações catastróficas, distúrbios do sono e a "síndrome do entardecer" (Machado, 2012). Na maioria das vezes estes sintomas causam mais estresse aos familiares e cuidadores que ao próprio paciente.

No estágio avançado, o funcionamento cognitivo geral está gravemente afetado e, em termos funcionais, o paciente é considerado dependente. A comunicação é pouco compreensível, sendo frequente a incontinência urinária e fecal. Os sistemas orgânicos estão enfraquecidos o que aumenta o risco de desenvolver outros problemas de saúde, sendo o óbito normalmente resultante de complicações clínicas, tais como pneumonia por aspiração ou úlceras de decúbito infectadas.

É importante ressaltar que o curso clínico da doença é bastante variado e a progressão dos sintomas pode sofrer grandes alterações de paciente para paciente. A piora ocorre de forma gradual, contínua e progressiva, geralmente num período de 8 a 12 anos. Porém esse tempo pode variar de períodos bastante curtos (2 anos) a outros bastante prolongados (25 anos). A sobrevida destes pacientes geralmente é determinada pela idade, tipo e gravidade da demência (Machado, 2012).

A expectativa de vida após um diagnóstico de DA varia consideravelmente, tendo aumentado após o inicio dos tratamentos medicamentosos, como os inibidores de acetilcolinesterase. Estes medicamentos têm demonstrado resultados positivos no controle temporário de sintomas, como melhora das funções cognitivas e das dificuldades na realização das atividades da vida diária em pacientes com DA leve a moderada (De Vreese et al., 2001).

3.2.4- Critérios diagnósticos

A utilização de critérios diagnósticos bem estabelecidos vinha sendo preconizada havia muitos anos, a fim de aumentar a confiabilidade do diagnóstico clínico de DA. Entre esses critérios, os propostos pelo DSM-IV para demência, da Associação Psiquiátrica Americana (APA, 2000), associados aos critérios estabelecidos por um grupo de trabalho do Instituto Nacional de Neurologia dos EUA ("NINCDS-ADRDA Work Group", Mckhann et al., 1984) eram os que vinham sendo mais utilizados pelos pesquisadores.

O DSM-IV é um critério para definir demência. Este critério exige a identificação de declínio de memória e a presença de outros domínios cognitivos, tais como afasia, agnosia, apraxia e alterações das funções executivas. Além disso, os sintomas devem resultar em um comprometimento significativo no funcionamento social ou ocupacional e acarretar um declínio significativo em relação a seu nível pré-mórbido de funcionamento. Esses déficits não podem ocorrer exclusivamente durante delírios, nem ser explicados por outros transtornos psiquiátricos (APA, 2000).

Os critérios para o diagnóstico de DA (NINCDS-ADRDA) classificam a doença em provável (síndrome demencial típica, sem confirmação histopatológica), possível (síndrome demencial atípica, com variações na apresentação dos sintomas ou no curso clínico, porém sem outro diagnóstico alternativo e sem confirmação histopatológica) e definitiva (critérios clínicos para DA provável com confirmação histopatológica) (Mckhann et al., 1984).

No entanto, neste intervalo de quase 30 anos, ocorreram importantes avanços na compreensão da doença, no entendimento do seu processo fisiopatológico, e no conceito sobre o seu espectro clínico, tornando necessária a revisão desses critérios (Jack et al., 2011). Estudos neuropatológicos têm verificado que alterações patológicas encontradas na DA podem estar presentes em indivíduos assintomáticos, e o emprego de biomarcadores, realizados nos últimos anos, evidenciaram que o processo fisiopatológico da DA pode ser

identificado em indivíduos assintomáticos e em pacientes com demência instalada (Jack et al., 2011).

Assim, em 2009, o Instituto Nacional do Envelhecimento (National Institute on Aging - NIA) e Associação de Alzheimer (Alzheimer's Association - AA) patrocinaram uma série de discussões para revisão destes critérios, elaborando novas recomendações para o diagnóstico clínico de DA. Essas recomendações foram apresentadas na Conferência Internacional para Doença de Alzheimer, em 2010, revisadas posteriomente, e publicadas em 2011 (Jack et al., 2011; Mckhann et al., 2011; Albert e col., 2011; Sperlling et al., 2011).

O objetivo deste comitê foi rever e adequar os critérios para a demência, focando nas demências secundárias à fisiopatologia de DA, incorporando as modernas inovações de avaliação clínica e os biomarcadores de imagem e laboratoriais (McKhann et al., 2011).

Biomarcadores são parâmetros (fisiológicos, bioquímicos, anatômicos) que podem ser medidos *in vivo* e que refletem características específicas de processos fisiopatológicos relacionados com a doença (Jack et al., 2011).

Os biomarcadores propostos nesta revisão foram (Albert et al., 2011):

1) Biomarcadores de deposição β amiloides:

- Pesquisa Aβ42 no líquor.
- Imagem PET amiloide.

2) Biomarcadores de lesão neuronal

- Líquor: pesquisa proteína tau / tau fosforilada.
- Volume do hipocampo ou atrofia temporal medial (medidas volumétricas ou classificações visuais).
- Taxa de atrofia cerebral.
- FDG - PET.

3) SPECT - imagem de perfusão.

4) Biomarcadores em processo de validação:

- Estudos de ativação do fMRI, conectividade funcional resting BOLD, ressonância magnética de perfusão, espectroscopia por RNM, imagem por tensores de difusão, medidas baseadas em voxel e multivariada.

5) Biomarcadores de alterações bioquímicas:

- Biomarcadores inflamatórios (citocinas).
- Estresse oxidativo ("isoprostanes").
- Outros marcadores de dano sináptico e neurodegeneração tais como a morte celular.

Embora métodos de análise de imagem quantitativos sejam sofisticados, no momento não existem padrões de análise quantitativa aceitos para estes testes. Os biomarcadores para a DA, atualmente disponíveis, possibilitam a detecção do peptídeo β-amiloide (βA-42) e da proteína tau, que apresentam correlação com a patologia da doença. As alterações no peptídeo βA-42, sejam estas a diminuição da sua concentração no líquor ou a identificação de depósitos desse peptídeo em tecidos cerebrais, através dos novos métodos de neuroimagem molecular pela tomografia por emissão de pósitrons (PET), embora possam ocorrer em outras doenças, são mais específicos e apresentam-se de forma mais precoce (até 10 anos antes do surgimento dos primeiros sintomas) que elevações na proteína tau ou tau fosforilada. Essas alterações na proteína tau, assim como a atrofia hipocampal visualizada na ressonância magnética (RNM) e o hipometabolismo de glicose pelo método do FDG-PET parecem ter relação com lesão neuronal. Alterações nos marcadores de dano neuronal ocorrem poucos anos antes do início dos sintomas (Jack et al., 2011; Frota et al., 2011).

O Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia analisou essas recomendações e elaborou algumas modificações e adaptações para utilização destes critérios no Brasil (Frota et al., 2011).

Novos critérios diagnósticos:

- **Critérios clínicos para demência (qualquer etiologia)**

A demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais, representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho, e não são explicáveis por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior. Esses comprometimentos cognitivos ou comportamentais afetam no mínimo dois dos seguintes domínios: memória, funções executivas, habilidades visuo-espaciais, linguagem (expressão, compreensão, leitura e escrita), personalidade ou comportamento.

- **Demência de Alzheimer: critérios clínicos centrais**

A principal modificação, realizada por Frota et al. (2011) às propostas pelos NIA e AA para o diagnóstico de demência da DA, foi a inclusão da necessidade de exame de imagem, preferencialmente ressonância magnética do crânio, para excluir outras etiologias ou comorbidades. Apesar desta recomendação não ter sido explicitada, ela está implícita nos critérios de exclusão adotados pelos critérios NIA e AA (Mckhann et al., 2011).

1. Demência da doença de Alzheimer provável (McKhann et al., 2011, adaptado por Frota et al., 2011).

Preenche os critérios para demência e adicionalmente apresenta as seguintes características:

1.1. Início insidioso (meses ou anos);

1.2. História clara ou observação de piora cognitiva;

1.3. Deficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias:

A. Apresentação amnéstica (deve haver outro domínio afetado além da memória).

B. Apresentação não-amnéstica (deve haver pelo menos dois domínios afetados, com preservação da memória): linguagem, domínios visuo-espaciais, funções executivas.

1.4. Tomografia ou, preferencialmente, RNM cerebral deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou comorbidades, principalmente a doença vascular cerebral;

1.5. Não deve ser aplicado quando houver uma das seguintes ocorrências:

- Evidência de doença cerebrovascular importante, definida por história de AVC temporalmente relacionada ao início ou piora do comprometimento cognitivo; ou presença de infartos múltiplos ou extensos; ou lesões acentuadas na substância branca (SB), evidenciadas por exames de neuroimagem;

- Características centrais de demência com corpos de Lewy (alucinações visuais, parkinsonismo e flutuação cognitiva);

- Características proeminentes da variante comportamental da demência frontotemporal (hiperoralidade, hipersexualidade, perseveração);

- Características proeminentes de afasia progressiva primária manifestando-se como a variante semântica (também chamada demência semântica, com discurso fluente, anomia e dificuldade de memória semântica) ou como a variante não fluente, com agramatismo importante;

- Evidência de outra doença concomitante e ativa, neurológica ou não neurológica, ou de uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição.

Os seguintes itens, quando presentes, aumentam o grau de confiabilidade do diagnóstico clínico da demência da DA provável:

- Evidência de declínio cognitivo progressivo, constatado em avaliações sucessivas;
- Comprovação da presença de mutação genética causadora de DA (genes da APP e presenilinas 1 e 2);
- Positividade de biomarcadores que reflitam o processo patogênico da DA (marcadores moleculares através de PET ou líquor; ou neuroimagem estrutural e funcional).

2. Demência da doença de Alzheimer possível

O diagnóstico de demência da DA possível deve ser feito quando o paciente preenche os critérios diagnósticos clínicos para demência da DA, porém apresenta alguma das circunstâncias abaixo:

2.1. Curso atípico: início abrupto e/ou padrão evolutivo distinto daquele observado usualmente, isto é lentamente progressivo.

2.2. Apresentação mista: tem evidência de outras etiologias conforme detalhado no item cinco dos critérios de demência da DA provável.

2.3. Detalhes de história insuficientes sobre instalação e evolução da doença.

3. Demência da doença de Alzheimer definida

Preenche critérios clínicos e cognitivos para demência da DA e exame neuropatológico demonstra a presença de patologia da DA segundo os critérios do NIA.

- **Diagnóstico de doença de Alzheimer pré-clínica (para fins de pesquisa clínica)**

Sperling et al. (2011) propuseram o diagnóstico de DA antes do aparecimento dos sintomas clínicos, baseado nas informações obtidas pelo uso dos biomarcadores, e que deveriam ser usadas apenas para pesquisas clínicas. Esta proposta requer validação experimental através de estudos longitudinais.

Estágio 1: Amiloidose cerebral assintomática

- Elevada captação de marcador βA em PET;
- Redução de βA-42 no líquor.

Estágio 2: Amiloidose + Neurodegeneração inicial

- Marcadores de deposição β-amilóide positivos;
- Disfunção neuronal no FDG-PET/MRI funcional;
- Aumento de tau/fosfotau no líquor;
- Redução da espessura cortical/atrofia hipocampal por RNM.

Estágio 3: Positividade para amiloide + evidência de neurodegeneração + declínio cognitivo sutil (testes de alta demanda cognitiva)

- Preenchimento dos estágios 1 e 2;
- Evidência de alteração sutil do nível cognitivo prévio;
- Baixo desempenho em testes cognitivos mais complexos;
- Não preencher critérios para CCL.

Na prática clínica, o padrão de diagnóstico por imagem é de natureza qualitativa. A quantificação dos biomarcadores de imagens deve contar com as normas específicas. Assim, no momento, o uso prático de biomarcadores devem seguir as diretrizes dentro de contextos específicos para cada laboratório até que a normatização seja totalmente realizada (McKhann et al., 2011).

Atualmente, os dados são insuficientes para recomendar um esquema entre as combinações do diferentes biomarcadores. É necessários priorizar os biomarcadores e determinar o seus valores e validades na prática e ambientes de pesquisa (McKhann et al., 2011).

3.3- Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

A fim de compreender as fronteiras entre o envelhecimento saudável e patológico, o conceito de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL - do termo original Mild Cognitive Impairment) foi proposto para designar um estado de comprometimento cognitivo inícial, um estado de transição suave do espectro cognitivo normal de envelhecimento e a demência (Petersen et al., 1999, 2001).

Segundo Damasceno (2004), as queixas de memória associam-se constantemente com o declínio em outras funções cognitivas. Nesse sentido, assume-se que o CCL pode existir em vários subtipos, tais como o amnéstico ou não amnéstico, de domínio único ou de múltiplos domínios (linguagem, funções executivas, habilidades visuoespaciais com ou sem alteração da memória). A etiologia pode ser variada, sendo que o do subtipo amnéstico, especialmente quando compromete outras funções cognitivas, tem grande chance de se converter para a doença de Alzheimer, enquanto que o subtipo não amnéstico tem maior chance de progredir para outros tipos de demência (Damasceno, 2004).

No caso do CCL amnéstico, acredita-se que pode ser um estado prodrômico para a DA e estar associado com um aumento significativo do risco de desenvolver a doença, quando comparado aos idosos sem comprometimento cognitivo (Medina et al., 2006).

Considera-se atualmente que CCL é uma condição heterogênea que abrange tanto indivíduos que, com o passar do tempo, revertem para um funcionamento cognitivo normal e compatível com sua faixa etária e nível de escolaridade, como aqueles que desenvolvem diferentes tipos de demência, e ainda os que mantêm estáveis os déficits cognitivos.

3.3.1- Epidemiologia e fatores de risco

Em geral, o CCL atinge uma em cada quatro pessoas idosas. Entretanto, há uma variabilidade muito grande nos estudos epidemiológicos quanto à sua incidência e prevalência. Na população geral, a prevalência foi estimada entre 3% e 53% (Rosenberg et al., 2006) e, em estudo realizado por Lopez et al. (2003), estimou-se em 19% a prevalência de CCL em pacientes com 75 anos ou mais. Machado et al. (2007), em um estudo transversal realizado em Viçosa (MG), encontraram uma frequência de 36,5% de indivíduos com CCL. Inúmeros trabalhos demonstram que indivíduos com CCL têm risco elevado de progressão para demência; em relação a DA, as taxas de progressão anual variam de 6% a 25% (Petersen et al., 2001). Estudos longitudinais de pacientes com CCL mostram taxas de conversão para demência entre 48% e 61% em cinco anos (Tuokko et al., 2003).

A explicação para esta variabilidade considera que o CCL é uma condição com vários subgrupos clínicos e com variadas etiologias. Estas inconsistências levam a dados discrepantes quanto à incidência, prevalência, progressão clínica, taxas de conversão para demência, epidemiologia e correlações genéticas. (De Carli, 2003).

O risco de desenvolvimento de declínio cognitivo tem sido associado a fatores tais como baixa escolaridade, idade avançada, hipertensão arterial, história de acidente vascular encefálico, comorbidades, pouco contato social, pouca atividade intelectual, tabagismo, viver sozinho, sedentarismo e saúde

percebida negativamente (Oliveira et al., 2007; Magalhães et al., 2008). A depressão também constitui fator de risco, podendo preceder o desenvolvimento da demência ou coexistir com a doença (Magalhães et al., 2008).

Segundo Ribeiro e Yassuda (2007), estudos atuais têm demonstrado que certos estilos de vida têm potencial para proteger os idosos do declínio cognitivo. O engajamento social e o envolvimento em atividades mentais, de lazer e físicas parecem exercer um papel protetor no desempenho cognitivo.

Ao examinar a influência da rede social e do engajamento social sobre o declínio cognitivo, em estudo longitudinal com uma coorte de idosos espanhóis, Zunzunnegui et al. (2003) encontraram que poucas conexões sociais, pouca integração e desengajamento social, são fatores de risco para o declínio cognitivo em idosos da comunidade. A probabilidade de declínio foi menor entre aqueles com alta frequência de contato visual com parentes e integração social com a comunidade. O engajamento com amigos apareceu como fator protetor entre as mulheres.

3.3.2- Critérios diagnósticos

Assim como descrito para os critérios diagnósticos para DA, os critérios diagnósticos para CCL também passaram por uma revisão dirigida pela o Instituto Nacional do Envelhecimento (NIA) e Associação de Alzheimer (AA), que foram publicadas em conjunto em 2011 (Albert et al., 2011).

Até então os critérios de Petersen eram os critérios preconizados para uso clínico e de pesquisa (Petersen, 2001). Esses critérios propõem identificar indivíduos em um ponto anterior ao declínio cognitivo do DA provável, onde os indivíduos já apresentam um substancial grau de declínio.

A distinção entre o envelhecimento normal e o CCL pode ser bastante sutil e, além disso, a transição específica entre CCL e demência precoce pode ser um desafio (Petersen, 2001).

Critérios diagnósticos do CCL descritos por Petersen (2001):

- Alteração de memória e/ou outro domínio cognitivo, geralmente confirmado por um informante (um ou mais domínios cognitivos alterados).
- Alteração de memória e/ou outro domínio cognitivo objetivo em relação à idade, ou em relação ao estado prévio do próprio indivíduo.
- Função cognitiva geral preservada.
- Atividades funcionais amplamente preservadas.
- Não demente.

Petersen (2001) também classificou o CCL em subtipos, conforme os domínios cognitivos alterados na avaliação individual de cada paciente (amnéstico e não amnéstico) e de acordo com a extensão dos domínios alterados (domínio único ou múltiplos domínios).

Albert et al. (2011) realizaram uma revisão destes critérios e propuseram dois conjuntos de critérios que poderiam ser usados para o diagnóstico de CCL devido patologia de DA. Estes critérios, descritos abaixo, foram modificados pelo Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia, adaptando-os para a sua utilização no Brasil (Frota et al., 2011).

- **Critérios clínicos para CCL devido à DA (Albert et. al., 2011; Frota et.al., 2011)**

Dois conjuntos de critérios:

1. Critérios clínicos centrais: para uso na prática clínica, sem a necessidade de testes ou procedimentos altamente especializados.

1.1. Características clínicas e cognitivas

- Queixa de alteração cognitiva relatada pelo paciente, informante próximo ou profissional.
- Evidência de comprometimento em um ou mais domínios cognitivos tipicamente incluindo a memória, obtida através de avaliação que compreenda os seguintes domínios cognitivos: memória, função executiva, linguagem e habilidades visuo-espaciais; ou exame neuropsicológico;
- Preservação da independência nas atividades funcionais;
- Não preenche critérios para demência.

Não ficou estabelecida uma norma para a nota de corte a ser usada nos testes de avaliação neuropsicológica, porém ficam sugeridas pontuações entre 1 e 1,5 desvios-padrão abaixo do valor esperado.

1.2. Etiologia compatível com DA

- Descartar outras doenças sistêmicas ou neurológicas que poderiam ser responsáveis pelo declínio cognitivo;
- Evidência de declínio longitudinal da cognição compatível com evolução natural da DA, quando possível;
- Historia consistente com DA familiar.

Deve ser realizada a exclusão de outras doenças neurológicas que possam levar a declínio cognitivo (traumatismo, vascular, medicações), além de pesquisa de sintomas parkinsonianos, de fatores de riscos cardiovasculares importantes e de alterações vasculares significativas em exames de neuroimagem. Deverão ser descartados também sinais proeminentes de degeneração lobar frontotemporal, conforme sugerido no diagnóstico de demência da DA provável.

A presença de alterações genéticas autossômicas dominantes da DA em familiares do paciente torna ainda mais provável que seu CCL seja devido esta doença.

2. Critérios para pesquisa clínica: incorporam informações obtidas a partir do uso de biomarcadores e são destinados, sobretudo, para contextos de pesquisa, centros especializados e ensaios clínicos.

Uma vez preenchidos os critérios clínicos de CCL devido à DA, as informações obtidas através de biomarcadores podem conferir diferentes graus de probabilidade da etiologia de DA. Essa classificação de probabilidade necessita ser testada em estudos futuros antes de ser usada na prática clínica (Albert et al., 2011; Frota et al., 2011).

- Alta probabilidade: biomarcadores de βA e de lesão/dano neuronal positivo.
- Probabilidade intermediária: apenas uma das modalidades é positiva e a outra não foi testada.
- Probabilidade baixa: biomarcadores de βA e de lesão/dano neuronal negativo.
- Dados inconclusivos: resultados incaracterísticos ou conflitantes (biomarcador de βA positivo e o de lesão/dano neuronal negativo ou vice-versa).

O grau de certeza de alta probabilidade também está relacionado à maior taxa e ao menor tempo de evolução para demência. Ausência de ambos os tipos de biomarcadores obriga a consideração de outra etiologia (que não DA) para o quadro de CCL.

3.4- Alterações fisiopatológicas da patologia Alzheimer (CCL Amnéstico e DA)

O CCL é um distúrbio no qual nem o curso clínico nem o curso neuropatológico parecem seguir um caminho linear. A natureza multifacetada da síndrome de desconexão neuronal associada com CCL sugere que não existe um evento único que desencadeia esta fase prodrômica da DA. Na verdade, provavelmente a degeneração neuronal iniciada em diferentes níveis do sistema nervoso central conduz a uma via final comum para este estágio do processo da doença. O mecanismo patológico para o CCL provavelmente começa anos antes do aparecimento do declínio cognitivo. Na verdade, a fase pré sintomática (indíviduo sem sintomas, mas já apresentando lesões neuropatológicas), o CCL amnéstico (CCL com neuropatologia de DA) e as diferentes fases da demência tipo DA correspondem à gravidade da propagação de um mesmo processo, a patologia do Alzheimer (Mufson et al., 2012).

