



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

TC e risco cognitivo

Uma prospeção no idoso do Vale do Tejo

Nuno Vasco Veloso Pereira da Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Jaime Cruz Maurício
Co-orientador: Prof^a. Doutora Maria Luíza Rosado

Covilhã, Maio de 2011

Trabalho de investigação apresentado à Universidade da Beira Interior para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Título: TC e risco cognitivo. Uma prospecção no idoso do Vale do Tejo

Autor: Nuno Vasco Veloso Pereira da Costa

a18842@fcsaude.ubi.pt

Agradecimentos

Uma tese de mestrado, apesar do processo solitário a que qualquer investigador está destinado, reúne contributos de várias pessoas.

Desde o início do mestrado, tive o privilégio de contar com a confiança e o apoio de inúmeras pessoas e instituições. Sem aqueles contributos, esta investigação não teria sido possível.

Ao Professor Doutor J. Cruz Maurício, orientador da dissertação, agradeço o apoio, a partilha do saber e as valiosas contribuições para o trabalho. Acima de tudo, obrigado por continuar a acompanhar-me nesta jornada e por estimular o meu interesse pelo conhecimento e pela imagiologia.

No 1º Congresso de Imagiologia em Tomar (Clínica Radiológica de Tomar - *EUROMEDIC*), pude participar com alguns resultados do meu estudo em conjunto com um grupo de médicos/investigadores da área da imagiologia, o que representou uma oportunidade ímpar de crescimento académico e maturidade pessoal. A todos, agradeço sinceramente as oportunidades concedidas.

Um agradecimento especial à co-orientadora, Professora Luíza Rosado, pela dedicação e disponibilidade na colaboração sempre que por mim foi solicitada. A sua larga experiência e profunda capacidade de análise da vivência e da convivência hospitalares foram particularmente úteis nas clínicas.

Estou muito grato aos meus familiares pelo incentivo recebido ao longo destes anos. Ao meu Irmão Jorge, aos meus Pais, Vasco e Carolina, obrigado pelo amor, alegria e atenção sem reservas...

À Sandra agradeço o sorriso intemporal que nela sempre floresceu.

Uma palavra simples de agradecimento ao Doutor Alexandre Correia Leal, Director Clínico do *Centro de Radiologia de Tomar*, pela cedência dos exames e pela afectuosa recepção. Por seu intermédio agradeço ao *Euromedic Portugal*.

Por fim, o meu profundo e sentido agradecimento a todas as pessoas que contribuíram para a concretização desta dissertação, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

Resumo

Introdução: as doenças neurodegenerativas são um importante problema de saúde pública nos países desenvolvidos e a sua prevalência está em constante crescimento, acompanhando a longevidade cada vez maior da população. Actualmente, não existe um marcador definitivo de diagnóstico. A adopção de biomarcadores neurorradiológicos (TC) para a identificação precoce do DCL e da DA assume cada vez mais uma posição de destaque.

Objectivo: experimentar a TC como potencial exame epidemiológico para aplicação complementar da clínica na relação “vascular-cognitiva” do idoso.

Métodos: neste estudo retrospectivo procedeu-se à recolha (durante o ano de 2009) de 77 TC-CE escolhidas de forma randomizada, sendo 63,6% de indivíduos do sexo feminino e 36,4% do sexo masculino (região Médio Tejo). Constituíram-se 3 grupos de acordo com a informação clínica providenciada na requisição do exame: grupo I (informação inespecífica, sem factores de risco cérebro-vascular), grupo II (risco vascular sem referência a alteração cognitiva) e grupo III (referência a possível declínio cognitivo). As variáveis avaliadas e correlacionadas foram: a informação clínica, a idade, as lacunas, o ângulo do corpo caloso (ACC), o hipocampo, o parahipocampo, a cisura coroideia, o corno temporal e a hipodensidade justafrontal. Procuramos obter relação significativamente estatística ($p < 0,05$) através da análise intergrupar e relacionando cada variável com a informação clínica e consequente grupo. Utilizaram-se vários testes estatísticos (teste exacto de Fisher, teste K-S, χ^2 de pearson, ETA, Ró de Spearman) e efectuou-se análise descritiva inicial e análise discriminante final.