A DA é um distúrbio demencial implacavelmente progressivo que pode ser detectado clinicamente apenas em sua fase final. Decorre de uma sucessão de eventos fisiopatológicos que se inicia com o acúmulo progressivo de proteína tau hiperfosforilada intracelular, seguindo-se uma variedade de mudanças neurodegenerativas (Bozzali et al., 2002; Fellgiebel et al., 2004). Essas mudanças neurodegenerativas seguem um padrão topográfico típico a partir do córtex entorrinal, propagando-se para o córtex límbico e, posteriormente, para o córtex de associação polimodal (Braak et al., 1999).

Indivíduos com uma história de declínio cognitivo, mas cujo tecido cerebral não mostra esta característica da DA, devem ser classificados no grupo heterogêneo de demências não-Alzheimer.

Em 2012, Mufson et al. fizeram uma ampla revisão dos mecanismos patológicos do CCL e concluíram que os dados apresentados nesta revisão indicariam que o substrato neuropatológico do CCL é complexo e deve levar em conta a patologia convencional com placas e emaranhados, mas também uma

grande variedade de alterações celulares, bioquímicas e moleculares, muitas das quais estão relacionadas tanto ao declínio cognitivo, quanto às respostas compensatórias ao processo de doença progressiva.

O processo degenerativo começa com o surgimento das primeiras lesões. A doença permanece subclínica por anos, e prossegue, gradualmente, devastando centros do sistema límbico de ordem superior. Os sintomas clínicos são observados apenas tardiamente no curso da doença, e o seu aparecimento é normalmente concorrente com o avanço do processo destrutivo sobre áreas de associação neocorticais (Braak et al., 1999).

Os principais achados neuropatológicos da DA são a perda neuronal e a intensa degeneração sináptica. Esse processo degenerativo ocorre pelo elevado índice de duas lesões principais e características da doença: as placas neuríticas senis (PS) e os emaranhados neurofibrilares (ENF).

As PS são lesões extracelulares com um núcleo proteico central sólido constituído pelo peptídeo β-amilóide (Aβ), liberado a partir da clivagem proteolítica anormal da proteína percursora de amilóide (APP). O peptídeo Aβ tem alta tendência à formação de fibrilas e agregados insolúveis, levando ao desenvolvimento das placas.

Os ENFs são inclusões intraneuronais cujo componente principal é a proteína tau na sua forma hiperfosforilada. Em condições fisiológicas, a tau estabiliza os microtúbulos neuronais, responsáveis pelo transporte de substâncias entre os compartimentos celulares. Na patologia da DA, esta proteína sofre um processo anormal de hiperfosforilação, levando a instabilidade das tubulinas. A marca da DA é a alteração do citoesqueleto neuronal, resultando da formação de uma proteína tau anormal em alguns tipos de neurônios susceptíveis. A desestabilização dos microtúbulos e obstrução do transporte axonal devido à formação da proteína tau anormal provavelmente resulta no metabolismo impróprio da proteína, mau funcionamento sináptico, e sinalização deficiente por fatores neurotróficos retrógrados, cujo ápice pode ser a degeneração axonal.

O declínio dessas funções pode contribuir significativamente para a morte dos neurônios. Células nervosas com emaranhados provavelmente perdem a sua capacidade de funcionar muito tempo antes de ocorrer a morte da célula. Depois da deterioração da célula mãe, o material patológico permanece visível no tecido como um emaranhado extraneuronal, marcando o local da morte do neurônio (Braak et al., 1999).

Assim, as características histopatológicas presentes no parênquima cerebral de pacientes portadores da DA incluem depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação dos ENF, perda neuronal e sináptica, com ativação da glia (Selkoe, 2001).

Tanto as PS quanto os ENF podem ser encontrados no envelhecimento normal. Porém, na DA, a frequência destes dois elementos neuropatológicos é muito mais intensa que no indivíduo em envelhecimento normal. Todas as mutações conhecidas até o presente momento levam a um aumento da produção do peptídeo Aβ, seu acúmulo e toxicidade, levando à chamada cascata amilóide (Machado et al., 2012).

Além da patologia amilóide, outros processos importantes compõem a complexa neuropatologia da DA. Estudos recentes têm confirmado que o processo de mielinização ocorre até a meia idade, seguido da degeneração das bainhas de mielina que é especialmente intensa nas regiões com mielinização tardia (Batzokis et al., 2004). A seqüência desta degeneração tem uma notável semelhança com a seqüência inversa à da mielinização cortical. Áreas de mielinização tardias desenvolvem as alterações relacionadas com a doença mais precocemente e em maior densidade do que aquelas que são mielinizadas nas fases iniciais (Braak et al., 1999). Os oligodendrócitos produtores de mielina são heterogêneos e suas características dependem de qual momento no processo de desenvolvimento do cérebro eles se diferenciaram para produzir suas bainhas de

mielina; os de diferenciação tardia têm propriedades lipídicas diferentes. Esta heterogeneidade no desenvolvimento pode ser a base para o aumento da vulnerabilidade observado nas regiões de mielinização tardia, como as regiões dos lobos frontal e temporal, para a quebra de mielina que pode promover o processo degenerativo resultando em DA. Vários investigadores têm sugerido que a decomposição da mielina pode ser um fator que contribui para a patologia do envelhecimento e da DA. A decomposição generalizada e difusa da mielina tem sido descrita em indivíduos com DA, mesmo na ausência de sinais de infarto, degeneração Walleriana, ou angiopatia amiloide. Estes déficits são observados nos estágios pré-clínico ou inicial da doença (Batzokis et al., 2004).

Leys et al. (1991) estudaram o papel da degeneração Walleriana secundária a perda neuronal da substância cinzenta. Este estudo mostrou que a leucoaraiose é maior no cérebro dos indivíduos com DA que no grupo controle e predomina nas regiões periventriculares anteriores. As alterações foram mais severas na SB mais próximas às áreas corticais e com maior densidade de corpos neurofibrilares. A degeneração Walleriana, bem como a angiopatia amiloide, parecem ser as principais causas para a leucoaraiose. A leucoaraiose periventricular da SB também está relacionada com idade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e doenças cardiovasculares (Leys et al., 1991).

Embora a maioria dos estudos de imagem de CCL e DA leve concentra-se nas alterações de substância cinzenta, uma série de investigações post mortem documentou patologia da SBAN (substância branca aparentemente normal) associada à DA. Do ponto de vista fisiopatológico, há um consenso crescente de que as anormalidades da SBAN no CCL constituem uma parte integrante do processo degenerativo associado com fisiopatologia da DA e pode refletir diferentes causas ou mecanismos subjacentes. (Mori et al., 1999; Huang et al., 2007).

Estas anormalidades podem ser indicativas de degeneração Walleriana anterógrada, especialmente em regiões próximas às áreas corticais com a maior carga patológica da DA. Além disso, pode haver rarefação da SB com a lesão

axonal e gliose. Esse tipo de alteração é difusa, não segue a extensão regional de massa cinzenta patologicamente envolvida, e pode ter origem vascular/isquêmica (Braak et al., 1999).

A identificação precisa dos pacientes com CCL que estão em maior risco de desenvolver DA pode facilitar a determinação do tempo propício para iniciação dos tratamentos e possível prevenção de demência. Enquanto avaliações clínicas continuam a serem os critérios de diagnóstico padrão para esta patologia, foram propostas várias medidas de imagem e biomarcadores como testes complementares para melhorar o diagnóstico.

3.5- Ressonância por tensor de difusão (DTI)

Como descrito anteriormente, a DA é classicamente entendida como uma demencial cortical, enfatizando as alterações patológicas proeminentes na substância cinzenta cortical, com pouca atenção às alterações da SB. Porém, as alterações da SB têm sido cada vez mais estudadas e destacadas.

As técnicas de ressonância magnética estrutural têm sido amplamente utilizadas para investigar a fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA) *in vivo*. Adicionalmente, os indivíduos com CCL agora também estão sendo incluídos nestes estudos, a fim de identificar alterações anatômicas que precedem o diagnóstico clínico e desenvolver sensibilidade dos marcadores in vivo que podem ser preditivos de conversão em DA.

O DTI é uma técnica que tem se destacado por ser sensível para a detecção de alterações da SBAN em vários distúrbios neurológicos, especialmente em pacientes com CCL e DA, proporcionando novas oportunidades de estudo para os tratos de SB in vivo.

A difusão é o movimento aleatório das moléculas devido à sua energia térmica. Esta energia é a responsável pelo movimento constante das moléculas da água (movimento Browniano). Nesta técnica pretende-se analisar a magnitude e

orientação desses movimentos. Em RNM, as medidas da difusão são obtidas por meio da aplicação de gradientes de campo magnético, durante uma sequência eco de spin. Se as moléculas apresentarem liberdade de movimento em todas as direções de modo igual, a difusão é descrita como sendo isotrópica, bastando o coeficiente de difusão para fazer a sua descrição. No entanto, na substância branca, a difusão das moléculas de água ocorre preferencialmente ao longo do eixo mais longo dos axónios implicando que a sua mobilidade não é a mesma em todas as direções, sendo designada como difusão anisotrópica. No caso anisotrópico, para descrever a mobilidade das moléculas nas diferentes direções é necessário um tensor de difusão. (Pereira, 2008)

O tensor de difusão também pode ser representado por uma elipsóide, cujos três eixos correspondem aos três vectores próprios do tensor. Ao medir a difusão ao longo de um eixo (x, y ou z), o que se mede precisamente são os valores que representam a mobilidade molecular ao longo dos respectivos eixos. Analisando o tensor de difusão, é possível obter os vetores próprios (v1, v2 e v3, correspondentes aos eixos do elipsóide) e valores próprios (λ1, λ2 e λ3) para cada um dos eixos, os quais correspondem, respectivamente, à direção principal de difusão e à difusividade a eles associada. Tudo que afete o ambiente celular, causando mudanças na mobilidade molecular ou modificando os tecidos, irá ter um efeito mensurável no tensor de difusão. (Pereira, 2008)

A anisotropia fracionada (FA) indica o quão direcional é a difusão em cada voxel e pode variar entre 0 (difusão isotrópica) e 1 (difusão anisotrópica). Em condições normais, o espaço intersticial é relativamente amplo, proporcionando fácil mobilidade das moléculas de água. Patologias que induzam redução ou aumento deste espaço determinarão anormalidades na direção e velocidade da difusão molecular da água (anisotropia) (Pereira, 2008).

Desta forma, podemos usar o DTI para mensurar o movimento das moléculas de água no interior da microestrutura do tecido, medindo tanto a taxa quanto a direção deste deslocamento através dos componentes do tecido, numa base voxel-a-voxel. Como a difusão é um processo tridimensional,

o movimento molecular da água provavelmente não é o mesmo em todas as direções, podendo sofrer influência da presença de obstáculos (como proteínas ou tecidos) na matriz extracelular. Alterações da microestrutura celular em uma determinada área podem causar a interrupção da sua integridade estrutural levando a alteração da difusão anisotrópica neste local (Fellgiebel et al., 2004).

O DTI explora o fato de que a água se difunde mais rápido ao longo do eixo principal (λ1), paralelo às fibras axonais, em comparação com a difusão perpendicular às fibras (λ2, λ3). Estas propriedades de difusão são elaboradas através de tensores matemáticos que permitem que os tratos de SB sejam analisados através de quatro principais índices de difusão - anisotropia fracionada (FA), a difusão média (DM), a difusão axial (DAx) e difusão radial (DRa) (O'Dwyer et al., 2011).

A FA é particularmente útil como uma medida da integridade funcional e organização específica das fibras axonais mielinizadas. A difusão de água é mais rápida ao longo do eixo longitudinal de um grupo de fibras alinhadas do que no do eixo perpendicular (transversal). Deste modo, a anisotropia tende a ser maior na SB do que na substância cinzenta, devido à presença dos feixes de fibras mielinizadas, e é maior para as estruturas de SB que contêm um maior número de fibras que funcionem em paralelo. Além disso, FA é superior em estruturas de SB compactas do que em regiões com SB menos compactas (Madden et al., 2004).

Os tratos de SB altamente organizados têm FA elevada porque difusão é altamente limitada pela organização celular do trato. Quando a SB está danificada, a FA diminui devido à diminuição da difusão anisotrópica (Huang J et al., 2007).

Vários autores (Pfefferbaum et al., 2000; Grieve et al, 2007; Sullivan et al., 2001; Madden et al., 2004) relataram uma diminuição da FA relacionados à idade em pacientes idosos normais. Pfefferbaum et al. (2000) concluíram que o declínio de FA relacionado à idade representa um declínio na integridade da SB possivelmente envolvendo desmielinização e perda dos axônios

mielinizados. Grieve et al., (2007), em um estudo com indivíduos normais em diferentes faixas etárias, mostraram uma relação inversa entre idade e FA, especialmente nas regiões pré-frontais do lobo frontal. A FA diminui à medida que a integridade SB é afetada pelo envelhecimento normal ou por processos neurodegenerativos, mas uma gama fatores influenciam os valores desta variável, incluindo a mielinização, a densidade axonal, o diâmetro do axônio e coerência da orientação intravoxel da fibra (Grieve et al., 2007).

Madden et al. (2004) mostraram que a composição estrutural da SB varia entre as diferentes regiões do cérebro. As regiões com densidade mais compacta, feixes de fibras orientadas de forma homogênea e bainhas de mielina menos permeáveis apresentam um maior valor de FA. Também, os idosos saudáveis, sem um grau atípico de atrofia ou aumento de hiperintensidade na SB no córtex, apresentam um declínio evidente na integridade da SB relacionado à idade (declínio na FA), que provavelmente reflete as alterações microestruturais na SB cerebral, como a perda de axônios mielinizados e interrupções sutis das bainhas de mielina e dos componentes do citoesqueleto dos axônios, que não são evidentes em imagens T1 e T2.

A degeneração do pericárdio no córtex cerebral deve, secundariamente, produzir a perda dos axônios na SB adjacente, devido a perda das fibras de projeção inter e extracorticais pelo processo degenerativo (Leys et al., 1991). A doença cerebrovascular, frequentemente presente em idosos com DA, também podem contribuir para produzir alterações na SB. Outro processo que provavelmente contribui para estas alterações em DA é a desmielinização, acarretando a gliose reativa (Bartzokis et al., 2004). A FA é um marcador de imagem comumente usado para estudar alterações microestruturais da SB em vários processos patológicos (Bozzali et al., 2002; Fellgiebel et al., 2004).

A maioria dos estudos que usam medidas de FA em DA e CCL sugerem que a distribuição das alterações da SB são não homogêneas, mostrando-se concentradas nas regiões conectadas com córtices de associação (fibras posterior do cíngulo do corpo caloso, e SB dos lobos temporal, frontal e

parietal) e poupando as regiões conectadas às áreas motoras (interna cápsula) ou às funções visuais (radiação ótica).(Bozzali et al., 2002; Fellgiebel et al., 2004; Takahashi et al., 2002; Taoka et al., 2006; Medina et al., 2006).

Como a FA é um descritor de difusividade relativamente simples, suas informações, relativas às alterações da difusão de água, são limitadas para determinação de patologias específicas do cérebro. Portanto, o estudo de difusividade direcional é fundamental para permitir uma análise mais detalhada das características patológicas nestas doenças (Madden et al., 2004).

A DM, calculada como a média dos três *eigenvalues*, reflete a magnitude global da difusão de água e é útil para avaliar a média randomizada do deslocamento global das moléculas de água no tecido. Esta variável é particularmente sensível para estudar o volume extracelular e pode ser usada como medida de integridade dos tecidos cerebrais (Madden et al., 2004).

Rowley et al. (2013) propuseram que, além da degeneração axonal originada devido à morte das células corticais, as alterações de FA e DM na DA podem ser parcialmente atribuíveis à neurodegeneração da SB independente, secundária a fatores neuroinflamatórios. Estudos de imagem com PET e agentes de imagem molecular mostram um aumento de ativação da microglia e astrocitose na SB em CCL.

Algumas investigações utilizando DTI relataram alterações da difusão anisotrópica em diferentes regiões de substância branca em DA e CCL, através da anisotropia fracionada (FA) e da difusividade média (DM) (Bozzali et al., 2002; Fellgiebel et al., 2004; Takahashi et al., 2002; Taoka et al., 2006; Medina et al., 2006). Porém, estudos com FA e DM permitem apenas uma descrição simplificada de difusão da água, e não é particularmente bem adaptado para elucidar as patologias subjacentes às mudanças observadas nesta difusão. Desta forma, estudos que investigam os subcomponentes da difusividade nos permitem maiores informações sobre estes processos patológicos.

A difusividade é expressa por dois componentes: DAx e DRa. A DAx é definida como a magnitude da difusão de água paralela às extensões de axônios no interior do voxel de interesse, enquanto a DRa descreve a magnitude média da difusão de água perpendicular aos tratos do axônio.

A DAx descreve o vector próprio principal (λ1) e acredita-se que estas informações contribuem para dados sobre a integridade dos axônios e/ou mudanças no espaço extraaxonal/extracellular (Glenn et al., 2003). Em contraste, a DRa descreve uma média dos vectores perpendiculares à direção principal ([λ2+λ3] / 2) e caracteriza mudanças associadas com a mielinização ou morfologia das células gliais (Song et al., 2003).

Diferentes padrões de mudança na DTI podem ser usados para inferir os mecanismos patológicos subjacentes que afetam várias regiões da SBAN do cérebro em uma variedade de processos neurológicos (Huang J et al., 2007). O estudo de combinado de DM, DAx e DRa, além da FA, oferece um campo potencial para explorar os aspectos temporais e espaciais do aparecimento e progressão da patologia de DA (O'Dwyer et al. 2011).

Estudos experimentais mostram que a perda axonal, tal como ocorre na degeneração Walleriana, produz um decréscimo em DAx, com ou sem aumento de DRa. Em contraste, a desmielinização produz um aumento no DRa, sem mudança no DAx. Isquemia crônica produz aumentos na DRa e DAx. Estes diferentes padrões de mudança difusividade direcional pode ser usada para inferir os mecanismos patológicos subjacentes que afetam várias regiões do cérebro de uma variedade de processos neurológicos (Song et al., 2003).

Os estudos sobre processo de maturação/mielinização cerebral têm mostrado que os oligodendrócitos de desenvolvimento tardio são mais susceptíveis à degradação de mielina que os de desenvolvimento precoce. Este processo pode primariamente ser monitorado pela a diminuição na DRa. Assim, a hipótese da degeneração da mielina (mielinodegeneração) prevê que os efeitos da idade devem ser maiores para DRa, e que esses efeitos devem ser

observados em todas as regiões de mielinização tardia, incluindo córtex de associação, tanto frontal quanto temporal (Davis et al., 2009).

A DAx é mais fortemente relacionada com a patologia axonal e a DRa é mais fortemente relacionada com a desmielinização (Song et al., 2003). Assim, a queda da DAx reflete principalmente o dano axonal e o aumento de DRa sugere perda da mielinização da fibra axonal.

A associação de decréscimo em FA com aumento de DM pode indicar áreas onde há uma perda da barreira estrutural para a difusão de água. Por outro lado, áreas com diminuição de FA e sem aumento de DM podem traduzir alterações microestruturais das fibras de SB que são independentes da perda de tecido cerebral. Esta situação também pode surgir com alterações sutis de DAx e DRa, refletindo discretos danos da fibra sem perda tecidual. Esta combinação de parâmetros também pode estar associada à gliose (O'Dwyer et al. 2011).

Um estudo modelo com rato revelou uma queda de FA em nervos transeccionados, com FA retornando aos valores normais com a regeneração axonal. Além disso, os valores de FA e DAx se correlacionaram significativamente com o número total de axônios (Lehmann et al., 2010). Em outro estudo com nervo óptico de ratos, houve um decréscimo significativo de DAx três dias após isquemia da retina, sem nenhuma alteração na DRa, consistente com os achados histológicos de degeneração axonal sem desmielinização. Cinco dias após a isquemia, com o processo histológico de degeneração mielínica, houve um aumento na DRa (Song et al., 2003).

Assim, para um entendimento mais profundo das alterações da SB nos processos patológico têm sido propostos estudos com múltiplas medidas de tensor de difusão. Vários autores estudaram grupos de pacientes com DA e/ou CCL através dos múltiplos parâmetros de DTI.

Huang et al. (2007) estudou regiões de SBAN nos lobos frontais, parietais, temporais e occipitais, através das medidas de FA, DRa e DAx.

Comparados com os controles normais, os indivíduos DA demonstraram diminuição da FA e aumento DRa na SBAN dos lobos temporal, parietal e frontal e diminuição da DAx no lobo temporal. Os indivíduos com CCL também demostraram diminuição da FA e da DAx em regiões temporais, além da diminuição da FA e aumento DRa na SBAN parietal. Não houve diferença em regiões occipitais.

Zhang et al. (2013) estudaram um grupo de pacientes com CCL e encontraram uma diminuição de FA em esplênio, istmo cíngulo a esquerda e fórnix, e um aumento de DRa em esplênio, istmo cíngulo a esquerda e fascículo uncinato. Eles descrevem que, neste estudo, os parâmetros de DTI foram mais eficientes para diferenciar os grupos do que a medida da espessura da substância cinzenta. Estes achados foram semelhantes aos de Zhuang et al. (2013) com um grupo de pacientes com CCL amnético, que mostraram uma diminuição da integridade da SB nas mesmas áreas, áreas estas de importância funcional para a memória episódica.