Resultados: as variáveis que apresentaram relação com a informação clínica foram: a idade (excepto na diferenciação entre o grupo II e III), as lacunas ($p=0,001$), a espessura do hipocampo (excepto na distinção entre o grupo II e III), a espessura das hipodensidades frontais ($p=0,01$). Houve diferenças na significância estatística entre o lado esquerdo e direito de algumas estruturas medidas: a largura do corno temporal esquerdo ($p=0,003$) e direito ($p=0,276$). Sem relação com a informação clínica: o ACC ($p=0,307$), o giro uncal do parahipocampo esquerdo ($p=0,362$) e direito ($p=0,053$); a altura da cisura coroideia esquerda ($p=0,201$) e direita ($p=0,597$).

Conclusão: são argumentos de analogia clínica a espessura do hipocampo inferior a 3,2 mm (marcador de eleição) e ao qual deve associar-se outros marcadores (*companheiros*): as lacunas, a espessura das hipodensidades frontais justaventriculares e, de forma integrada/associada, o ACC e a largura dos cornos temporais.

Palavras-chave

Risco cognitivo, hipocampo, TC 3D, leucoaraiosis, medidas lineares

Abstract

Introduction: neurodegenerative diseases are a major public health problem in developed countries and its prevalence is growing steadily following the increasing longevity of the population. Currently, there is none definitive diagnostic marker. The adoption of neuroradiological biomarkers (computed tomography - CT) for early identification of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer disease (AD) is increasingly assuming a position of excellence.

Objective: to experience the CT as a potential epidemiological survey and to complement the clinical symptoms in the elderly.

Methods: this retrospective study was carried with the randomly collection of 77 cranial CT (during the year of 2009) being 63,6% females and 36,4 males (Middle Tagus region). We have formed three groups according to the clinical information provided in the request of the examination: group I (non-specific information without cerebrovascular risk factors), group II (without reference of cognitive-vascular impairment) and group III (reference to possible cognitive decline). The analysed variables were: clinical information, age, lacunar infarcts, angle of the corpus callosum (ACC), hippocampus, parahippocampus, choroidal scission, temporal horn and justafrontal hypodensity. We seek to obtain statistically significant relationship ($p < 0,05$) by intergroup analysis and correlating each variable with the clinical information and his group. We used various statistical tests (Fisher's exact test, K-S test, pearson χ^2 , ETA, spearman rho) as well as descriptive and discriminant analysis.

Results: the variables correlated with the clinical information are: the age (except in the differentiation between the group II and the group III), the lacunar infarcts ($p=0,001$), the thickness of the hippocampus (except in the distinction between the group II and the group III), thickness of the frontal hipodensity ($p=0,01$). There were also differences in statistical significance between the left and the right structures of the width of the left temporal horn ($p=0,003$) and the right ($p=0,276$). No relation to clinical information: the ACC ($p=0,307$), uncus gyrus of the left parahippocampus ($p=0,362$) and of the right ($p=0,053$), the thickness of the left choroidal scission ($p=0,201$) and of the right ($p=0,597$).

Conclusion: the measures of clinical analogy are the hippocampus thickness under 3,2 millimeters (marker of choice) to whom other markers could be associate: the lacunar infarcts, the thickness of the frontal hipodensity and, in a integrated/associated manner, the ACC and the width of the temporal horns.

Keywords

Cognitive risk, hippocampus, 3D CT, leucoaraiosis, linear measures

Índice

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	v
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE ACRÓNIMOS	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Efeitos cognitivos do envelhecimento	4
2.2 Definição de demência	5
2.3 Diagnóstico clínico da DA	7
2.3.1 Factores de risco para a DA	8
2.3.2 Biomarcadores possíveis para a DA	8
2.3.2.1 Biomarcadores Imagiológicos	9
3. OBJECTIVOS DA INVESTIGAÇÃO	11
4. MÉTODOS	13
4.1 Desenho do estudo	13
4.2 Amostra estudada	13
4.3 Técnicas de medição	13
4.4 Análise estatística	14
5. RESULTADOS	17
5.1 Caracterização genérica da amostra	17
5.2 Correlacionar a informação clínica com a idade	18
5.3 Correlacionar a informação clínica com as lacunas em graus	21
5.4 Correlacionar a informação clínica com o ACC	23
5.5 Correlacionar a informação clínica com a espessura do hipocampo	28
5.6 Correlacionar a informação clínica com o giro uncal do parahipocampo	36
5.7 Correlacionar a informação clínica com a altura da cisura coroideia	40
5.8 Correlacionar a informação clínica com a largura do corno temporal	44
5.9 Correlacionar a informação clínica com a espessura das hipodensidades justafrontais “em coifa”	49
5.10 Análise discriminante	52
6. DISCUSSÃO	59
6.1 Discussão das variáveis em estudo	59
6.2 Limitações do estudo	61
7. CONCLUSÕES	63
8. BIBLIOGRAFIA	65

Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição da amostra por sexos	17
Figura 2 - Frequência da idade dos indivíduos da amostra	17
Figura 3 - Distribuição dos indivíduos da amostra pelos três grupos de informação clínica... 18	
Figura 4 - Distribuição, por graus, das lacunas na amostra (Fazecas modificado)	21
Figura 5 - Diagrama de extremos e quartis da variável <i>ângulo caloso</i>	24
Figura 6 - Histograma com curva normal da variável <i>ângulo caloso</i>	25
Figura 7 - ACC segundo o teor da informação clínica	27
Figura 8 - Relação entre rácio bico/esplénio nos três grupos	27
Figura 9 - Comparação entre a espessura do hipocampo esquerdo e do hipocampo direito segundo a informação clínica.....	29
Figura 10 - Comparação entre a espessura média do hipocampo segundo o teor da informação clínica	32
Figura 11 - Comparação entre as médias do giro uncal dos parahipocampus esquerdo e direito e a informação clínica	37
Figura 12 - Comparação entre as médias das alturas das cisuras coroideia esquerda e direita e a informação clínica.....	41
Figura 13 - Comparação entre as médias das larguras dos cornos temporais esquerdo e direito e a informação clínica	45
Figura 14 - Comparação entre as médias das espessuras das hipodensidades justafrontais “em coifa” e a Informação clínica	50