Recentemente, vários autores têm usado o TBSS (tract-based spatial statistics) para determinar a colocação dos voxels para o estudo por DTI (Accosta-Cabronero et al., 2010; O'Drywer et al.,2011; Aggosta et al., 2011; Bosh et al., 2012), buscando uma maior precisão para a colocação dos mesmos.

O'Dwyer et al. (2011) comparou grupos de pacientes com DA, CCL amnéstico (CCLa) e CCL não amnéstico (CCLna). O DAx foi o índice mais sensível para detectar as mudanças precoces do grupo CCLa, e estas alterações se destacaram em região do córtex pré frontal esquerdo, incluindo regiões do fórceps menor e do fascículo uncinato. Porém, diferentemente de Huang et al. (2007), eles encontraram um aumento de DAx.

Accosta-Cabronero et al. (2010) estudou apenas um grupo de pacientes DA, verificando FA, DAx e DRa, através da TBSS. Os três parâmetros de DTI mostraram confluência das alterações da SB em giro parahipocampal e cíngulo posterior, se estendendo lateralmente para as regiões têmporo-parietais, bem com

esplênio e fórnix. Em um estudo semelhante, Aggosta et al. (2011) encontrou um aumento de DAx e de DRa para o grupo DA e uma aumento de DAx, sem alteração de FA ou DRa para o grupo CCL, quando comparado com o grupo controle normal.

A complexidade de resposta da DAx pode refletir o fato das alterações da SB poderem levar inicialmente à sua diminuição pelos fragmentos de células alterando o fluxo das moléculas de água. Com a evolução da patologia e a retirada destes fragmentos, pela micróglia, destes fragmentos, estas moléculas de águaa voltam a se difundir novamente, levando a um aumento do DAx. (O'Drywer et al.,2011)

Apesar de os dados dos trabalhos até o presente momento não apresentarem padrões definidos para interpretação dos dados sobre DTI, esta é uma abordagem viável e a única forma não invasiva para estudar as fibras da SB do cérebro até o momento.

Neste estudo controlado, avaliamos as alterações microestruturais da SBAN através da técnica DTI e suas associações com a disfunção cognitiva no DA e no CCL, a fim de verificar se existem diferenças entre os grupos.

4- SUJEITOS E MÉTODO

4.1- Sujeitos

Participaram do estudo pacientes com diagnóstico de CCL e DA leve em acompanhamento em dois serviços particulares de neurologia na cidade de Campinas, bem como sujeitos controles normais. Os indivíduos do grupo controle foram convocados entre os familiares não consanguíneos dos pacientes examinados ou acompanhantes; ou eram membros da comunidade ou idosos que frequentavam grupos de terceira idade.

O diagnóstico foi definido em uma reunião de consenso composta por pela pesquisadora (Sergilaine Pereira Martins) e por uma neurolopsicóloga colaboradora, Profa. Dra. Mônica Sanchez Yassuda[1], considerando os dados clínicos, neuropsicológicos e laboratoriais. Os pacientes foram alocados em um dos três grupos: DA, CCL ou grupo controle.

Em todos os grupos foi obtido o termo de consentimento de participação por escrito do próprio sujeito ou do familiar, no caso de pacientes com DA.

4.1.1- Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, alfabetizados, com escolaridade igual ou superior a quatro anos e idade igual ou superior a sessenta anos. Todos os indivíduos, para serem incluídos no estudo, precisavam ter um informante capaz de fornecer dados consistentes sobre o histórico do paciente.

4.1.2- Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentassem:

- História prévia de alcoolismo ou exposição crônica a substâncias neurotóxicas;

[1]Dra. Mônica Sanchez Yassuda: Pesquisadora associada do grupo de neurologia Cognitiva e do Comportamento da FMUSP. Orientadora do programa de pós-graduação em Neurologia da FMUSP, foi importante colaboradora neste estudo.

- Doenças encefálicas prévias como cirurgias, tumores, traumatismos graves, AVC lacunar ou de territórios vasculares definidos ou outras doenças do sistema nervoso central (epilepsia, Doença de Parkinson, quadros infecciosos (encefalites));

- Doenças sistêmicas descompensadas (diabete melito, hipertensão arterial, distúrbios tireoidianos, deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico);

- Depressão moderada ou grave (Escala de Depressão Geriátrica (GDS) maior ou igual a cinco) ou distúrbios psiquiátricos;

- Déficits visuais ou auditivos não corrigidos;

- Evidências clínicas ou de exames de neuroimagem apontando comprometimento vascular relacionado aos déficits cognitivos, assim como demências de outras etiologias que não DA;

- Dificuldades técnicas na realização do exame de RNM (artefatos).

4.1.3- Critérios diagnósticos para formação dos grupos

Os indivíduos incluídos no estudo foram classificados em três grupos:

- Grupo DA- Pacientes com diagnóstico clínico de DA leve provável, de acordo com os critérios de DSM-IV (APA, 2000)/NINCDS-ADRDA (McKahnn et al., 1984) e da Escala Clínica de Demência (CDR)(Morris, 1993). Os pacientes foram incluídos desde que apresentassem escore da escala CDR=1 e pontuação no questionário de funcionalidade de Pfeffer (FAQ-Pfeffer) (Pfeffer et al., 1982) maior ou igual a cinco. Pacientes deste grupo tinham prejuizo cognitivo em dois ou mais testes da bateria neuropsicologica utilizada.

- **Grupo CCL (n=25)-** Pacientes com diagnóstico clínico de CCL amnéstico, de acordo com os critérios de nos critérios Petersen (Petersen, 2004). Os pacientes foram incluídos desde que apresentassem CDR=0,5 e FAQ-Pfeffer com pontuação menor que cinco (não apresentavam alteração funcional). O diagnóstico de CCL foi estabelecido com base nos testes cognitivos. Pacientes deste grupo tinham prejuizo cognitivo, essencialmente na função de memória, em dois ou mais testes da bateria neuropsicologica utilizada (1,5 desvios padrão abaixo da média para idade e escolaridade). A operacionalização do diagnóstico de CCL foi baseada nos procedimentos adotados por Brandt e col. (2009) e incluiu testes que contavam com estudos de validação e normatização brasileiros (descritos a seguir).
- **Grupo controle (n=25)-** Idosos normais, isto é, sem queixas cognitivas ou evidência clínica de doenças neurológicas ou transtornos psiquiátricos, equiparados com o Grupo DA e CCL por idade, sexo e escolaridade. Estes indivíduos não apresentavam alteração funcional (FAQ-Pfeffer<5). O desempenho deste grupo em testes neuropsicológicos estava dentro dos escores normais para idade e escolaridade.

4.2- Procedimentos e instrumentos

O diagnóstico clínico incluiu:

a) Anamnese clínica e psiquiátrica (incluindo entrevista com familiares ou responsáveis), incluindo a Escala Clínica de Demência (CDR)(Morris, 1993), Escala de Depressão geriátrica (Yesavage et al., 1983; Almeida e Almeida, 1999) e Questionário de Atividades Funcionais-Pfeffer (Pfeffer et al., 1982).

b) Exame físico e neurológico.

c) Exames Laboratoriais: hemograma completo, dosagem de sódio e potássio, creatinina, glicemia, enzimas hepáticas, hormônios tireoidianos, vitamina B12, ácido fólico e sorologia para sífilis.

d) Avaliação neuropsicológica.

e) Ressonância Magnética adquirida em escaner de 1.5 Tesla (Signa 1.5T Excite, GE, Milwaukee, USA). Foram realizadas as sequências convencionais sagitais T1, T2 e FLAIR ("axial fluid-attenuated inversion recovery"), e as sequências de DTI axiais e coronais, adquiridas ao longo da linha da comissura antero-posterior.

A avaliação clínica-psiquiátrica, os exames clínico e neurológico, e a avaliação neuropsicológica de todos os pacientes deste estudo foram feitos por um único examinador (a autora deste estudo).

A avaliação foi realizada em três etapas. Na primeira etapa eram realizados a anamnese, o exame clínico e neurológico e os pedidos dos exames. A segunda etapa correspondia à realização da RNM e exames laboratoriais. Na terceira etapa era realizada a avaliação neuropsicológica e a avaliação dos exames laboratoriais. Após a conclusão das três etapas, o diagnóstico era decidido em reunião de consenso entre a autora e a Dra. Mônica Yassuda, conforme citado anteriormente.

4.2.1- Avaliação Neuropsicológica

Os testes para a composição da bateria da avaliação neuropsicológica foram escolhidos para alimentar o diagnóstico de CCL e DA, baseados no estudo de Brandt (2009), com o substituição do teste de Memória Lógica pelo Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Malloy-Diniz, 2007), pois este último apresenta dados normativos para idosos brasileiros. Também optamos por acrescentar a avaliação da memória prospectiva.

A seguir, encontram-se descritos os testes que foram aplicados. O protocolo usado para a avaliação dos pacientes e as tabelas com os escores para as diferentes faixas etárias e de escolaridade, usadas para correção dos testes encontram-se no Apêndice 1.

4.2.1.1- Questionário das Atividades Funcionais (“FAQ-Pfeffer”) (Pfeffer e col., 1982).

É um questionário realizado com o paciente e/ou cuidador/familiar que tem por objetivo avaliar o grau de capacidade do paciente para realizar as atividades da vida diária (AVDs) e funções cognitivas/sociais como fazer compras, preparar alimentação, manter-se em dia com a atualidade, prestar atenção em programas de rádio e/ou TV e de discutí-los. Quanto menor a pontuação obtida pelo indivíduo, maior a sua independência e autonomia. Esta escala é constituída por dez ítens, com pontuação entre zero e trinta pontos.

Considera-se que há presença de prejuízo funcional a partir da pontuação cinco.

4.2.1.2- Escala de Depressão Geriátrica - GDS (geriatric depression scale) (Yesavage et al., 1983; Almeida e Almeida, 1999).

A Escala de Depressão Geriátrica (GDS) foi desenvolvida por Yesavage et al. em 1983. Esta tem sido uma das escalas mais usadas para rastreamento de depressão na população idosa. É de fácil aplicação e requer que o entrevistado classifique os ítens como ausentes ou presentes através de respostas dicotômicas sim/não. A versão original da escala possui 30 ítens. Neste estudo usamos a versão reduzida com 15 ítens. Foram incluídos pacientes com GDS menor que cinco (Almeida e Almeida, 1999).

4.2.1.3- Mini Exame do Estado Mental (MEEM): (Folstein et al., 1975; Bertolucci et al., 1994)

Desde sua publicação inicial por Folstein et al. (1975), o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) tornou-se um importante instrumento de rastreio do comprometimento cognitivo. O MEEM é uma bateria de testes bem conhecida que

avalia: orientação temporal, orientação espacial, memória imediata e de evocação (três palavras), concentração, atenção e cálculo (cinco subtrações numéricas sequenciais ou soletrar a palavra "mundo" ao contrário), nomeação (de "caneta" e "relógio"), repetição ("Nem aqui, nem ali, nem lá"), compreensão de comando verbal ("Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão"), escrita ("Gostaria que escrevesse uma frase de sua preferência...") e praxia construtiva (copiar desenho de pentágonos). A pontuação varia de zero a trinta. A Tabela de escores encontra-se no Apêndice 1.

4.2.1.4- Teste de Aprendizado auditivo-verbal de REY (Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT) (Malloy-Diniz et al., 2007): Memória

O Teste de aprendizado auditivo-verbal de Rey é um teste que avalia três aspectos da memória episódica: evocação imediata, curva de aprendizado, evocação tardia e reconhecimento. É apresentada ao indivíduo uma lista de 15 palavras para que ele tente memorizar. Logo a seguir esta lista é repetida por cinco vezes e, após cada apresentação, checa-se o número de palavras lembradas. Logo após, é apresentada uma nova lista de quinze palavras totalmente diferente da primeira, e pede-se ao paciente para dizer quais palavras desta nova lista ele se lembra (interferência). Imediatamente após, pede-se para que ele diga quais palavras da primeira lista é capaz de lembrar, sem uma nova repetição desta lista. Vinte minutos depois (período usado para fazer outras atividades) pede-se ao sujeito que relembre novamente as palavras da primeira lista.

Avaliamos o número total de acertos nas cinco primeiras tentativas (RAVLT- Σ1-5), o número de acertos apos interferência de nova lista (RAVLT-A7) e o número de acertos após os vinte minutos (RAVLT-Rec).

Usamos os escores de Malloy-Diniz et al. (2007) para a avaliação de desempenho dos pacientes, observando escolaridade e faixa etária para determinar preservação cognitiva. A Tabela de escores se encontra no Apêndice 1.

4.2.1.5- Testes de Memória Prospectiva (MP): Teste da consulta e Teste do pertence (subtestes do Teste de Memória Comportamental Rivermead, RBMT - Wilson, 1989); Teste do Relógio e Teste dos Animais

O *Teste da Consulta* e o *Teste do Pertence* são subtestes para avaliação de MP do RBMT. Esta bateria de testes foi desenvolvida por Bárbara Wilson (Wilson, 1989), na tentativa de identificar a ocorrência de problemas de memória no dia a dia, produzindo uma medida de desempenho com validade ecológica. Avaliamos apenas os dois testes para memória prospectiva (MP).

No Teste da Consulta, o despertador é programado para tocar após 20 minutos e pede-se ao sujeito para fazer uma pergunta ("Quando será minha próxima consulta?") quando o despertador tocar. Se, ao tocar o despertador, o sujeito não faz a pergunta apropriada espontaneamente, o examinador dá-lhe uma dica dizendo: "O que você ia fazer quando o despertador tocasse?".

No Teste do Pertence, um objeto pertencente ao sujeito é tomado emprestado e guardado. O examinador deve mostrar ao sujeito onde o objeto foi guardado. Ao final da sessão, o sujeito deve pedir o pertence e lembrar onde este foi guardado ("Quando eu disser: "terminamos o teste", quero que você peça seu pertence de volta e me diga onde ele está escondido."). Quando o examinador disser "terminamos o teste" (funciona como dica), deverá aguardar cerca de 5 segundos para ver se o sujeito pede seu pertence espontaneamente. Se ele não disser nada, o examinador deverá dizer: "Você ia me lembrar de devolver alguma coisa sua. Pode lembrar o que era?" (dica). Em seguida, se ele espontaneamente

não indicar o local do objeto, o examinador deverá dizer: “Você consegue lembrar onde eu o coloquei?” (dica)

Neste estudo, usamos o *Escore Bruto*. O Teste da Consulta apresentou pontuação entre zero e dois pontos e o Teste do pertence apresentou pontuação entre zero e quatro. A Tabela de escores se encontra no Apêndice 1.

4.2.1.6- Teste de Fluência Verbal (FV) (Animais e FAS): Função executiva

4.2.1.6.1- Teste de Fluência Verbal - Animais (Radanovic et al., 2009)

Este é um teste rápido e de fácil aplicação, que avalia alguns aspectos das funções executivas, memória semântica (conhecimento geral sobre o mundo, dos fatos, das palavras, sem relação com o momento do seu aprendizado), a memória de trabalho e a linguagem.

Solicita-se ao indivíduo que fale, no período de um minuto, o máximo de animais (“bichos”) que conseguir lembrar. O comando é dado da seguinte maneira: “Gostaria que você falasse todos os nomes de animais que conseguir se lembrar, o mais rápido possível. Vale qualquer tipo de bicho: inseto, ave, peixe, bicho de quatro patas...”.

Os escores na avaliação deste teste seguiram as pontuações de Radanovic e col. (2009) para determinação do prejuízo cognitivo. A Tabela de escores, observando escolaridade e faixa etária para determinar a nota de corte nos diferentes grupos, se encontra no Apêndice 1.

4.2.1.6.2- Teste de Fluência Verbal - FAS (fonêmica): Machado et al., 2009.

O teste de FV fonêmica avalia a produção de palavras que se iniciam com uma determinada letra (F, A e S). É um teste significativamente influenciado pela escolaridade (estudo formal), que avalia a principalmente a função executiva, mas também a memória e a linguagem.

Os escores na avaliação deste teste seguiram os critérios de Machado et al. (2009), em um estudo de normatização do teste FV-FAS para a população brasileira, que considera escolaridade e faixa etária na determinação dos escores e notas de corte. A Tabela de escores se encontra no Apêndice 1.

4.2.1.7- Teste do Desenho do Relógio - TDR ("*Clock Drawing Test*"): (Shulman et. al., 2006; Aprahamian et al., 2010)

Este teste permite avaliar varias funções cognitivas como habilidades vísuo-espaciais, habilidades construtivas e funções executivas, além da memória.

Para sua realização era entregue ao participante uma folha em branco e um lápis e dada a seguinte instrução: "Desenhe um círculo bem grande, como se fosse um mostrador de um relógio, e coloque todos os números. Em seguida, desenhe os ponteiros, marcando 11 horas e 10 minutos".

A condição de comando verbal supõe-se uma alta participação da capacidade linguística, necessária para a compreensão das instruções verbais. Também se exige a participação da memória, pois o paciente deve lembrar como é um relógio para que possa desenhá-lo (memória semântica) e, ao mesmo tempo, deve lembrar as instruções específicas para realizar a tarefa (memória episódica).

O uso do horario 11h10min foi usado porque o desempenho correto exige a superação do erro vinculado ao estímulo inicial de desenhar o ponteiro de minutos no número 10, aumentando a dificuldade do teste (Aprahamian et al., 2010).

Optamos pela pontuação através da escala de Shulman et al. (1993), que tem uma escala de zero a cinco pontos. Os escores utilizados para determinação de preservação cognitiva foram relatados por Aprahamian e col (2009) em um estudo para uma população de idosos brasileiros (Tabela de escore se encontra no Apêndice 1). A nota de corte usada foi três.

4.2.1.8- Teste de nomeação de Boston - TNB ("*Boston Naming Test*"): nomeação e memória. (Ribeiro et. al., 2010)

Para avaliação da linguagem foi utilizado o Teste de Nomeção de Boston com 15 figuras. As figuras foram apresentadas uma a uma, com um periodo de 20 segundos para a resposta. Não foram dadas pistas fonêmicas ou quaisquer outras pistas.

O respondente deve nomear as 15 figuras que lhe são apresentadas (árvore, cama, apito, flor, casa, canoa, escova de dente, vulcão, máscara, camelo, gaita, pegador de gelo, rede, funil, dominó). Cada nomeação correta corresponde a um ponto. Esse teste é considerado uma prova de linguagem, que avalia especificamente a capacidade de nomeação e a capacidade de percepção visual.

A Tabela de escore se encontra no Apêndice 1.

4.2.2- Ressonância Magnética com difusão

4.2.2.1- Protocolo de aquisição das imagens de RNM

As imagens de RNM foram adquiridas usando um scanner MR T 1.5 (Signa Excite 1.5T, GE, Milwaukee, EUA). As sequências sagitais ponderadas em T1, FSE axiais ponderadas em T2, FLAIR ("axial fluid-attenuated inversion recovery") e as sequências DTI axiais e coronais foram adquiridas ao longo da linha da comissura ântero-posterior.

As imagens por DTI foram adquiridas através de um protocolo de imagem eco-planar (TR=7.000 ms, TE=minimumms, FOV=240 x 240 milímetros, matriz de 128 x 128, espessura de corte=5,0mm). Os gradientes de difusão foram aplicados em 27 direções não lineares com dois valores b (zero e 750s/mm^2).

4.2.2.2- Processamento das imagens por DTI

A visualização e o processamento das imagens de ressonância magnética por difusão foram realizados usando o software de desempenho Functool (GE Healthcare). Os mapas da FA e os três valores próprios ("eingenvalues") (λ1 λ2 λ3) foram determinados a partir dos mapas de coeficiente de difusão aparente. A SBAN foi definida a partir das imagens T1, T2 e FLAIR. Foram colocados ROIs (regiões de interesse) ovais de 30-40mm^2 nas áreas de SBAN frontal, temporal, parietal e occipital bilateralmente. Os ROIs na SB do lobo frontal foram colocados em cinco seções contíguas, a partir da primeira imagem inferior em que se visualiza o corno frontal do ventrículo lateral, bilateralmente. Nos lobos temporais os ROIs foram colocados em cinco seções contíguas, a partir da primeira imagem inferior visível do corpo do hipocampo, postero-lateralmente aos cornos temporais do ventrículo lateral. Nos lobos parietais os ROIs foram posicionados em cinco seções contíguas, na SB posterior ao sulco central, a partir da primeira imagem superior do centro semioval visível. Os ROIs dos lobos occipitais foram colocados em três seções contíguas, a partir da primeira imagem inferior em que o corno occipital do ventrículo lateral se tornava visível. Os ROIs foram identicamente copiados dos mapas de FA e dos três valores próprios (*eigenvalues*). Nós calculamos FA, DAx (λ1), e DRa ([λ2 + λ3] / 2) para cada ROI. Em seguida, as medidas da FA, DAx e DRa de cada uma das regiões (frontal, temporal, parietal e occipital) foram calculadas através das médias dos todos os ROIS de cada região de SBAN, bilateralmente.

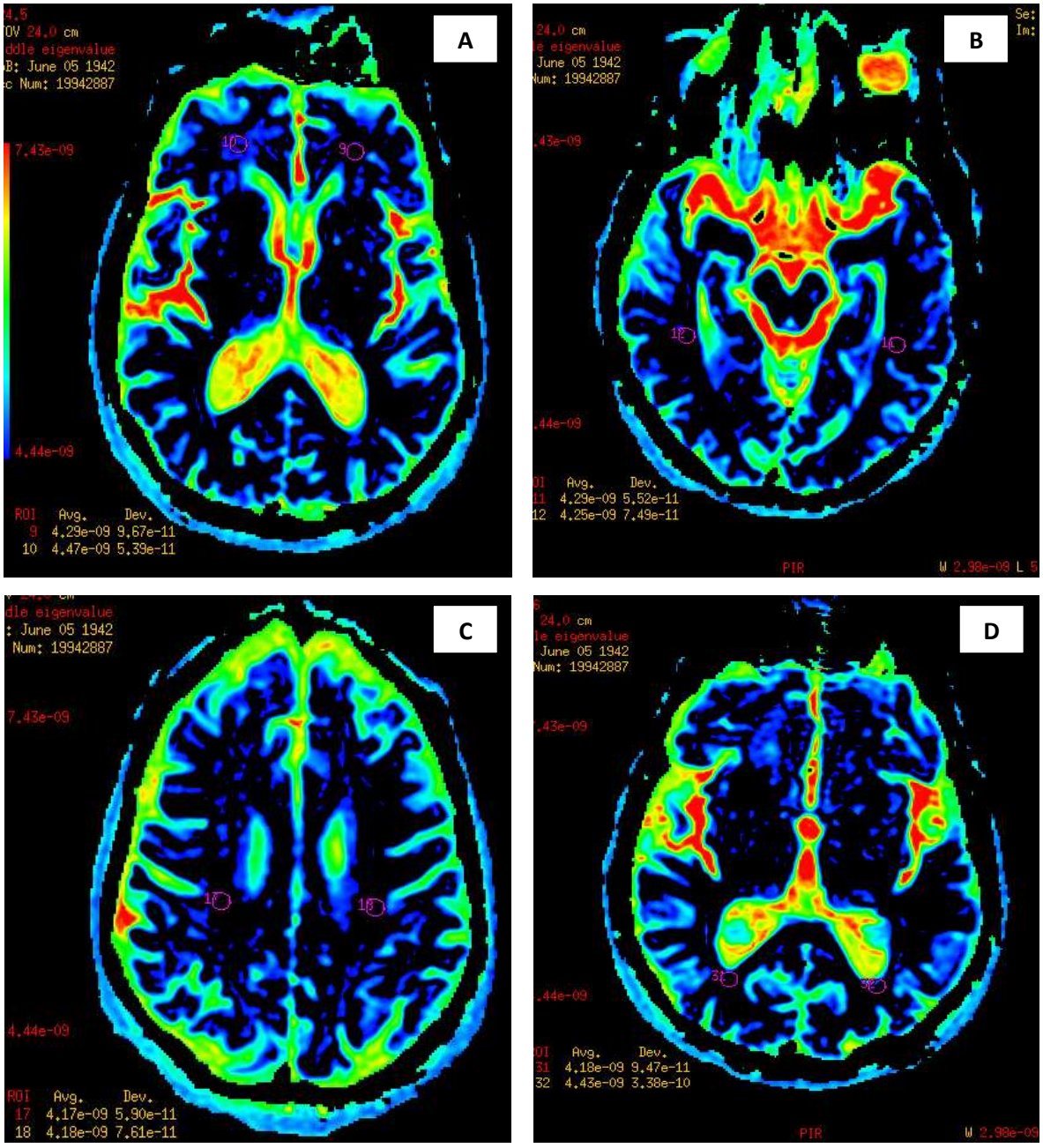


Figura 1- Ilustração representativa das regiões de interesses posicionadas em imagens T2 *echo-planar* em SBAN Frontal **(A)** e Temporal **(B)**, Parietal **(C)** e Occipital **(D)**.

4.2.3- Análises Estatísticas (Conover, 1999; Fleiss, 1981; Fletcher, 1991; Hennekens, 1987; Jekel, 1996; Milliken, 1984; Montgomery, 1991; SAS, 2002; SPSS, 1989)

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, máximo e mediana).

A comparação das análises descritivas entre os três grupos diagnósticos (DA, CCL e controle normal - CN) em relação ao sexo e CDR foi realizada através do teste Qui-quadrado. A comparação entre os três grupos em relação às variáveis numéricas foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis ou ANOVA com as variáveis de interesse transformadas em postos, seguido do teste de comparações múltiplas de Tukey. A ANOVA seguida do teste de Tukey foi usada nos casos em que foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($p<0,05$) com o objetivo de detectar quais grupos diferiram entre si.

Para correlacionar as variáveis numéricas (demográficas e de cognição) com as variáveis de imagem foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman.

Para avaliar quais variáveis de imagem teriam maior poder de discriminar os grupos foi usada regressão logística ordinal simples e múltipla (três grupos), usando o critério *stepwise* para selecionar as variáveis.

A sensibilidade e especificidade foram avaliadas através da análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) assim como os pontos de corte para os valores das variáveis de imagem que diferenciam CN de CCL e DA.

O nível de significância adotado foi de 5%.

4.2.4- Aspectos éticos da pesquisa

Os métodos e procedimentos a usados nesta pesquisa não são invasivos e não apresentam riscos ou inconvenientes para os pacientes, estando plenamente de acordo com os princípios enunciados na Declaração de Helsinski II de 20.08.47 e com as normas da Comissão de Ética do HC/Unicamp. **(Parecer CEP 801/2009; CAAE: 0630.0.146.000-09)**.

5- RESULTADOS

Foram avaliados 91 indivíduos. Destes, 20 foram excluídos do estudo. Sete pacientes foram excluídos por apresentarem outras doenças: três apresentaram depressão na avaliação clínica/neuropsicológica; dois mostraram lesão expansiva cerebral na RNM; um indivíduo teve diagnóstico de hidrocefalia de pressão normal; e um apresentou apnéia grave do sono diagnósticada durante a anamnese e confirmada por exame de polissonografia. Sete pacientes foram excluídos por presença de artefatos no exame de RNM, geralmente artefatos metálicos. Seis pacientes abandonaram o estudo voluntariamente antes de completar todas as etapas.

Os demais sujeitos (n=71) foram incluídos no estudo e classificados em três grupos:

Grupo DA- 21 pacientes**.**

Grupo CCL- 25 pacientes

Grupo controle- 25 pacientes

5.1- Análises descritivas e comparações das variáveis demográficas entre os três grupos

Na Tabela 1 encontram-se descritas as características sociodemográficas da amostra, divida nos três grupos clínicos de interesse. Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas para idade, sexo e escolaridade. Apesar de não ter havido diferença significativa para o sexo entre os grupos, houve um predomínio do sexo feminino nos três grupos.

Tabela 1- Análise descritiva e comparações de idade e escolaridade entre os grupos.

	CN (n=25) (média ± DP)	CCL (n=25) (média ±DP)	DA (n=21) (média ± DP)	Valor ρ
Sexo (Feminino/total)	18/25	18/25	14/21	0.9040
Escolaridade (anos)	13.08 ± 4.00	11.28 ± 5.73	10.38 ± 5.09	0.1442
Idade (anos)	70,76 ± 6,90	71.40 ± 7.49	74.91 ± 7.49	0.1626

Nota: o valor **ρ** se refere ao Teste Qui-quadrado para variável sexo e ao Teste Kruskal-Wallis para as variáveis escolaridade e idade; **DA=** grupo de pacientes com DA; **CCL=** grupo de pacientes com CCL; **CN=** grupo controle; **DP=** desvio padrão.

5.2- Análise descritiva e comparações do desempenho neuropsicológico entre os três grupos (CN, CCL e DA)

A Tabela 2 apresenta os resultados da comparação das variáveis neuropsicológicas entre os três grupos.

Os indivíduos com DA apresentaram valores maiores na FAQ-Pfeffer e escores menores em MEEM, RAVLT-∑A1-5, RAVLT-A7, RAVLT-REC, MP-Consulta, MP-Pertence e TNB que os outros dois grupos (CCL e CN). Em relação aos indivíduos CN, o grupo DA apresentou valores menores nos testes FV-Animais, FV-FAS e TDR.

Os indivíduos do grupo CCL, em comparação ao grupo CN, apresentaram valores menores nos testes RAVLT-∑A1-5, RAVLT-A7, RAVLT-REC, FV-Animais e FV-FAS.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação à variável GDS.

Tabela 2- Análise descritiva e comparação do desempenho neuropsicológico entre os três grupos.

	CN (n=25)	**CCL (n=25)**	**DA (n=21)**	***ρ-value***
Pfeffer	0.92 ± 1.63	1.00 ± 1.47	8.71 ± 2.10 **[a,b]**	**<0.0001***
GDS	2.80 ± 2.16	3.76 ± 1.36	3.29 ± 1.71	0.1035**
MEEM	27.96 ± 1.72	27.24 ± 1.51	23.43 ± 2.80 **[a,b]**	**<0.0001***
RAVLT Σ A1-A5	45.72 ± 8.71	37.56 ± 7.49 **[a]**	34.91 ± 5.41 **[a,b]**	**<0.0001***
RAVLT A7	9.84 ± 2.43	5.64 ± 2.16 **[a]**	1.48 ± 1.69 **[a,b]**	**<0.0001***
RAVLT Rec	45.32 ± 3.31	40.80 ± 5.00 **[a]**	34.91 ± 5.41 **[a,b]**	**<0.0001***
MP-Consulta	1.36 ± 0.76	1.20 ± 0.71	0.29 ± 0.46 **[a,b]**	**<0.0001***
MP-Pertence	3.44 ± 0.65	2.28 ± 0.84	1.71 ± 1.23 **[a,b]**	**<0.0001***
FV-Animais	18.00 ± 4.10	13.36 ± 3.20 **[a]**	11.10 ± 3.25 **[a]**	**<0.0001***
FV-FAS	37.84 ± 9.07	34.44 ± 9.03 **[a]**	28.48 ± 7.35 **[a]**	**0.0019***
TDR	4.32 ± 0.48	3.40 ± 0.87	3.24 ± 0.89 **[a]**	**<0.0001***
TNB	14.20 ± 0.87	13.52 ± 1.36	11.62 ± 1.94 **[a,b]**	**<0.0001***

Nota: o **ρ** valor se refere à ANOVA* com as variáveis respostas transformadas em postos, seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey. Para o GDS, o valor ρ se refere ao teste de Kruskal-Wallis**. **DA=** grupo paciente com DA; **CCL=** grupo de pacientes com CCL; **CN=** grupo controle; **GDS=** Escala de depressão em demência; **MEEM=** Mini Exame do Estado Mental; **RAVLT Σ A1-A5=** *Rey auditory verbal learning test* - somatória dos escores recordação das tentativas de 1 a 5; **RAVLT A7=** *Rey auditory verbal learning test* – escore recordação após interferência; **RAVLT Rec.=** recordação tardia; **MP=**memória prospectiva; **FV=** fluência verbal; **TDR=** Teste do Desenho do Relógio; **TNB=** Teste Nomeação de Boston.

a= diferença estatisticamente significativa em relação CN.

b= diferença estatisticamente significativa em relação CCL.

5.3- Análise descritiva e comparação das variáveis de neuroimagem entre os três grupos (CN, CCL e DA)

A Tabela 3 apresenta os resultados da comparação das variáveis numéricas de neuroimagem entre os três grupos. Foi utilizado o Teste de Kruskal-Wallis ou ANOVA seguida do teste de Tukey (nos casos em que foram encontradas diferenças significativas entre os grupos).

Os indivíduos do grupo DA apresentaram diferenças estatisticamente significativas para os parâmetros FA e DRa frontais, FA temporal, DAx parietal e FA occipital, na comparação com o grupo CN. Em relação ao grupo CCL, o grupo DA mostrou diferença estatisticamente significativa apenas para a variável DAx occipital.

O grupo CCL, em relação ao grupo CN, apresentou diferença estatisticamente significativa apenas na variável FA frontal.

Houve uma tendência à diferença estatisticamente significativa para a variável DAx frontal entre os três grupos.

Tabela 3- Análise descritiva e comparação das variáveis de neuroimagem entre os três grupos.

	CN (n=25)	CCL (n=25)	DA (n=21)	*ρ-value*
FA frontal	0.45 ± 0.16	0.33 ± 0.09 [a]	0.30 ± 0.10 [a]	**0.0002***
DAx frontal	4.65 ± 0.31	4.53 ± 0.26	4.38 ± 0.58	0.0682**
DRa frontal	4.23 ± 0.45	4.27 ± 0.20	4.38 ± 0.25[a]	**0.0413***
FA temporal	0.56 ± 0.20	0.45 ± 0.07	0.41 ± 0.06 [a]	**0.0058***
DAx temporal	4.68 ± 0.24	4.63 ± 0.23	4.53 ± 0.28	0.2000**
DRa temporal	4.33 ± 0.22	4.27 ± 0.25	4.36 ± 0.29	0.1510**
FA parietal	0.49 ± 0.17	0.41 ± 0.06	0.39 ± 0.12	0.4263**
DAx parietal	4.70 ± 0.19	4.60 ± 0.23	4.50 ± 0.23 [a]	**0.0246***
DRa parietal	4.40 ± 0.32	4.46 ± 0.39	4.32 ± 0.33	0.4286**
FA occipital	0.53 ± 0.18	0.46 ±0.10	0.42 ± 0.07 [a]	**0.0057***
DAx occipital	4.69 ± 0.33	4.91 ±0.24	4.65 ± 0.30 [b]	**0.0030***
DRa occipital	4.37 ± 0.22	4.42 ±0.36	4.38 ± 0.29	0.9745**

Nota: o valor **ρ** se refere à ANOVA* com postos, seguido do teste de comparação múltipla de Tukey entre os três grupos. Para as variáveis sem diferenças estatisticamente significativas, o valor ρ se refere ao teste de Kruskal-Wallis**.

a= diferença estatisticamente significativa em relação CN.

b= diferença estatisticamente significativa em relação CCL.

DA= grupo de pacientes com DA; **CCL=** grupo de pacientes com CCL; **CN=** grupo controle; **FA=** Anisotropia Fracionada; **DAx=** Difusão Axial; **DRa=** Difusão Radial.

5.4- Análises de regressão logística para estudar a relação das variáveis de neuroimagem e os desfechos diagnósticos (CN, CCL e DA)

A análise de regressão logística simples (Tabela 4) identificou que as variáveis FA e DAx frontal, FA e DAx temporal, FA e DAx parietal e FA occipital foram selecionadas como sendo significativamente associadas ao maior risco para CCL e DA.

Tabela 4- Resultado da regressão logística simples para o estudo das variáveis de imagem entre os três grupos estudados.

	Ponto estimado (OR)	**IC 95 % OR**	**Valor ρ**
FA Frontal	<0.001	<0.001 - 0.015	**0.0004**
DAx Frontal	0.207	0.053 - 0.804	**0.0229**
DRa Frontal	0.249	0.052 - 1.183	0.0803
FA Temporal	<0.001	<0.001 - 0.038	**0.0013**
DAx Temporal	0.161	0.027 - 0.945	**0.0431**
DRa Temporal	1.295	0.234 - 7.178	0.7673
FA Parietal	0.002	<0.001 - 0.252	**0.0117**
DAx Parietal	0.048	0.006 - 0.381	**0.0040**
DRa Parietal	0.660	0.189 - 2.303	0.5143
FA Occipital	0.001	<0.001 - 0.209	**0.0100**
DAx Occipital	0.824	0.202 - 3.367	0.7876
DRa Occipital	1.118	0.254 - 4.930	0.8827

Nota: OR (*Odds Ratio*)= Razão de risco para doença; **IC 95% OR=** Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. **DA=** grupo de pacientes com DA; **CCL=** grupo de pacientes com CCL; **CN=** grupo controle; **FA=** Anisotropia Fracionada; **DAx=** Difusão Axial; **DRa=** Difusão Radial.

A análise de regressão logística múltipla, com critério *Stepwise* de seleção de variáveis (Tabela 5), identificou que as variáveis FA frontal, DAx Frontal, DAx temporal, DAx parietal, FA Occipital foram selecionadas, em grupo, como sendo significativamente associadas ao maior risco de doença. Ou seja, os pacientes com maior risco para CCL e DA foram os com menor valor de FA frontal, DAx frontal, DAx temporal, DAx parietal, FA occipital. (Tabelas 4 e 5)

Tabela 5- Resultados da Regressão Logística Múltipla para o estudo das variáveis de imagem entre os três grupos estudados.

	Ponto estimado (OR)	**IC 95 % OR**	**Valor ρ**
FA Frontal	<0.001	<0.001 - 0.991	**0.0002**
DAx Frontal	6.328	1.027 - 38.989	**0.0467**
DAx Temporal	0.043	0.004 - 0.498	**0.0117**
DAx Parietal	0.042	0.003 - 0.501	**0.0122**
FA occipital	<0.001	<0.001 - 0.535	**0.0329**

Note: OR (*Odds Ratio*)= Razão de risco para doença; **IC 95% OR=** Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. **FA=** Anisotropia Fracionada; **DAx=** Difusão Axial; **DRa=** Difusão Radial.

A Tabela 6 mostra na razão de chance para CCL e DA; caso haja redução em 0.2 e 0.1 unidade nos valores de cada uma das variáveis mantendo as demais constantes. Um exemplo de interpretação desse quadro seria: a redução de 0.2 unidades no valor de FA frontal aumenta o risco para CCL e DA em quase 16 vezes; ou ainda a cada 0.1 unidade a menos, o risco aumenta em quase quatro vezes. Esses valores apresentados consideram que as variáveis DAx frontal, DAx temporal, DAx parietal, FA occipital estão fixas.

Tabela 6- Razões de chance para a doença na redução em 0.2 e 0.1 unidade das variáveis FA frontal, DAx Frontal, DAx temporal, DAx parietal e FA occipital.

	0.2 unidade	**0.1 unidade**
FA Frontal	15.74	3.97
DAx Frontal	1.45	1.20
DAx Temporal	1.87	1.37
DAx Parietal	1.89	1.39
FA occipital	4.66	2.16

5.5- Curva ROC para estudo da acurácia das variáveis de imagem para indicação da doença.

As imagens das curvas ROC estão representadas no Apêndice 2.

5.5.1- CCL vs CN

A análise da curva ROC para a comparação entre o grupo CCL e o grupo CN (Tabela 7) mostrou que as variáveis FA e DRa frontais e FA e DAx occipitais são as que mostraram uma maior acurácia para a identificação de CCL. Destas, destacam-se os parâmetros frontais (FA e DRa frontais) com valores significativos tanto para sensibilidade quanto para especificidade.

Tabela 7- Resultados das análises da curva ROC, comparando o grupo CCL ao grupo CN, para estudo da acurácia das variáveis de imagem para indicação do CCL.

Variável	AUC	CI(95%)	Valor ρ	Valor de corte	Sensibilidade	Especificidade
FA Frontal	0.763	0.630-0.897	0.001	0.367	**0.760**	**0.680**
DAx Frontal	0.641	0.484-0.797	0.088	4.653	0.520	0.760
DRa Frontal	0.706	0.556-0.855	0.013	4.297	**0.720**	**0.680**
FA Temporal	0.646	0.489-0.804	0.076	0.492	0.440	0.880
DAx Temporal	0.586	0.426-0.747	0.295	4.752	0.480	0.720
DRa Temporal	0.641	0.484-0.797	0.088	4.258	0.680	0.640
FA Parietal	0.562	0.397-0.726	0.455	0.369	0.960	0.240
DAx Parietal	0.606	0.448-0.765	0.197	4.735	0.400	0.760
DRa Parietal	0.529	0.366-0.692	0.727	4.232	0.600	0.480
FA Occipital	0.686	0.537-0.834	0.024	0.442	**0.680**	**0.680**
DAx Occipital	0.670	0.519-0.821	0.039	4.682	**0.960**	**0.360**
DRa Occipital	0.506	0.343-0.670	0.938	4.141	0.960	0.160

Nota: AUC= área sob a curva; **CI(95%)=** intervalo de 95% de confiança. **FA=** Anisotropia Fracionada; **DAx=** Difusão Axial; **DRa=** Difusão Radial.

5.5.2- DA vs CN

A análise da curva ROC para a comparação entre o grupo DA e o grupo CN (Tabela 8) mostrou que as variáveis FA e DAx frontais e FA temporal, DAx temporal e FA occipital são as que mostraram uma maior acurácia. Destas, destaca-se as variáveis FA frontal e temporal e DAx parietal, com uma maior especificidade (0.810, 0.875 e 0.905 respectivamente).

Tabela 8- Resultados das análises da curva ROC comparando o grupo DA ao grupo CN, para estudo da acurácia das variáveis de imagem para indicação da DA.

Variável	AUC	CI(95%)	Valor ρ	Valor de corte	Sensibilidade	Especificidade
FA Frontal	0.795	0.666-0.925	0.001	0.368	**0.680**	**0.810**
DAx Frontal	0.681	0.523-0.839	0.036	4.620	**0.680**	**0.667**
DRa Frontal	0.513	0.335-0.692	0.877	4.348	0.524	0.720
FA Temporal	0.749	0.607-0.890	0.004	0.470	**0.640**	**0.857**
DAx Temporal	0.643	0.478-0.808	0.098	4.645	0.720	0.619
DRa Temporal	0.521	0.349-0.693	0.808	4.366	0.286	0.840
FA Parietal	0.600	0.431-0.769	0.247	0.382	0.880	0.381
DAx Parietal	0.730	0.587-0.874	0.008	4.688	**0.480**	**0.905**
DRa Parietal	0.593	0.424-0.762	0.280	4.217	0.600	0.667
FA Occipital	0.756	0.617-0.895	0.003	0.442	**0.680**	**0.762**
DAx Occipital	0.606	0.437-0.774	0.221	4.852	0.480	0.905
DRa Occipital	0.511	0.340-0.683	0.895	4.355	0.571	0.560

Nota: AUC= área sob a curva; **CI(95%)=** intervalo de 95% de confiança. **FA=** Anisotropia Fracionada; **DAx=** Difusão Axial; **DRa=** Difusão Radial.

5.6- Correlação entre as variáveis cognitivas e as variáveis de imagem por DTI.

No grupo CN (Tabela 9), a análise de correlação de Spearman demonstrou correlações estatisticamente significativas negativas, de intensidade moderada, entre DRa frontal e TNB e entre DRa temporal e FV-Animais e TNB.

No grupo CCL (Tabela 10), a análise de correlação de Spearman demonstrou correlações positivas estatisticamente significativas, de intensidade moderada, entre DAx frontal e DAx temporal com FV-Animais. Também demonstrou correlações positivas estatisticamente significativas, de intensidade moderada, entre FA parietal e TNB e entre FA occipital e MEEM.

No grupo DA (Tabela 11), a análise de correlação de Spearman demonstrou correlações positivas estatisticamente significativas, de intensidade moderada, entre DAx Temporal e RAVLT-A7 e RAVLT-Reconhecimento e de FA parietal e RAVLT-A7. Também demonstrou correlações negativas estatisticamente significativas, de intensidade moderada, entre DRa temporal e FV-FAS e DRa occipital e RAVLT-A7.

No grupo total (DA+CCL+CN) (Tabela 12), a análise de correlação de Spearman demonstrou correlações fracas. Observamos correlações positivas estatisticamente significativas, de fraca intensidade, entre FA frontal e RAVLT-A7 e FV- animais; entre DAx frontal e FV-FAZ; entre DAx temporal e MEEM, RAVLT-ΣA1-A5, RAVLT-A7, RAVLT-Rec. e MP-Pertence; entre DAx parietal e RAVLT-ΣA1-A5; e FA occipital e MEEM. Observamos correlações negativas estatisticamente significativas, de fraca intensidade, entre DRa temporal e FV-FAS. As mais significativas, apesar de serem de fraca intensidade, são FA e DAx frontal com FV (animais e FAS, respectivamente) e DAx temporal e RAVLT-ΣA1-A5, RAVLT-A7, RAVLT-Rec. e MP-pertence.

As tabelas das correlações entre as variáveis cognitivas e as variáveis de imagem por DTI (Tabelas 9, 10,11 e 12) encontram-se no Apêndice 3.

6- DISCUSSÃO

A DA é classicamente entendida como uma demência cortical, mostrando alterações patológicas proeminentes na substância cinzenta cerebral (Braak et al. 1999). Estudos microscópicos iniciais descreveram características intra e extracelulares de DA nas regiões cerebrais límbicas e neocorticais e estudos mais recentes de imagem por ressonância magnética demonstraram mudanças no volume de substância cinzenta em regiões correspondentes no cérebro de indivíduos com DA (Huang et al., 2007). No entanto, as anormalidades da SBAN são fatores fundamentais na DA, levando à desconexão entre as regiões corticais pelo processo degenerativo da doença (Leys et al., 1991).

A doença cerebrovascular geralmente está presente nestes pacientes e mecanismos isquêmicos, além da gliose e do processo de desmielinização, podem contribuir para a produção de anormalidades na SB cerebral, como discutido na introdução deste estudo (Brilliant et al., 1995, Barkosis et al., 2004).

A RNM por tensor de difusão tem mostrado ser a ferramenta adequada para estudar a microestrutura da SB in vivo e pode fornecer a possibilidade de identificação do padrão de desintegração da SB em DA.

O objetivo deste estudo foi estudar as alterações microestruturais da SBAN através dos parâmetros de imagem de RNM por tensor de difusão. Os pacientes com DA foram comparados a pacientes com CCL e controles saudáveis. Também foram examinadas as correlações entre as variáveis cognitivas e as de neuroimagem e, por meio de regressão multivariada, foram examinados os parâmetros que poderiam predizer o maior risco para a doença. Por fim, examinamos a acurácia dos parâmetros de neuroimagem por DTI para discriminar os grupos diagnósticos.

Destaca-se que, embora os grupos tenham sido pareados por idade, escolaridade e sexo, houve um predomínio do sexo feminino nos três grupos. O maior número de mulheres incluídas na amostra pode ser explicado pelo fato de que as mesmas reconhecidamente procuram mais os serviços de saúde do que os homens, e ainda devido à população idosa possuir um predomínio do sexo

feminino. Também é importante ressaltar a alta escolaridade de nossa amostra, tendo como referência a escolaridade média do nosso país e da maioria dos trabalhos que referenciaram este estudo.

A escala GDS não apresentou diferença significativa entre os três grupos, pois pelos critérios de exclusão, todos os pacientes com escores significativos neste domínio foram excluídos do estudo.

Na testagem neuropsicológica o grupo DA apresentou escores significativamente inferiores em todos os testes realizados, enquanto o grupo CCL apresentou um menor grau de comprometimento cognitivo.

A testagem neuropsicológica (Tabela 2), conforme esperado, foi capaz de diferenciar o grupo DA do grupo controle em todas as áreas cognitivas. Sendo a demência uma síndrome que atinge duas ou mais funções mentais, as alterações cognitivas, consideradas essenciais para o diagnóstico, eram esperadas para o grupo DA em relação ao grupo de idosos sadios.

Para o grupo CCL, notamos uma diferença na maioria das funções cognitivas, tanto em relação à DA quanto em relação ao CN. Como o nosso grupo CCL foi exclusivamente amnéstico, era esperado que apresentasse um comprometimento mais evidente para as variáveis de memória. Em relação ao CN, o grupo CCL não apresentou diferença significativa para o MEEM, os testes de MP (tanto consulta quanto relógio), CDT e TNB. A ausência de diferença nos testes de MP poderia ser explicada pela alta escolaridade dos grupos, permitindo que criassem recursos acessórios na realização destas tarefas, usufruindo das “dicas” para recuperação. Além disso, o grupo controle foi composto por idosos sadios e as alterações leves de concentração/atenção e função executiva são descritas na literatura durante envelhecimento normal. O diagnóstico de CCL exclui alterações funcionais, o que justifica a ausência de diferença significativa na FAQ-Pfeffer.

Ao longo dos anos foram usados diferentes métodos e protocolos para avaliar a SBAN por DTI. Os estudos iniciais se restringiram a estudar regiões específicas do cérebro, em avaliações baseadas nas hipóteses do desenvolvimento da neuropatologia em DA. Posteriormente, estudos ampliaram a avaliação para todas as regiões do cérebro, enfatizando as regiões com grandes feixes de fibras. Também tem havido uma tendência a estudar os diferentes parâmetros de DTI de forma conjunta, através da combinação destes parâmetros em um padrão espacial (Bosch et al., 2010; O'Dwyer et al., 2011).

Neste estudo, optamos por comparar individualmente as variáveis de imagem entre os grupos (Tabela 3) e, em seguida, estudar os dados através da regressão logística múltipla (Tabelas 5), estabelecendo um perfil dos parâmetros de neuroimagem que, juntos, pudessem estar associados ao maior risco para a CCL e DA, possibilitando uma avaliação mais robusta dos nossos resultados.

Cabe ressaltar que as regiões analisadas neste estudo foram selecionadas intencionalmente, visando regiões de SB com grandes tratos de fibras. O ROI da região frontal englobou parte do fascículo uncinado e do fórceps menor do corpo caloso e região anterior da coroa radiada. Na região temporal estavam incluídas parte dos fascículos longitudinal inferior e fronto-occipital inferior. Na região parietal, o ROI incluiu a porção posterior do fascículo longitudinal superior. Na região occipital foram avaliadas partes do fórceps maior do corpo caloso e do fascículo fronto-occipital inferior.

Quando as variáveis de imagem foram comparadas individualmente entre os grupos, os nossos resultados mostraram diferença estatisticamente significativa em todas as regiões cerebrais para grupo DA em relação ao grupo CN. Na região frontal encontramos diminuição de FA acompanhado de aumento de DRa, além de uma tendência à diminuição de DAx. Nas regiões temporais e occipitais houve uma diminuição de FA e na região parietal houve uma diminuição da DAx.

O grupo CCL, quando comparado ao grupo CN, mostrou diferença apenas na região frontal, com diminuição da FA e com tendência (estatística) à diminuição de DAx. Nas demais regiões, nossos resultados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas para o grupo CCL.

De forma conjunta, através da análise da regressão logística múltipla, FA e DAx frontal, DAx temporal e DAx parietal e FA occipital formaram um padrão de parâmetros associados ao maior risco para CCL e DA. Um achado importante foi que as alterações de difusividade ocorreram de forma dominante para DAx, sem alteração de DRa. As alterações da SBAN estiveram presentes de forma difusa, nas quatro regiões cerebrais estudadas. Porém, mais uma vez a FA frontal foi a variável que se destacou, com o menor p-valor (0.0002).

Outros autores, ao estudarem pacientes com CCL amnéstido e DA leve, encontraram resultados semelhantes aos nossos, em que as alterações da SBAN eram predominantes nas regiões frontais. O'Dwyer et. al. observaram diminuição de DAx em córtex pré-frontal ventral e dorsal, incluindo o fórceps menor do corpo caloso e o fascículo uncinado, de pacientes com CCL amnéstico e DA, quando os compararam com pacientes com CCL não amnéstico. Esses achados foram semelhantes aos de Kincses et al. (2013) em um grupo de pacientes com DA que, além das regiões do fórceps e coroa radiada, também encontraram diminuição de DAx no fascículo longitudinal superior e SB médio-temporal. Outros estudos (Taoka et al. 2007; Grieve et al., 2007) corroboraram o predomínio de alteração de SB nas regiões frontais e pré-frontais (diminuição do FA). No estudo de Taoka et al. (2007) estas alteração estiveram concentradas no fascículo uncinato.

O córtex pré-frontal tem sido associado com a recuperação de memórias autobiográficas (O'Dwyer et al., 2011), queixa precoce e frequente para paciente com CCL amnéstico e DA inicial.

Vicent et al. (2006) estudaram as redes de conexão da formação hipocampal e a memória episódica, através de fRNM. Embora o estudo estivesse centrado na relação entre o córtex parietal e o hipocampo, a rede hipocampal

intrinsecamente definida apresentou correlações fortes com o córtex pré-frontal medial e temporal-lateral. Assim, estes autores sugeriram que uma compreensão completa da memória episódica deveria incluir tanto a região parietal como o córtex pré-frontal e temporal-medial, sendo consistente com as atividades reais dos sistemas cérebrais durante o processamento da memória episódica, que envolvem as consêquencias de tais experiências para o próprio indivíduo e a avaliação que este faz destas lembranças em relação às suas próprias perspectivas e necessidades futuras.

O córtex pré-frontal, juntamente com o cíngulo, são componentes das redes de memória episódica e da *default mode network* (DMN), o que também sugere que alterações nestas regiões provavelmente levariam a queixas de memória (O'Dwyer et al., 2011; Cabeza et al., 2004).

À luz destes estudos, que demonstraram a complexidade do processo de recordação da memória episódica, podemos discutir os resultados deste estudo. Nossos achados revelaram que as alterações da SB foram mais intensas (menor p valor) nas regiões frontais, além de associação da diminuição de FA e DAx. Além disso, houve diminuição de DAx nos lobos parietais e temporais.

Assim, podemos inferir que, pelos resultados da nossa amostra, a alteração da SBAN parece se iniciar em regiões frontais. A degeneração da SB parece se tornar mais grave conforme a clínica avança, sustentando que estas alterações são parte do processo neuropatológico de DA.

As alterações de FA, DM, DAx e DRa observadas em DA sugerem importante grau de lesão microestrutural de SB com um grande impacto na conectividade estrutural do cérebro.

Podemos observar também que, para a maioria dos estudos, as alterações neuropatológicas do DA atingem a SBAN de forma difusa, incluindo os grandes tratos de fibras dos lobos frontais, parietais e temporais, além do corpo caloso (Liu et al., 2013; Bozzali et al., 2002; Huang et al., 2007), e das regiões do

hipocampo (Fellgiebel et al., 2004). Porém, alguns estudos demostraram que as regiões posteriores são relativamente poupadas (Bozzali et al., 2002; Medina et al., 2006; Huang et al., 2007; Grieve et al., 2007). Em contraste, para Medina et al. (2006), as alterações de SB predominaram nas regiões posteriores. Nos nossos resultados, as regiões occipitais apresentaram uma diminuição da FA, porém sem alteração dos parâmetros de difusividade.

Em um estudo com idosos normais, o envelhecimento mostrou que as alterações predominaram nos lobos frontais, mas também estavam presentes nos lobos parietais e temporais (Grieve et al., 2007).

Nossos resultados mostraram que todos os lobos estudados apresentavam alteração de SB. O predomínio destas alterações nos lobos frontais foi discutido anteriormente. As regiões frontais, parietais e temporais mostraram alteração de DAx. A DAx traduz informações sobre a integridade dos neurônios. Estudos experimentais anteriores mostraram que a perda axonal, tal como ocorre na degeneração Walleriana, produz um decréscimo em DAx, com ou sem aumento de DRa (Huang et al., 2007). Assim, podemos sugerir que a perda axonal foi o fator de maior contribuição para as alterações da SBAN de nossos pacientes, nas regiões descritas.

Na região occipital, nossos resultados mostraram uma diminuição de FA, que é uma medida de integridade funcional e organização específica das fibras axonais mielinizadas, sem alteração de difusividade. A FA é um parâmetro sensível para as alterações da SBAN, porém ela tem se mostrado alterada em outras doenças degenerativas além da DA e pode traduzir múltiplos processos neuropatológicos quando encontrada isoladamente, como alterações da glia, respostas inflamatórias ou vasculares (Acosta-Cabronero et al., 2010). Alguns autores sugerem que, para um estudo adequado para a patologia de DA, a FA deverá ser combinada com dado de difusividade, preferencialmente axial e radial (Acosta-Cabronero et al., 2010; Huang et al., 2007).

A visão clássica da patogênese em DA sugere que a degeneração Walleriana anterógrada é a principal causa para as alterações da SB próximas às regiões corticais. Muitas evidências sugerem que a alteração da mielina pode ser um dos primeiros acontecimentos em DA, e Bartzokis (Bartzokis et al., 2004) propôs que DA pode começar como uma doença desmielinizante, e que o acúmulo de amilóide e tau surge como subprodutos, a partir de mecanismos de reparo homeostáticos que são ativadas por este processo de desmielinização (O'Dwyer et al., 2011).

Embora nossos resultados não tenham sido capazes de distinguir diretamente entre estas duas teorias, as nossas análises permitem sugerir que tanto o dano direto à mielina como a degeneração Walleriana podem desempenhar um papel na patologia de DA.

Outro objetivo deste estudo foi verificar a acurácia dos parâmetros de imagem para CCL e DA. A região frontal (FA e DRa) foi a que apresentou maior sensibilidade e maior especificidade para identificar CCL. Estes achados confirmaram a relevância da região frontal nas alterações iniciais da SBAN do CCL na nossa amostra. Em relação ao grupo DA, o estudo de acurácia destacou as variáveis FA frontal e temporal e DAx parietal, com uma maior especificidade. Assim, podemos inferir que, no grupo DA, com o avanço da patologia neurodegenerativa, as regiões temporais e parietais também apresentaram alterações importantes da SBAN, observadas através dos parâmetros de imagem. Cabe ressaltar também que, tanto para CCL quanto para DA, os parâmetros FA e DAx se destacaram. O DRa esteve aumentado apenas na região frontal.

Outro objetivo do nosso estudo foi correlacionar as variáveis cognitivas e as variáveis de neuroimagem por DTI.

Estas correlações têm apresentado resultados pouco consistentes na literatura. Huang et al. (2007) encontraram relação da função temporal (FA e DRa) com memória episódica, de FA e DRa frontal com função executiva e de DRa parietal e habilidade visuoespacial. Porém estas relações só aparecem quando os

resultados dos grupos DA e CCL são avaliados em conjunto. Kincses et al. (2013) investigaram várias medidas cognitivas e encontraram correlação de FA com a função memória, apenas quando estudados para os grupos CCL e DA de forma conjunta.

Outro estudo descreveu forte correlação entre MEEM e FA e DM, porém com a SB total do cérebro, sem identificar nenhuma região específica (Bozzali et. al., 2002), enquanto Grieve et al (2007) correlacionaram a diminuição de FA em lobos frontais, temporais e parietais com fraco desempenho em tarefas de atenção e função executiva.

Em nosso estudo, para avaliar as correlações entre as variáveis neuropsicológicas e as variáveis de neuroimagem por DTI, optamos por estudar cada grupo isoladamente e, também, o grupo total de indivíduos do estudo.

Não encontramos correlações importantes para o grupo CN e CCL. Para o grupo DA encontramos correlações moderadas entre variáveis de memória (RAVLT-A7 e RAVLT - REC) e DAx temporal. Quando estudamos o grupo total, encontramos correlações entre FA e DAx frontal com FV (animais e FAS, respectivamente), tarefas de função executiva, e entre as variáveis de memória (RAVLT - Σ A1-A5, RAVLT-A7, RAVLT - REC e MP-pertence) e DAx temporal, porém estas correlações foram todas de fraca intensidade.

Nossos resultados mostraram que as correlações entre as variáveis de memória e DAx temporal foram as mais importantes, pois foram encontradas no grupo DA isoladamente e de intensidade moderada. Estes dados estão em consonância com alguns estudos da literatura (Huang et al., 2007, Kincses et al., 2013). Ainda assim, as correlações não foram robustas, pois não se mantiveram consistentes para as outras funções neuropsicológicas e as regiões a elas relacionadas. Desta forma, nossos resultados não nos permitem destacar correlações importantes entre variáveis neuropsicológicas e de neuroimagem, de forma ampla. A única função que tem se correlacionado com parâmetros de imagem por DTI, geralmente nas regiões temporais, é a memória, o que foi corroborado neste estudo.

Os testes neuropsicológicos envolvem processos cerebrais complexos, com múltiplas áreas cerebrais. Assim, tanto nossos resultados quanto resultados de estudos anteriores, como descritos acima, não têm mostrado correlações eficientes entre parâmetros de DTI de regiões específicas e funções cognitivas a elas relacionadas.

Uma limitação do trabalho atual foi não termos estudado as regiões cerebrais separadamente para os hemisférios cerebrais esquerdo e direito. A avaliação dos efeitos da lateralidade são tópicos importantes e devem ser incluídos em estudos futuros. Outra limitação deste estudo foi ausência de seguimento longitudinal dos pacientes com CCL, a fim de determinar a conversão dos pacientes para DA. Estudos longitudinais são necessários para confirmar se a progressão da doença da SB ocorre no espectro das manifestações clínicas da doença.

Devemos ressaltar alguns pontos de destaque do nosso estudo. A nossa amostra incluiu indivíduos com alta escolaridade em relação à maioria dos trabalhos que foram referência para este estudo, e em relação à escolaridade média de nosso país. Isso nos ajudou a minimizar as dificuldades cognitivas por baixa escolaridade, pois alguns testes não apresentam escores com diferenciação por idade entre os grupos. Outro fator de destaque foi a avaliação de diferentes parâmetros de difusão, inclusive fazendo diferenciação da difusividade axial e radial, o que não foi realizado em muitos estudos que pesquisamos e que nos permite uma avaliação mais acurada dos dados. Em relação à técnica da DTI, optamos por usar 27 direções não lineares de valores b; os trabalhos presentes na literatura geralmente usaram entre 6 e 15 direções. Isso aumenta a qualidade dos nossos parâmetros de difusividade.

Apesar das limitações, os procedimentos de análise atuais forneceram um conjunto de técnicas que permitiu abordar e demonstrar a vulnerabilidade da SB na patologia de CCL e DA. Assim, junto com a degeneração cortical, sugerimos que a degeneração da SB é um mecanismo adicional, que isola as regiões corticais entre si, e em relação às estruturas da região temporal medial.

O número de pessoas que desenvolvem CCL está aumentando dramaticamente e em escala global, sendo de vital importância desenvolver um marcador diagnóstico estrutural precoce, que seja capaz de fixar o ponto do início da DA nos grupos de risco vulneráveis e heterogêneos.

Mesmo em sua fase atual, DTI é a única abordagem possível para acompanhar as fibras da SB do cérebro de forma não invasiva e deve, assim, ter um grande impacto sobre estudos da função cerebral.

7- CONCLUSÕES

Na comparação entre os grupos, a região frontal, que inclui o fórceps menor, o fascículo uncinado e a coroa radiada, foi a única que apresentou diferença significativa para separar o grupo CCL do CN, com diminuição de FA, além de uma tendência à diminuição de DAx.

FA e DAx frontal, DAx temporal e DAx parietal e FA occipital formaram um padrão de parâmetros que, de maneira conjunta, estão associados ao maior risco para CCL e DA. FA frontal foi a variável que se destacou, com o menor p-valor (0.0002), confirmando a importância da região frontal nas alterações da SBAN do CCL e DA na amostra estudada.

Assim, nos pacientes aqui estudados, as alterações da SBAN se iniciaram na região frontal, pois foi a única região que mostrou diferença significativa no grupo CCL. A degeneração da SB parece se tornou mais severa conforme a clínica avançou, sustentando que estas alterações são parte do processo neuropatológico de DA.

Nas regiões frontais, temporais e parietais, as alterações mostraram um padrão de dano neuronal, com diminuição de DAx, associada ou não à diminuição de FA, como o que ocorre na degeneração Walleriana. Nas regiões occipitais houve um padrão de lesão menos específico, com diminuição apenas de FA.

O estudo da acurácia mostrou que os parâmetros FA e DRa frontais foram os que apresentaram maior sensibilidade e especificidade para identificar o CCL. Em relação ao grupo DA, se destacaram as variáveis FA frontal e temporal e DAx parietal, , confirmando os achados da literatura em que as alterações neuropatológicas do DA atingem a SBAN de forma difusa, incluindo os grandes tratos de fibras dos lobos frontais, parietais e temporais, com menor envolvimento occipital.

Em relação às correlações entre as variáveis neuropsicológicas e os parâmetros de imagem, nossos resultados mostraram que a correlação que se destacou foi a das variáveis de memória (RAVLT-A7 e RAVLT - REC) com a DAx temporal no grupo DA. Para as outras variáveis, porém, estas correlações não

foram robustas e não nos permitem destacar correlações importantes entre variáveis neuropsicológicas e de neuroimagem.

A DTI é uma técnica que tem uma contribuição fundamental para estudos da função cerebral. Porém, ainda é prematuro concluir que DTI pode descrever completamente os fenômenos físicos que caracterizam a degeneração da SB na DA.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acosta-Cabronero J, Williams GB, Pengas G, Nestor PJ. Absolute diffusivities define the landscape of white matter degeneration in Alzheimer's disease. Brain 2010 Feb;133(Pt 2):529-39. doi:10.1093/brain/awp257. Epub 2009 Nov 13.

Agosta F, Pievani M, Sala S, Geroldi C. White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. Radiology 2011 Mar;258(3):853-63.

Aimmings JL, Mendez MF. Doença de Alzheimer e outros distúrbios da cognição. In: Cecil RL, Goodman L, Ausiello D. Tratado de Medicina Interna. 22ª edição. São Paulo: Editora Elsevier. 2005;p.2636.

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. Alzheimers Dement. 2011;May;7(3):270-9. doi:10.1016/ j.jalz.2011.03.008. Epub 2011; Apr; 21.

Albert MS, Drachman DA. Alzheimer's Disease: What is it, how many people have it, and why do we need to know? Neurol. 2000;55:166-8.

Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (GDS) versão reduzida. Arq. Neuro-Psiquiatr. 1999, São Paulo, v.57, n. 2B, June. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1999000300013&lng=en&nrm=iso>. access on 07 Aug. 2014. http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1999000300013

American Psyquiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Text Revision. 4ª Ed. Washington, DC: American Psyquiatric Association; 2000.

Aprahamian I, Martinelli JE, Neri AL, Yassuda MS. The accuracy of the Clock Drawing Test compared to that of standard screening tests for Alzheimer's disease: results from a study of Brazilian elderly with heterogeneous educational backgrounds. Int Psychogeriatr. 2010;Feb;22(1):64-71. doi:10.1017/S1041610209991141. Epub 2009 Oct 9.

Asking-Edgas S, White EE, Cummings JL. Aspectos neuropsiquiátricos da doença de Alzheimer e de outras demências. In: Neuropsiquiatria e neurociência na prática clínica. 4ª edição. São Paulo: Editora Artmed. 2006;785-86.

Bartzokis G, Sultzer D, Lu PH, Nuechterlein KH, Mintz J, Cummings JL. Heterogeneous age-related breakdown of White matter structural integrity: implications for cotical disconnection in age and alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2004;Aug;25(7):843-51.

Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral. Arq Neuropsiquiatr. 1994;Mar;52(1):1-7.

Blessed G, Tomlisson B, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. Br J Psychiatry. 1968;114:797-811.

Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, Sala-Llonch R, Junqué C, Solé-Padullés C, et al. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnestic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. Neurobiol Aging. 2012;33:61-74. doi:PubMed:20371138. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.004.

Bottino CM, Azevedo Jr D, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, et al. Estimate of Dementia Prevalence in a Community Sample from São Paulo, Brazil. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26:291-99.

Bozzali M, Falini A, Franceschi M, Cercignani M, Zuffi M, Scotti G, et al. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2002;72:742-6.

Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl JR, Bratzke HR, Braak H. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1999;249(suppl):14-22..

Brandt J, Aretouli E, Neijstrom E, Samek J, Manning K, Albert MS, et al. Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. Neuropsychology. Sep;2009;23(5):607-618. doi:10.1037/a0015851.

Bressan LA. O desempenho funcional do idoso com demência [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2005.

Brilliant M, Hughes L, Anderson D, Ghobrial M, Elble R. Rarefied white matter in patients with Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1995;9:39-46.

Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no brasil. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61(3):777-81.

Cabeza R, Prince SE, Daselaar SM, Greenberg DL, Budde M, et. al. Brain activity during episodic retrieval of autobiographical and laboratory events: an fMRI study using a novel photo paradigm. J Cogn Neurosci. 2004;16:1583-94.

Camarano AA. Os novos idosos brasileiros: muito além dos 60? Rio de Janeiro: IPEA;2004.

Cancela DMG. O processo de envelhecimento (Dissertação). Porto (Portugal): Universidade Lusíada do Porto; 2007. http://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0097.pdf.

Conover WJ. Practical Nonparametric Statistics. 3ª ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque;1999.

Cummings JL. Alzheimer’s disease. N Engl J Med. 2004;351(1):56-67.

Damasceno BP. Comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer incipiente. In: Demências. São Paulo: Lemos Editorial. 2004;201-10.

Davis SW, Dennis NA, Buchler NG, White LE, Madde DJ, Cabeza R. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. NeuroImage. 2009;46:530-41.

De Carli C. Mild Cognitive Impairment: prevalence, prognosis, a etiology and treatment. Lancet Neurol. 2003;2:15-21.

De Vreese LP, Neri M, Fioravanti M, Belloi L, Zanetti O. Memory Rehabilitation in Alzheimer's: a Review of Progress. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;Aug; 16(8):794-809.

Fellgiebel A, Wille P, Muller MJ, Winterer G, Scheurich A, Vucurevic G, et al. Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004;18:101-8.

Ferri CP, Prince M, Brayne C. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;336:2112-17.

Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. New York: John Wiley & Sons, 2nd ed.;1981.

Fletcher RH, Fletcher SW & Wagner EH. Epidemiologia Clínica. Porto Alegre: Artes Médicas, 2ª ed. Revisada;1991.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975;12:189-198.

Freitas EV. Demografia e epidemiologia do envelhecimento. In: PY L, Pacheco JL, Sá JLM, Goldman SN (Orgs.). Tempo de envelhecer: percursos e dimensões psicossociais. Rio de Janeiro. Nau;2004;p.19-38.

Frota NA, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Tosta ED, Silva AB, et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. Dement Neuropsychol. 2011;June;5(Suppl 1):5-10.

Glenn OA, Henry RG, Berman JI, Chang PC, Miller SP, Vigneron DB, et al. DTI-based three-dimensional tractography detects differences in the pyramidal tracts of infants and children with congenital hemiparesis. J. Magn. Reson. Imaging. 2003;18,641-48.

Goulart FAA. Doenças crônicas não transmissíveis: estratégias de controle e desafios para os sistemas de saúde. Portal da Inovação na Gestão do SUS - Redes e APS 2011. http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/06/Condicoes-Cronicas_flavio1.pdf.

Graeber MB, Kösel S, Egensperger R, Banati RB, Müller U, Bise K, et al. Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. Neurogenetics. 1997;May;1(1):73-80.

Grieve SM, Williams LM, Paul RH, Clark CR, Gordon E. Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2007;28,226-35.

Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in Medicine. Boston: Little, Brown and Co. 1987;Chapter 10;pp 243-71.

Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Mathias SC, Nitrini R. Epidemiological survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2002; Apr-Jun;16(2):103-8.

Huang J, Friedland RP, Auchus AP. Diffusion Tensor Imaging of Normal-Appearing White Matter in Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer Disease: Preliminary Evidence of Axonal Degeneration in the Temporal Lobe. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;Nov-Dec;28(10):1943-8. Epub 2007;Sep 28.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica - IBGE [on-line].Censo Demografico.2010. ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2010/Caracteristicas_Gerais_Religiao_Deficiencia/caracteristicas_religiao_deficiencia.pdf.

Jack Jr CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer Dement 2011;May;7(3):257-62.doi:10.1016/j.jalz. 2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.

Jekel JF, Elmore JG & Katz DL. Epidemiology, Biostatistics, and Preventive Medicine. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996.

Kincses ZT, Hořínek D, Szabó N, Tóth E, Csete G, Stěpán-Buksakowska I, et al. The pattern of diffusion parameter changes in Alzheimer's disease, identified by means of linked independent component analysis. J Alzheimers Dis. 2013; Jan;1;36(1):119-28. doi:10.3233/JAD-122431.

Kirshner HS. Behavioral Neurology: Practical Science of Mind and Brain, Boston, Butterworth Heinemann; 2002.

Küchemann BA. Envelhecimento populacional, cuidado e cidadania: velhos dilemas e novos desafios. Soc. estado. [on line]. 2012;vol.27;n.1;pp.165-80. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-69922012000100010&lng=en&nrm=iso>.ISSN0102-6992.http://dx.doi.org/10.1590/S0102-69922012000100010.

Lehmann HC, Zhang J, Mori S, Sheikh KA. Diffusion tensor imaging to assess axonal degeneration in peripheral nerves. Exp Neurol. 2010;223:238-44.

Leys D, Pruvo JP, Parent M, Vermersch P, Soetaert G, Steinling M, et al. Could Wallerian degeneration contribute to “leuko-araiosis” in subjects free of any vascular disorder? J Neurol Neurosurg Psychiatry.1991;Jan;54(1):46-50.

Litovic J, Brito FC. Envelhecimento. 1a ed. São Paulo: Atheneu. 2004;p.220.

Liu J, Xia S, Yin C, Zhao Z, Guo Y, Han Y, et. al. White matter changes in patients with amnestic mild cognitive impairment detected by diffusion tensor imaging. PloS one. 2013;8(3):e59440.

Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. Arch Neurol. 2003;60(10):1385-9.

Machado JC, Ribeiro RCL, Leal PFG, Cotta RMM. Avaliação do declínio cognitivo e sua relação com as características socioeconômicas dos idosos em Viçosa (MG). Rev Bras Epidemiol. 2007;10(4):592-605

Machado JC. Doença de Alzheimer. In: Freitas EVL. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 3ª Edição. Brasil. Editora Guanabara Koogan. 2012;178-89.

Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. Dement. Neuropsychol. 2009;3(1):55-60.

Madden DJ, Wythe L, Whiting WL, Huettel AS, White LE, MacFall JR, et al. Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. NeuroImage. 2004;21:1174-1181.

Magalhães MO, Peixoto JM, Frank MH, Gomes I, Rodrigues BM, Menezes C, et al. Risk factors for dementia in a rural area in northeastern Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2008;Jun;66(2A):157-62.

Malamud DN. Neuropathology of organic brain syndromes associated with aging. In Gaitz CM, editor. 1972. Aging and the brain. New York: Plenum Press.

Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. Rev Bras Psiquiatr. 2007. http://dx.doi.org/10.1590/S1516-444620060 05000053.

Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. Annu Rev Neurosci. 2003; 26:81-104.

Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Aug 1;2(8).

Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Forces on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984;34:939-44.

McKhann GM, Knopmanc DS, Chertkowd H, Hymanf BT, Jack CR, Kawash CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. Alzheimers Dement. 2011;May;7(3):263-9. doi:10.1016/ j.jalz.2011.03.005. Epub 2011;Apr 21.

Medina D, Toledo-Morrell L, Urresta F, Gabrieli JDE, Moseley M, Fleischman D, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. Neurobiol Aging. 2006;May;27(5):663-72. Epub 2005;Jul;7.

Milliken GA, Johnson DE. Analysis of Messy Data. Volume I: Designed Experiments. New York: Van Nostrand Reinhold Company; 1984.

Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1991.

Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Ann Neurol 1999;45: 265-269. doi: 10.1002/1531-8249(199902)45:2<265::AID-ANA21> 3.0.CO;2-3.

Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. Neurology 1993, Vol 43(11), 2412-2414.

Mufson EJ, Binder L, Counts SE, DeKosky ST, de Toledo-Morrell L, Ginsberg SD, et al. Mild cognitive impairment: pathology and mechanisms. Acta Neuropathol. 2012;123:13-30. DOI 10.1007/s00401-011-0884-1.

Neri AL. Teorias psicológicas do Envelhecimento: Percurso Histórico e Teorias Atuais. In: Freitas EVL. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 3ª Edição. Brasil. Editora Guanabara Koogan. 2012;34-46.

O'Dwyer L, Lamberton F, Bokde AL, Ewers M, Faluyi YO, Tanner C, et.al. Multiple indices of diffusion identifies white matter damage in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. PLoS One. 2011;6(6):e21745. doi:10.1371/journal.pone. 0021745. Epub 2011;Jun 30.

Oliveira SFD, Duarte YAO, Lebrão ML, Laurenti R. Demanda referida e auxílio recebido por idosos com declínio cognitivo no município de São Paulo. Saúde e Sociedade. 2007;16(1):81-9.

Pereira ASBM. Imagem de Tensor de Difusão em Alzheimer (tese). Lisboa: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa. Lisboa; 2008.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, et al. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. Archives of Neurology 1999, 56(3), 303-8.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et. al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2001;Dec;58(12):1985-92.

Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004;256(3):183-94.

Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah Jr CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. J Gerontol. 1982;May; 37(3):323-9.

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Lim KO, Adalsteinsson E, Moseley M. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging Magn Reson Med. 2000;Aug;44(2):259-68.

Povova J, Ambroz P, Bar M, Pavukova V, Sery O, Tomaskova H, et al. Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012;Jun;156(2):108-14. doi:10.5507/bp.2012.055.

Radanovic M, Diniz BS, Mirandez RM, Novaretti TM, Flacks MK, Yassuda MS, et al. Verbal fluency in the detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease among Brazilian Portuguese speakers: the influence of education. Int Psychogeriatr. 2009; Dec;21(6):1081-7. doi:10.1017/S1041610209 990639. Epub 2009 Jul 21.

Ramos LR. Fatores determinantes do envelhecimento saudável em idosos residentes em centro urbano: Projeto Epidoso. Cad. Saúde Pública. 2003;19(3).

Ribeiro PCC, Oliveira BHD, Cupertino APFB, Neri AL, Yassuda MS. Desempenho de idosos na bateria cognitiva CERAD: relações com variáveis sociodemográficas e saúde percebida. 2010. Psicologia: Reflexão e Crítica, 23(1);102-109.http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-7972 2010000100013&lng=en&tlng=pt. 10.1590/S0102-79722010000100013.

Ribeiro PCC & Yassuda MS. Cognição, estilo de vida e qualidade de vidana velhice. In: Neri AL. (org.) Qualidade de vida na velhice: enfoque multidisciplinar. Campinas, SP. Alínea. 2007;189-204.

Rosenberg PB, Johnston D, Lyketsos CG. A clinical approach to Mild Cognitive Impairment. Am J Psychiatry. 2006;163:1884-90.

Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. Science. 1987;Jul; 10;237(4811):143-9.

Rowley J, Fonov V, Wu O, Eskildsen SF, Schoemaker D, Wu L, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. White matter abnormalities and structural hippocampal disconnections in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. PLoS One. 2013 Sep 27;8(9):e74776. doi:10.1371/journal. pone.0074776. eCollection 2013.

Santos ZMSA, Lima HP. Tecnologia educativa em saúde na prevenção da hipertensão em trabalhadores: análise de mudança em estilo de vida. Texto Contexto Enferm, Florianópolis. 2008;Jan-Mar;17(1):90-7.http://dx.doi.org/ 10.1590/S0104-07072008000100010.

Selkoe D. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev. 2001;Apr;81(2):741-66.

Shulman KI, Herrmann N, Brodaty H, Chiu H, Lawlor B, Ritchie K, et al. IPA survey of brief cognitive screening instruments. Int Psychogeriatr. 2006;Jun;18(2):281-94. Epub 2006; Feb 8.

Smith MAC. Doença de Alzheimer. Rev. Bras. Psiquiatr. [online]. 1999; vol.21,suppl.2,pp.03-07.ISSN 1516-4446.

Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. Neuroimage. 2003;Nov;20(3):1714-22.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;May;7(3):280-92. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21.

SPSS for Windows (Statistical Package for the Social Sciences), versão 10.0.7. SPSS Inc, 1989-1999, Chicago, IL, USA.

Sullivan EV, Adalsteinsson E, Hedehus M, Ju C, Moseley M, Lim KO, et al. 2001. Equivalent disruption of regional White matter microstructure in ageing healthy men and women. Neuroreport. 2001;Jan;22;12(1):99-104.Tabachnick BG & Fidell LS. Using Multivariate Statistics. Boston: Allyn and Bacon, 4th ed. 2001;pp.966.

Takahashi S, Yonezawa H, Takahashi J, Kudo M, Inoue T, Tohgi H. Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. Neurosci Lett 2002; 332:45-48.

Taoka T, Iwasaki S, Sakamoto M, Nakagawa H, Fukusumi A, Myochin K, et al. Diffusion anisotropy and diffusivity of white matter tracts within the temporal stem in Alzheimer disease: evaluation of the “tract of intereset” by diffusion tensor tractography. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;May;27(5):1040-5.

The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.2. SAS Institute Inc. 2002-2008, Cary, NC, USA.

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. Journal Neurological Sciences. 1970;11:205-42.

Tuokko H, Frerichs R, Graham J, Rockwood K, Kristjansson B, Fisk J, et al. Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. Arch Neurol. 2003;Apr;60(4):577-82.

Vincent JL, Snyder AZ, Fox MD, Shannon BJ, Andrews JR, Raichle ME, et al. Coherent Spontaneous Activity Identifies a Hippocampal-Parietal Memory Network. J Neurophysiol. 2006;Dec;96(6):3517-31. Epub 2006; Aug 9.

Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, Hiorns R. The development and validation of a test of everyday memory behavior. J Clin Exp Neuropsychol. 1989;Dec; 11(6):855-70.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res. 1983;17(1):37-49.

Zhang Y, Schuff N, Camacho M, Chao LL, Fletcher TP, et al. MRI Markers for Mild Cognitive Impairment: Comparisons between White Matter Integrity and Gray Matter Volume Measurements. PLoS ONE 2013;8(6):e66367. doi:10.1371/journal.pone.0066367

Zunzunegui M, Alvarado BE, Del Ser T, Otero A. Social Networks, social integration, and social engagement determine cognitive decline in community-dwelling Spanish older adults. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2003; Mar;58(2):S93-S100.

9- APÊNDICES

PROTOCOLO DE PESQUISA E TABELAS DE ESCORES PARA CORREÇÃO DOS TESTES NEUROPSICÓLOGICOS

UNIVERSIDADE DE CAMPINAS-UNICAMP

PROJETO DE DOUTORADO

PROTOCOLO PARA PESQUISA

IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO DA SUBSTÂNCIA BRANCA APARENTEMENTE NORMAL NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E NA FASE INICIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Nome:_____HC:_____

Idade:_____Telefone: _____

Escolaridade:_____

Dominância manual:_____

Estado civil: _____

Profissão:_____

Data:_____

Cor/Raça:_____

ANAMNESE BREVE:

_____

_____

_____

_____

_____

_____

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Critérios de exclusão	Sim	Não
Não ser capaz de entender ou executar os testes propostos		
Outra doença neurológica/psiquiátrica prévia		
Doenças sistêmicas descompensadas (*diabetes mellitus*, hipertensão arterial, distúrbios endócrinos)		
Exposição crônica a substâncias neurotóxicas		
Etilismo		
Escolaridade menor que 5 anos.		

CDR (CLINICAL DEMENTIAL RATING)

Memória: **0-** sem perda ou esquecimento leve e inconstante **0,5-** esquecimento leve consistente; lembrança de fatos passados; esquecimento "benigno". **1-** perda moderada, mais marcada para fatos recentes; deficit interfere com o dia-a-dia. **2-** Perda severa; só mantém se muito repetido; material novo é perdido. **3-** Perda severa; restam apenas fragmentos.
Orientação **0-** plenamente orientado **0,5-** orientado, exceto por leve dificuldade com relações temporais **1-** dificuldade com relações temporais; orientado para o local do exame **2-** severa dificuldade com relações temporais; geralmente desorientado para o tempo, frequentemente para o espaço **3-** orientado apenas para pessoas
Juízo e resolução de problemas **0-** resolve bem problemas diários; bom julgamento do desempenho passado **0,5-** leve dificuldade em resolver problemas, similaridades e diferenças **1-** dificuldade marcada com problemas, similaridades e diferenças; julgamento social geralmente preservado **2-** severa dificuldade com problemas, similaridades e diferenças; julgamento social geralmente prejudicado **3-** incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas
Atividades Comunitárias **0-** independente em nível habitual no trabalho, negócios e finanças, grupos sociais e de voluntários **0,5-** leve dificuldade nessas atividades **1-** incapaz de funcionamento independente nessas atividades, apesar de acompanhar algumas; normal ao exame casual

2- nenhuma aparência de funcionamento independente fora de casa; parece bem para ser levado a atividades for a de casa **3-** nenhuma aparência de funcionamento independente for a de casa; parece muito doente para ser levado a estas atividades
Lar e Passatempos **0-** vida no lar, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos **0,5-** leve impedimento na vida no lar, passatempos e atividades intelectuais **1-** dificuldade discreta mas definida em casa; deveres mais difíceis abandonados; passatempos e interesses mais complexos abandonados **2-** preservação só de tarefas simples; interesses muito restritos e mal sustentados **3-** sem função significativa em casa
Cuidado Pessoal **0-** plenamente capaz de autocuidado **0,5-** plenamente capaz de autocuidado **1-** necessita estímulo **2-** ajuda para vestir-se, higiene e cuidado de objetos pessoais **3-** requer muita ajuda com cuidado pessoal; incontinência frequente

Pontuação:

0- nenhum

0,5- questionável

1- leve

2- moderada

3- severa

TOTAL=_____

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS (Pfeffer et al., 1982)

"Por favor, leia com atenção as perguntas formuladas e tente responder a elas de acordo com a sua percepção sobre o nível de autonomia ou independência que o seu acompanhante apresenta para a realização das tarefas cotidianas enumeradas a seguir".

1) Ele (ela) manuseia seu próprio dinheiro?

2) Ele (ela) é capaz de comprar roupas, comidas, coisas para a casa, sozinho?

3) Ele (ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

4) Ele (ela) é capaz de preparar uma refeição?

5) Ele (ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?

6) Ele (ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?

7) Ele (ela) é capaz lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

8) Ele (ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?

9) Ele (ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

0= Normal
1= Faz com dificuldade
2 = Necessita de ajuda
3 = Não é capaz

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

10) Ele (ela) pode ser deixado (a) em casa sozinho (a) de forma segura?

0= Normal

1= Sim, mas com precauções

2= Sim, por períodos curtos

3= Não poderia

0= Nunca ficou, mas poderia ficar agora

1= Nunca ficou e agora teria dificuldades

TOTAL:_____

Pontuação: Considera-se que há presença de prejuízo funcional a partir da pontuação **cinco**.

TESTE DO PERTENCE (Rivermead):

Diga: "Você pode me emprestar alguma coisa? (objeto não valioso). Agora vou guardar o seu ____ aqui. Guarde o objeto em um armário e assegure-se de que o sujeito veja onde o objeto é escondido. Quando eu disser que nos terminamos o teste, quero que você peça o seu _____ e diga onde eu o coloquei".

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA (GDS):

"Por favor, responda as questões abaixo sobre como você se sente na maior parte do tempo, dizendo SIM ou NÃO".

1. Está satisfeita(o) com a vida?	Sim	**Não**
2. Interrompeu muitas de suas atividades?	**Sim**	Não
3. Acha sua vida vazia?	**Sim**	Não
4. Aborrece-se com frequência?	**Sim**	Não
5. Sente-se de bem com a vida na maior parte do tempo?	Sim	**Não**
6. Teme que algo ruim lhe aconteça?	**Sim**	Não
7. Sente-se alegre a maior parte do tempo?	Sim	**Não**
8. Sente-se desamparada(o) com frequência?	**Sim**	Não
9. Prefere ficar em casa ao invés de sair e fazer coisas novas?	**Sim**	Não
10. Acha que tem mais problemas de memória que outras pessoas?	**Sim**	Não
11. Acha que é maravilhoso estar viva(o) agora?	Sim	**Não**
12. Vale a pena viver como vive agora?	Sim	**Não**
13. Sente-se cheia(o) de energia?	Sim	**Não**
14. Acha que sua situação tem solução?	Sim	**Não**
15. Acha que tem muita gente em situação melhor?	**Sim**	Não

TOTAL: _____

Pontuação: incluídos pacientes com GDS menor que **cinco**.

TESTE DA CONSULTA (Rivermead)

Diga: “Vou programar este despertador pra tocar em 15 minutos (mostre o despertador e programe). Quando tocar, quero que você me pergunte: Nós nos veremos novamente? ”ou “Quando será a próxima consulta?” ou palavras que transmitam esta ideia.

Resultado: Se o paciente não perguntar espontaneamente sobre a próxima consulta, estimule do seguinte modo: “O que você deveria fazer quando o despertador tocasse?”.

Marque onde for apropriado: **S** para sim e **N** para não.

Paciente faz a pergunta apropriada?

( ) espontaneamente

( ) depois da pista

(..) Paciente lembrou espontaneamente que tinha que perguntar alguma coisa, mas não lembrou o que era.

Pontuação: (0 a 2 Pontos)

- Pergunta apropriada feita espontaneamente = **2 pontos**
- Pergunta apropriada feita após a pista = **1 ponto**
- Lembrou espontaneamente que deveria fazer uma pergunta, mas não lembrou qual era = **1 ponto**
- Não lembra nada = **0 ponto**

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (Bertolucci et al., 1994).

"Agora vou lhe fazer algumas perguntas que exigem atenção e um pouco de sua memória, por favor, tente se concentrar para respondê-las."			
1. Que dia é hoje?	(1) Certo	(0) Errado	
2. Em que mês estamos?	(1) Certo	(0) Errado	
3. Em que ano estamos?	(1) Certo	(0) Errado	
4. Em que dia da semana estamos?	(1) Certo	(0) Errado	
5. Qual a hora aproximada?(considere correta a variação de mais ou menos uma hora).	(1) Certo	(0) Errado	
6. Em que local estamos?(consultório, dormitório, sala, apontando para o chão).	(1) Certo	(0) Errado	
7. Que local/instituição é este (a) aqui?	(1) Certo	(0) Errado	
8. Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima?	(1) Certo	(0) Errado	
9. Em que cidade nós estamos?	(1) Certo	(0) Errado	
10. Em que estado nós estamos?	(1) Certo	(0) Errado	
11. Vou dizer três palavras, e você irá repeti-las a seguir: CARRO, VASO, TIJOLO. (caso não consiga, repita no máximo três vezes para aprendizado. Pontue a primeira tentativa).	Carro Vaso Tijolo	(1) Certo (1) Certo (1) Certo	(0) Errado (0) Errado (0) Errado
12. Gostaria que você me dissesse quanto é (se houver erro corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se corrigir).	100 - 7 93 - 7 86 - 7 79 - 7 72 - 7 65	(1) Certo (1) Certo (1) Certo (1) Certo (1) Certo	(0) Errado (0) Errado (0) Errado (0) Errado (0) Errado
13. Você consegue se lembrar das três palavras que lhe pedi que repetisse agora a pouco?	Carro Vaso Tijolo	(1) Certo (1) Certo (1) Certo	(0) Errado (0) Errado (0) Errado

14. Mostre um RELÓGIO e peça ao entrevistado que diga o nome	(1) Certo	(0) Errado	
15. Mostre uma CANETA e peça ao entrevistado que diga o nome	(1) Certo	(0) Errado	
16. Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que repita depois de mim NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ. (considere somente se a repetição for perfeita).	(1) Certo	(0) Errado	
17. Agora pegue este papel com a mão direita. Dobre-o ao meio e coloque-o no chão.	Pega a folha com a mão correta Dobra corretamente Coloca no chão	(1) Certo (1) Certo (1) Certo	(0) Errado (0) Errado (0) Errado
18. Vou lhe mostrar uma folha onde está escrita uma frase. Gostaria que você fizesse o que está escrito. (FECHE OS OLHOS)	(1) Certo	(0) Errado	
19. Gostaria que você escrevesse uma frase de sua escolha, qualquer uma, não precisa ser grande. (Se não compreender, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer). Não são considerados erros gramáticos ou ortográficos. Escrever no verso da folha.	(1) Certo	(0) Errado	

20. Vou lhe mostrar um desenho, gostaria que você copiasse tentando fazer o melhor possível. Desenhar no verso da folha. (considere apenas se houver dois pentágonos interseccionados, 10 ângulos, formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos)	(1) Certo	(0) Errado

TOTAL=_____/20

TESTE LISTA DE PALAVRAS DE REY (RAVLT)

LISTA A	A1	A2	A3	A4	A5	LISTA B	B1	A6	A7	LISTA A
BALÃO						VASO				BALÃO
FLOR						INDIO				FLOR
LUA						SOFÁ				LUA
PATO						CAIXA				PATO
FOGO						MEIA				FOGO
LIVRO						RIO				LIVRO
CORPO						PONTO				CORPO
MESA						CHUVA				MESA
LEITE						CIRCO				LEITE
PEIXE						ROUPA				PEIXE
PORTA						CARRO				PORTA
SALA						CESTA				SALA
FILHO						DOCE				FILHO
BOCA						VENTO				BOCA
PAPEL						BOLO				PAPEL
TOTAL										

Pontuação (RAVLT Σ 1-5) (Malloy-Diniz et al., 2007):

Idade		DA	CCL	CN
60 a 64 anos	H	< 38	≥ 38	≥ 40
	M	< 36	≥ 36	≥ 42
65 a 69 anos	H	< 32	≥ 32	≥ 36
	M	< 38	≥ 38	≥ 41
70 a 74 anos	H	< 36	≥ 36	≥ 38
	M	< 35	≥ 35	≥ 39
75 a 79 anos	H	< 35	≥ 35	≥ 35
	M	< 33	≥ 33	≥ 34
80 a 84 anos	H	< 27	≥ 27	≥ 29
	M	< 27	≥ 27	≥ 30
85 a 89 anos	H	< 25	≥ 25	≥ 30
	M	< 25	≥ 25	≥ 28

Pontuação (RAVLT-A7) (Malloy-Diniz et al. 2007):

Idade		DA	CCL	CN
60 a 64 anos	H	< 8	≥ 8	≥ 9
	M	< 7	≥ 7	≥ 9
65 a 69 anos	H	< 6	≥ 6	≥ 7
	M	< 7	≥ 7	≥ 8
70 a 74 anos	H	< 6	≥ 6	≥ 7
	M	< 7	≥ 7	≥ 8
75 a 79 anos	H	< 8	8	≥ 8
	M	< 8	≥ 8	≥ 8
80 a 84 anos	H	< 5	≥ 5	≥ 6
	M	< 4	≥ 4	≥ 5
85 a 89 anos	H	< 3	≥ 3	≥ 4
	M	< 4	≥ 4	≥ 5

DESENHO DO RELÓGIO

Foi dada uma folha de papel em branco com a seguinte orientação:

"Desenhe um círculo bem grande, como se fosse um mostrador de um relógio, e coloque todos os números. Em seguida, desenhe os ponteiros marcando 11 horas e 10 minutos."

Pontuação (Escala de Schuman):

- 5 Pontos: desenho do relógio perfeito.
- 4 Pontos: Mínimo erro espacial.
- 3 Pontos: Representação inadequada do horário 11 hs e 10 min, sem grande alteração visuoespacial.
- 2 Pontos: Erro Visuoespacial moderado, impossibilitando a indicação com os ponteiros.
- 1 Ponto: Desenho do relógio com grande desorganização visuoespacial
- 0 Pontos: Incapacidade para representar qualquer imagem que lembre um relógio.

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL (Brucki et. al., 2001):

ANIMAIS:

"Gostaria que você falasse todos os nomes de animais que conseguir se lembrar, o mais rápido possível. Vale qualquer tipo de bicho: inseto, ave, peixe, bicho de quatro patas..." (*Dê 1 minuto. Anote os nomes ditos divididos em blocos de 15 segundos*).

0-15'' _____

_____

15-30''_____

_____

30-45''_____

_____

45-60"_____

_____

Total 15": _____ 15"a 30": _____ 30" a 45": _____ 45" a 60": _____

Nº. TOTAL: _____

Pontuação (Brucki et al., 2001):

ESCOLARIDADE	DA	CCL	CN
1 a 4 anos	< 8	≥ 8	≥ 10
5 a 8 anos	< 9	≥ 9	≥ 11
9 a 11 anos	< 11	≥ 11	≥ 13
Maior que 11 anos	< 8	≥ 8	≥ 12

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL (FAS) - LETRA F

"Gostaria que você falasse todas as palavras que comecem com a letra "F" que conseguir se lembrar, o mais rápido possível. Não vale nomes próprios (nome de pessoas, países, cidades...)." (*Dê 1 minuto. Anote os nomes ditos divididos em blocos de 15 segundos*).

0-15'' _____

_____

15-30''_____

_____

30-45''_____

_____

45-60"_____

_____

Total 15": _____ 15"a 30": _____ 30" a 45": _____ 45" a 60": _____

Nº. TOTAL: _____

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL (FAS) - LETRA A

"Gostaria que você falasse todas as palavras que comecem com a letra "A" que conseguir se lembrar, o mais rápido possível. Não vale nomes próprios (nome de pessoas, países, cidades...)." (*Dê 1 minuto. Anote os nomes ditos divididos em blocos de 15 segundos*).

0-15'' _____

_____

15-30''_____

_____

30-45''_____

_____

45-60"_____

_____

Total 15": _____ 15"a 30": _____ 30" a 45": _____ 45" a 60": _____

Nº. TOTAL: _____

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL (FAS) - LETRA S

"Gostaria que você falasse todas as palavras que comecem com a letra "S" que conseguir se lembrar, o mais rápido possível. Não vale nomes próprios (nome de pessoas, países, cidades...)." (*Dê 1 minuto. Anote os nomes ditos divididos em blocos de 15 segundos*).

0-15'' _____

_____

15-30''_____

_____

30-45''_____

_____

45-60"_____

_____

Total 15": _____ 15"a 30": _____ 30" a 45": _____ 45" a 60": _____

Nº. TOTAL: _____

Pontuação - FAZ (Machado et al., 2009):

IDADE	ESCOLARIDADE	DA	CCL	CN
60 a 69 anos	1 a 3 anos	< 5	≥ 5	≥ 10
	4 a 7 anos	< 16	≥ 16	≥ 20
	8 a 11 anos	< 16	≥ 16	≥ 22
	12 anos ou mais	< 23	≥ 23	≥ 29
70 a 79 anos	1 a 3 anos	< 6	≥ 6	≥ 10
	4 a 7 anos	< 13	≥ 13	≥ 18
	8 a 11 anos	< 15	≥ 15	≥ 20
	12 anos ou mais	< 14	≥ 14	≥ 20
80 anos ou mais	1 a 3 anos	< 7	≥ 7	≥ 12
	4 a 7 anos	< 14	≥ 14	≥ 18
	8 a 11 anos	< 15	≥ 15	≥ 20
	12 anos ou mais	< 17	≥ 17	≥ 23

<u>TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON</u> (com prancha de 15 figuras)

"Agora vou lhe mostrar alguns desenhos e quero que me diga o nome de cada um desses desenhos" (*Anote ao lado as respostas exatamente do jeito que são ditas. O tempo máximo de apresentação de cada desenho é de 10 segundos*).

	CERTA	**ERRADA**		**CERTA**	**ERRADA**
Árvore			Gaita		
Cama			Pegador de gelo		
Apito			Rede		
Flor			Funil		
Casa			Dominó		
Canoa			*PREENC. QUALIT.:*		
Escova de dente			Total Alta:		
Vulcão			Total Média:		
Máscara			Total Baixa:		
Camelo			**Total:____/15**		

Pontuação (Ribeiro e col., 2010):

CN ≥ 10

CCL ≥ 9

DA < 9

RAVLT - LISTA PARA O RECONHECIMENTO

LUA (A)	COR	PONTO (B)	CESTA (B)	MEIA (B)
GALO	ÍNDIO (B)	FLOR (A)	SALA (A)	JARDIM
FOGO (A)	BALÃO (A)	ISCA	FILHO (A)	SOFÁ (B)
CHAPÉU	RUA	BOCA (A)	BOLA	FESTA
VASO (B)	PLANTA	CHUVA (B)	AULA	DOCE (B)
MESA (A)	ROUPA (B)	CAIXA (B)	MILHO	SOL
LAGO	CARRO (B)	ROSA	BOLO (B)	MÃE
PORTA (A)	PATO (A)	CIRCO (B)	PEIXE (A)	PAPEL (A)
DENTE	VACA	CORPO (A)	BOTÃO	MAR
RIO (B)	LIVRO (A)	LÁPIS	LEITE (A)	VENTO (B)

Resultado: Somar todos os acertos (palavras da lista A e não A identificações corretas)

TOTAL RECONHECIMENTO:_____/50

Pontuação (RAVLT-Rec) (Malloy-Diniz et al., 2007):

Idade		DA	CCL	CN
60 a 64 anos	H	< 8	≥ 8	≥ 9
	M	< 8	≥ 8	≥ 9
65 a 69 anos	H	< 5	≥ 5	≥ 7
	M	< 8	≥ 8	≥ 10
70 a 74 anos	H	0	0	≥ 3
	M	< 5	≥ 5	≥ 7
75 a 79 anos	H	< 4	≥ 4	≥ 5
	M	< 6	≥ 6	≥ 6
80 a 84 anos	H	0	0	≥ 2
	M	0	0	≥ 2
85 a 89 anos	H	0	0	0
	M	0	0	≥ 3

TESTE DO PERTENCE - RESULTADO

Diga: “Nós terminamos o teste”.

Dê uma pausa de 5 segundos para ver se o paciente espontaneamente pede seu pertence.

Se ele não lembrar, diga: “Você ia me lembrar de devolver alguma coisa sua. Você consegue lembrar o que era?”.

Observe se o paciente espontaneamente diz onde o objeto foi escondido. Observe também se ele conhece a identidade do item. Se ele não indicar o local do objeto, diga: “Você consegue se lembrar de onde eu o guardei?”.

Marque onde for apropriado: **S** para sim e **N** para não.

ITEM: Evocado sem pista ( )

Evocado com pista ( ) **TOTAL ÍTEM=**_____/2

LUGAR: Evocado sem pista ( )

Evocado com pista ( ) **TOTAL LUGAR=+**_____/2

TOTAL= _____

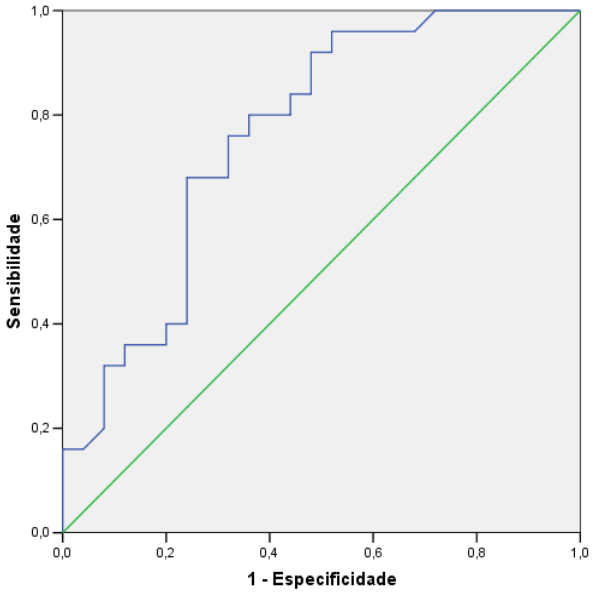
Pontuação:

- **Item:** lembrado sem pista (2 pontos); lembrado com pista (1 ponto); não lembra (zero ponto).
- **Lugar:** lembrado sem pista (2 pontos); lembrado com pista (1 ponto); não lembra (zero ponto).

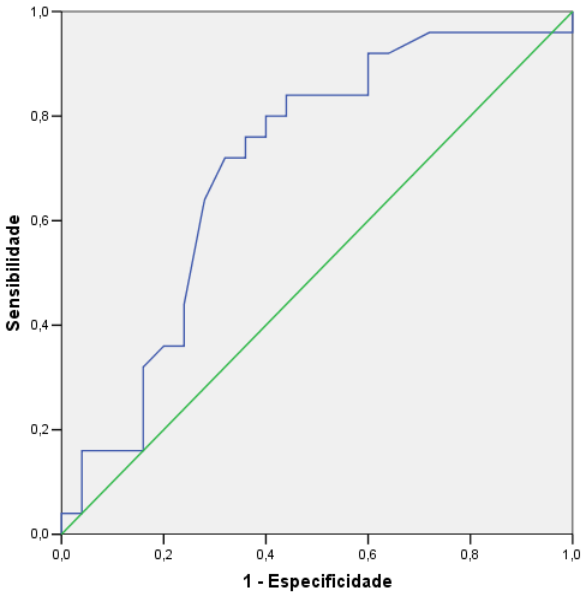
Curva ROC

1. CCL X CN

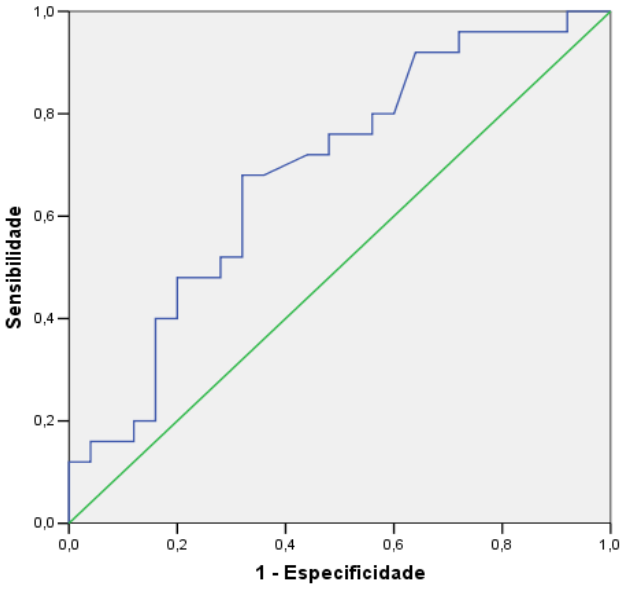
FA Frontal



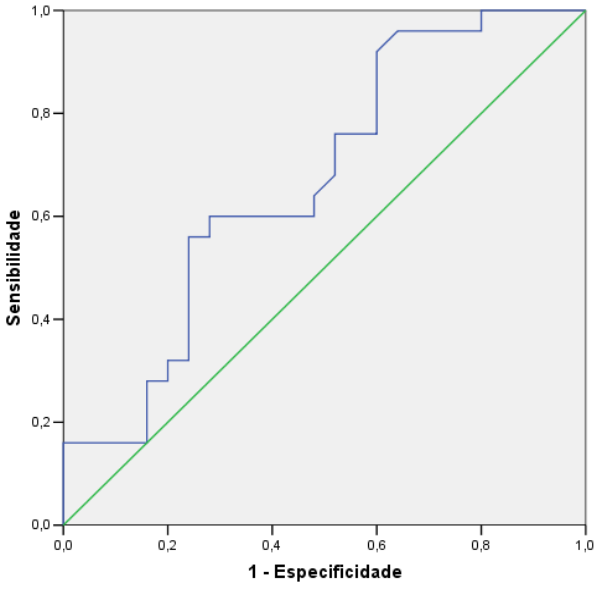
DRa Frontal



FA Occipital

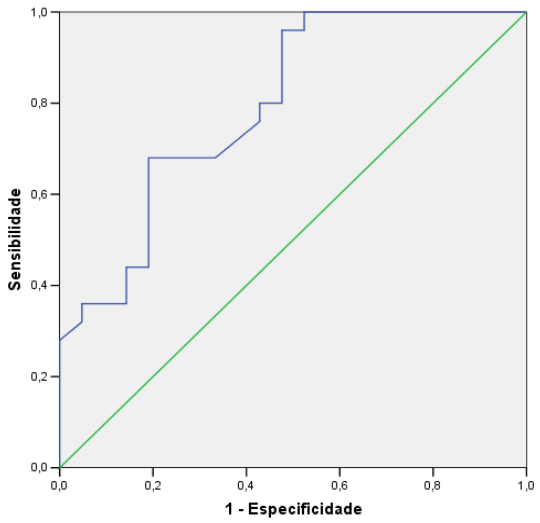


DAx Occipital

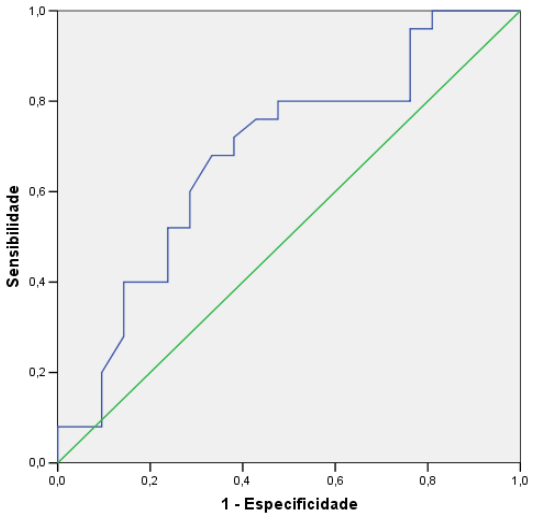


2. DA X CN

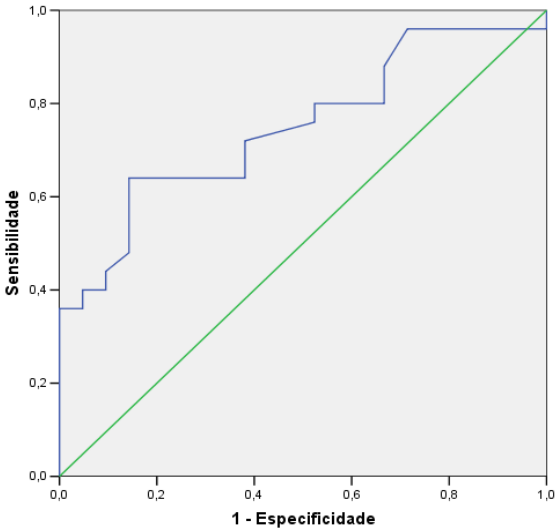
FA Frontal



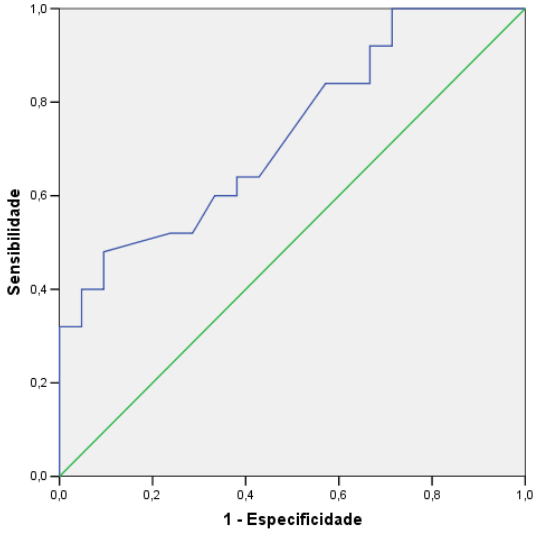
DA Frontal



FA Frontal



DA Parietal



FA Occipital

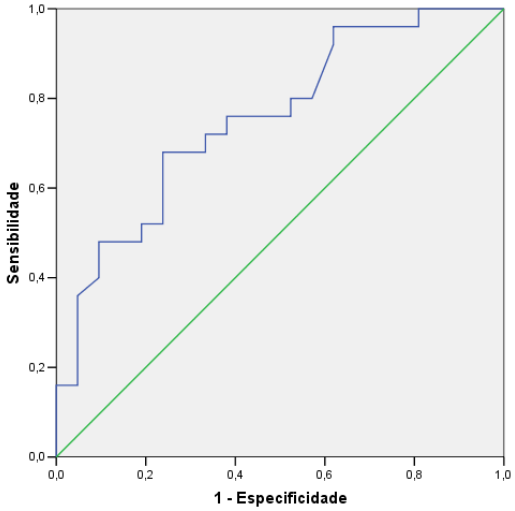


Tabela 9- Correlação entre as variáveis cognitivas e as variáveis de imagem por DTI para o grupo total CN.

GRUPO CN		FA Frontal	DAx Frontal	DRa Frontal	FA Temporal	DAx Temporal	DRa Temporal	FA Parietal	DAx Parietal	DRa Parietal	FA Occipital	DAx Occipital	DRa Occipital
MEEM	Coeficiente	.022	-.133	.239	.085	.114	-.177	.197	-.033	.120	.293	.050	-.041
	Valor-ρ	0.916	0.527	0.249	0.686	0.588	0.398	0.345	0.875	0.567	0.155	0.813	0.844
RAVLT-Σ A1-A5	Coeficiente	.054	-.078	.010	-.413	.127	-.378	-.211	.230	-.210	-.243	-.220	-.116
	Valor-ρ	0.798	0.712	0.964	0.040	0.544	0.062	0.312	0.268	0.313	0.241	0.291	0.580
RAVLT-A7	Coeficiente	.105	.025	-.033	-.451	-.019	-.159	-.134	.040	-.144	-.374	-.125	-.145
	Valor-ρ	0.618	0.907	0.875	0.024	0.929	0.447	0.524	0.849	0.491	0.066	0.551	0.491
RAVLT REC	Coeficiente	-.212	-.187	.132	-.704	.123	-.266	-.064	-.028	-.111	-.287	.021	-.305
	Valor-ρ	0.309	0.370	0.528	0.000	0.557	0.198	0.760	0.893	0.598	0.165	0.921	0.139
MP-Consulta	Coeficiente	-.139	.073	-.059	-.155	-.147	-.239	-.179	-.020	-.020	-.368	.150	-.043
	Valor-ρ	0.509	0.730	0.778	0.458	0.482	0.249	0.393	0.925	0.926	0.071	0.474	0.839
MP-Pertence	Coeficiente	-.124	-.020	.158	-.418	.085	-.196	-.025	.083	.038	-.640	.068	.172
	Valor-ρ	0.556	0.925	0.450	0.038	0.687	0.347	0.907	0.699	0.857	0.001	0.746	0.411
TDR	Coeficiente	.034	-.196	-.178	-.523	-.293	-.394	-.033	-.145	-.103	-.344	.170	-.217
	Valor-ρ	0.870	0.348	0.394	0.007	0.156	0.051	0.874	0.488	0.624	0.092	0.417	0.545
FV-Animais	Coeficiente	.129	-.040	-.074	-.203	-.287	**-.401**	-.199	-.008	.007	-.361	.019	-.123
	Valor-ρ	0.538	0.848	0.726	0.331	0.164	**0.047**	0.340	0.969	0.973	0.076	0.926	0.558
FV-FAZ	Coeficiente	.033	-.020	-.130	-.014	-.153	-.368	-.070	-.237	-.384	-.276	.048	-.238
	Valor-ρ	0.525	0.925	0.537	0.948	0.467	0.070	0.739	0.254	0.058	0.182	0.818	0.252
TNB	Coeficiente	.040	-.135	**-.409**	-.003	-.242	**-.467**	-.050	-.098	-.345	-.198	.217	-.078
	Valor-ρ	0.851	0.520	**0.043**	0.990	0.244	**0.019**	0.812	0.643	0.091	0.342	0.298	0.711

Nota: Correlação de Spearman: o ρ valor se refere à significância estatística e o valor e o coeficiente se refere à intensidade da correlação. FA= Anisotropia Fracionada; DAx= Difusão Axial; DRa= Difusão Radial; MEEM= Mini Exame do Estado Mental; RAVLT Σ A1-A5= *Rey auditory verbal learning test* - somatória dos escores recordação das tentativas de 1 a 5; RAVLT A7= *Rey auditory verbal learning test* – escore recordação após interferência; RAVLT Rec.: recordação tardia; MP-memória prospectiva; TDR- Teste do Desenho do Relógio; FV= fluência verbal; TNB- Teste Nomeação de Boston.

Tabela 10- Correlação entre as variáveis cognitivas e as variáveis de imagem por DTI para o grupo total CCL.

GRUPO CCL		FA Frontal	DAx Frontal	DRa Frontal	FA Temporal	DAx Temporal	DRa Temporal	FA Parietal	DAx Parietal	DRa Parietal	FA Occipital	DAx Occipital	DRa Occipital
MEEM	Coeficiente	.128	.016	-.020	.131	-.045	.069	.184	-.090	.148	**.508**	.079	.113
	Valor-ρ	0.543	0.941	0.924	0.534	0.832	0.743	0.379	0.670	0.481	**0.009**	0.706	0.591
RAVLT - Σ A1-A5	Coeficiente	-.118	.291	-.013	-.289	.156	-.101	-.026	.498	-.143	-.349	.048	-.078
	Valor-ρ	0.576	0.159	0.950	0.161	0.458	0.632	0.901	0.011	0.496	0.087	0.820	0.710
RAVLT – A7	Coeficiente	.087	.006	.021	-.298	.108	.111	.004	-.109	.115	-.091	.325	.341
	Valor-ρ	0.678	0.978	0.919	0.148	0.608	0.598	0.986	0.602	0.585	0.667	0.113	0.095
RAVLT REC	Coeficiente	.009	.247	.045	-.176	.303	.238	.159	-.234	-.079	.044	-.068	.188
	Valor-ρ	0.967	0.235	0.832	0.400	0.141	0.252	0.449	0.261	0.706	0.836	0.745	0.368
MP-Consulta	Coeficiente	-.150	.081	-.112	.119	.266	-.122	-.199	-.040	-.093	-.002	.044	.187
	Valor-ρ	0.475	0.701	0.594	0.570	0.199	0560	0.339	0.850	0.658	0.994	0.834	0.372
MP-Pertence	Coeficiente	.262	-.156	-.004	-.028	.156	-.028	.040	-.249	.073	.059	.083	.022
	Valor-ρ	0.206	0.465	0.983	0.893	0.456	0.893	0.848	0.229	0.730	0.781	0.695	0.561
TDR	Coeficiente	.147	-.139	-.164	.282	-.376	.248	.070	.121	-.086	.292	-.197	.014
	Valor-ρ	0.485	0.056	0.433	0.173	0.064	0.232	0.740	0.565	0.682	0.157	0.346	0.945
FV-Animais	Coeficiente	-.368	**.437**	-.173	-.023	**.594**	.188	-.045	-.119	.032	-.058	.119	-.010
	Valor-ρ	0.070	**0.029**	0.407	0.914	**0.002**	0.368	0.829	0.570	0.880	0.784	0.571	0.962
FV-FAZ	Coeficiente	-.087	.362	-.034	-.152	.339	.066	.357	-.151	-.186	-.148	-.057	-.006
	Valor-ρ	0.681	0.076	0.525	0.468	0.097	0.752	0.080	0.472	0.366	0.481	0.785	0.979
TNB	Coeficiente	.329	-.069	-.035	.093	.109	.326	**.580**	-.155	.270	.004	-.224	-.041
	Valor-ρ	0.109	0.745	0.519	0.658	0.605	0.112	**0.010**	0.460	0.193	0.984	0.282	0.847

Nota: Correlação de Spearman: o ρ valor se refere à significância estatística e o valor e o coeficiente se refere à intensidade da correlação. FA= Anisotropia Fracionada; DAx= Difusão Axial; DRa= Difusão Radial; MEEM= Mini Exame do Estado Mental; RAVLT Σ A1-A5= *Rey auditory verbal learning test* - somatória dos escores recordação das tentativas de 1 a 5; RAVLT A7= *Rey auditory verbal learning test* – escore recordação após interferência; RAVLT Rec.: recordação tardia; MP-memória prospectiva; TDR- Teste do Desenho do Relógio; FV= fluência verbal; TNB- Teste Nomeação de Boston.

Tabela 11- Correlação entre as variáveis cognitivas e as variáveis de imagem por DTI para o grupo total DA.

GRUPO DA		FA Frontal	DAx Frontal	DRa Frontal	FA Temporal	DAx Temporal	DRa Temporal	FA Parietal	DAx Parietal	DRa Parietal	FA Occipital	DAx Occipital	DRa Occipital
MEEM	Coeficiente	-.246	-.094	.359	-.212	.287	-216	-.198	.013	-.055	-.299	-.040	-.230
	Valor-ρ	0.282	0.686	0.110	0.355	0,208	0,347	0.389	0.955	0.184	0.187	0.865	0.316
RAVLT-Σ A1-A5	Coeficiente	-.456	-.626	-.239	-.175	.320	.045	-.282	-.158	-.228	-.073	-.307	-.414
	Valor-ρ	0.038	0.002	0.100	0.447	0.157	0.846	0.216	0.495	0.205	0.753	0.177	0.062
RAVLT-A7	Coeficiente	-.284	-.537	-.286	.076	**.456**	.052	**-.442**	.023	.106	.048	-.120	**-.532**
	Valor-ρ	0.212	0.012	0.208	0.743	**0.038**	0.824	**0.045**	0.920	0.647	0.837	0.603	**0.013**
RAVLT REC	Coeficiente	-.338	-.138	-.203	.196	**.447**	.054	-.315	.279	.336	.025	.101	-.258
	Valor-ρ	0.134	0.424	0.378	0.396	**0.042**	0.815	0.164	0.221	0.137	0.916	0.662	0.259
MP-Consulta	Coeficiente	-.271	-.422	-.185	-.257	.384	-.295	-.363	.097	-.018	-.206	-.162	-.307
	Valor-ρ	0.235	0.056	0.421	0.260	0.086	0.194	0.105	0.677	0.393	0.371	0.482	0.175
MP-Pertence	Coeficiente	-.452	-.276	-.393	-.153	.393	-.138	-.074	-.032	-.030	.088	.051	-.262
	Valor-ρ	0.04	0.225	0.078	0.507	0.078	0.551	0.750	0.891	0.898	0.705	0.826	0.252
TDR	Coeficiente	-.453	-.149	-.228	-.060	-.044	-.204	-.074	-.185	.053	.069	.297	-.288
	Valor-ρ	0.039	0.518	0.320	0.795	0.851	0.374	0.751	0.422	0.821	0.765	0.192	0.206
FV-Animais	Coeficiente	-.092	-.173	.060	-.038	-.026	.167	-.236	.324	-.040	-.359	.073	-.209
	Valor-ρ	0.690	0.452	0.795	0.869	0.586	0.470	0.303	0.152	0.862	0.109	0.753	0.364
FV-FAS	Coeficiente	-.010	.158	.283	-.207	.300	**-.524**	.027	.382	-.315	-.148	.268	-.102
	Valor-ρ	0.966	0.494	0.213	0.368	0.186	**0.015**	0.909	0.087	0.165	0.521	0.241	0.661
BOSTON	Coeficiente	-.354	-.332	-.216	-.021	.041	-.014	-.112	-.284	.061	.026	-.053	-.367
	Valor-ρ	0.115	0.141	0.347	0.928	0.860	0.952	0.628	0.375	0.792	0.912	0.820	0.101

Nota: Correlação de Spearman: o ρ valor se refere à significância estatística e o valor e o coeficiente se refere à intensidade da correlação. FA= Anisotropia Fracionada; DAx= Difusão Axial; DRa= Difusão Radial; MEEM= Mini Exame do Estado Mental; RAVLT Σ A1-A5= *Rey auditory verbal learning test* - somatória dos escores recordação das tentativas de 1 a 5; RAVLT A7= *Rey auditory verbal learning test* – escore recordação após interferência; RAVLT Rec.: recordação tardia; MP-memória prospectiva; TDR- Teste do Desenho do Relógio; FV= fluência verbal; TNB- Teste Nomeação de Boston.

Tabela 12- Correlação entre as variáveis cognitivas e as variáveis de imagem por DTI para o grupo total (CN +CCL+DA).

GRUPO TOTAL		FA Frontal	DAx Frontal	DRa Frontal	FA Temporal	DAx Temporal	DRa Temporal	FA Parietal	DAx Parietal	DRa Parietal	FA Occipital	DAx Occipital	DRa Occipital
MEEM	Coeficiente	0.166	0.122	0.300	0.96	**0.266**	-0.153	0.146	0.129	0.131	**0.312**	0.136	-0.040
	Valor-ρ	0.166	0.312	0.011	0.427	**0.025**	0.202	0.223	0.283	0.277	**0.008**	0.257	0.739
RAVLT-Σ A1-A5	Coeficiente	0.230	0.120	0.078	-0.028	**0.290**	-0.149	0.074	**0.350**	-0.045	0.106	-0.026	-0.105
	Valor-ρ	0.054	0.321	0.518	0.820	**0.014**	0.214	0.541	**0.003**	0.707	0.379	0.829	0.832
RAVLT-A7	Coeficiente	**0,342**	0.141	0.117	0.071	**0.273**	-0.034	0.134	0.211	0.801	0.184	0.037	-0.026
	Valor-ρ	**0.004**	0.242	0.333	0.557	**0.021**	0.779	0.266	0.078	0.501	0.124	0.757	0.832
RAVLT REC	Coeficiente	0.144	0.136	0.087	0.007	**0.381**	0.005	0.098	0.167	0.101	0.176	0.060	-0.051
	Valor-ρ	0.231	0.257	0.471	0.956	**0.001**	0.967	0.414	0.165	0.403	0.143	0.617	0.671
MP-Consulta	Coeficiente	0.045	0.082	0.012	0.005	0.231	-0.213	-0.053	0.120	0.036	-0.006	0.142	0.014
	Valor-ρ	0.709	0.497	0.919	0.967	0.052	0.074	0.660	0.320	0.764	0.962	0.238	0.908
MP-Pertence	Coeficiente	0.081	0.017	-0.045	-0.56	**0.325**	-0.149	0.090	0.070	0.107	0.057	0.174	-0.008
	Valor-ρ	0.503	0.890	0.707	0.640	**0.006**	0.214	0.453	0.562	0.375	0.639	0.148	0.947
TDR	Coeficiente	0.176	0.013	-0.044	0.068	-0.071	-0.036	0.140	0.114	-0.021	0.186	0.007	-0.118
	Valor-ρ	0.142	0.915	0.714	0.456	0.556	0.764	0.243	0.343	0.864	0.120	0.954	0.327
FV-Animais	Coeficiente	**0.241**	0.173	0.103	0.088	0.159	-0.031	0.047	0.202	0.039	0.026	0.021	-0.095
	Valor-ρ	**0.043**	0.149	0.392	0.465	0.186	0.801	0.696	0.091	0.747	0.829	0.865	0.432
FV-FAS	Coeficiente	0.178	**0.235**	0.106	0.020	0.227	**-0.246**	0.132	0.060	-0.212	-0.040	0.102	-0.087
	Valor-ρ	0.138	**0.049**	0.379	0.870	0.057	**0.039**	0,274	0.620	0.077	0.742	0.400	0.468
BTN	Coeficiente	0.176	-0.017	-0.068	0.122	0.145	-0.034	0.151	0.021	0.118	0.155	0.062	-0.138
	Valor-ρ	0.142	0.889	0.570	0.312	0.228	0.778	0.209	0.860	0.326	0.198	0.605	0.251

Nota: Correlação de Spearman: o ρ valor se refere à significância estatística e o valor e o coeficiente se refere à intensidade da correlação. FA= Anisotropia Fracionada; DAx= Difusão Axial; DRa= Difusão Radial; MEEM= Mini Exame do Estado Mental; RAVLT Σ A1-A5= *Rey auditory verbal learning test* - somatória dos escores recordação das tentativas de 1 a 5; RAVLT A7= *Rey auditory verbal learning test* – escore recordação após interferência; RAVLT Rec.: recordação tardia; MP-memória prospectiva; TDR- Teste do Desenho do Relógio; FV= fluência verbal; TNB- Teste Nomeação de Boston.