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da DA	7
Tabela 2 - Descrição estatística da variável <i>idade</i>	17
Tabela 3 - Idade dos doentes de acordo com a informação clínica	18
Tabela 4 - Teste de normalidade de K-S	18
Tabela 5 - Teste t-student para os grupos I e II (variável <i>idade</i>)	19
Tabela 6 - Teste t-student para grupos I e III (variável <i>idade</i>)	19
Tabela 7 - Teste t-student para grupos II e III (variável <i>idade</i>)	19
Tabela 8 - Tabela de contingência relacionando a idade com a informação clínica	20
Tabela 9 - Testes do qui-quadrado (variável <i>idade</i>)	20
Tabela 10 - Coeficiente de correlação de Spearman (variável <i>idade</i>)	21
Tabela 11 - Descrição estatística da variável <i>lacunas</i>	22
Tabela 12 - Correlação entre a informação clínica e as lacunas	22
Tabela 13 - Testes do qui-quadrado para a variável <i>lacunas</i>	23
Tabela 14 - Coeficiente de correlação de Spearman para as variáveis <i>informação clínica</i> e <i>lacunas</i>	23
Tabela 15 - Descrição estatística da variável <i>ACC</i>	23
Tabela 16 - Valor superior e inferior do ângulo caloso com IC 95%	24
Tabela 17 - Teste de normalidade K-S (variável <i>ângulo caloso</i>)	25
Tabela 18 - Correlação classes de ângulo caloso e informação clínica	26
Tabela 19 - Testes do qui-quadrado (variável <i>ângulo caloso</i>)	26
Tabela 20 - Descrição estatística da variável altura do hipocampo esquerdo e direito	28
Tabela 21 - Médias das espessuras dos hipocampos por grupos de informação clínica com um intervalo de confiança de 95%	29
Tabela 22 - Comparação das espessuras dos hipocampos entre os grupos I, II e III	30
Tabela 23 - Teste de normalidade K-S (variável <i>espessura hipocampos</i>)	30
Tabela 24 - Teste t-student para grupos I e II (variável <i>espessura hipocampos</i>)	31
Tabela 25 - Teste t-student para grupos I e III (variável <i>espessura hipocampos</i>)	31
Tabela 26 - Teste t-student para grupos II e III (variável <i>espessura hipocampos</i>)	31
Tabela 27 - Tabela resumo (variável <i>espessura hipocampos</i>)	32
Tabela 28 - Tabela resumo sem diferenciação de lado esquerdo e direito (variável <i>espessura hipocampos</i>)	32
Tabela 29 - Teste ETA (variável <i>espessura hipocampos</i>)	33
Tabela 30 - Tabela de contingência relacionando as classes da altura do hipocampo esquerdo e a informação clínica	33
Tabela 31 - Teste exacto de Fisher (variável <i>espessura hipocampos</i>)	34
Tabela 32 - Correlação de Spearman (variável <i>espessura hipocampos</i>)	34

Tabela 33 - Tabela de contingência relacionando as classes da espessura do hipocampo direito e a informação clínica	34
Tabela 34 - Teste exacto de Fisher (variável <i>espessura hipocampus</i>).....	35
Tabela 35 - Coeficiente de correlação Ró de Spearman (variável <i>espessura hipocampus</i>)....	35
Tabela 36 - Teste ETA (variável <i>espessura hipocampus</i>)	35
Tabela 37 - Descrição estatística da variável <i>parahipocampus</i>	36
Tabela 38 - Intervalos de confiança para o giro uncal dos parahipocampus	36
Tabela 39 - Teste de normalidade de K-S (variável <i>parahipocampo</i>)	38
Tabela 40 - Tabela de contingência relacionando as classes do giro uncal do parahipocampo esquerdo e a informação clínica	38
Tabela 41 - Teste exacto de Fisher para a associação entre giro uncal do parahipocampo esquerdo e informação clínica	39
Tabela 42 - Coeficiente de correlação Ró de Spearman	39
Tabela 43 - Tabela de contingência relacionando as classes do giro uncal do parahipocampo direito e a informação clínica	39
Tabela 44 - Teste Exacto de Fisher (variável <i>parahipocampo</i>)	40
Tabela 45 - Descrição estatística da altura da cisura coroideia	40
Tabela 46 - IC para a altura da cisura coroideia esquerda e direita.....	42
Tabela 47 - Teste de normalidade K-S (variável <i>altura da cisura coroideia</i>)	42
Tabela 48 - Tabela de contingência relacionando as classes da variável altura da cisura coroideia esquerda com a informação clínica	43
Tabela 49 - Teste exacto de Fisher (variável <i>altura da cisura coroideia</i>)	43
Tabela 50 - Tabela de contingência relacionando as classes da variável altura da cisura coroideia direita com a informação clínica	43
Tabela 51 - Teste exacto de Fisher (variável <i>altura da cisura coroideia</i>)	44
Tabela 52 - Descrição estatística da variável cornos temporais.....	44
Tabela 53 - IC para a largura do corno esquerdo e direito	46
Tabela 54 - Tabela de contingência da largura do corno esquerdo.....	46
Tabela 55 - Teste exacto de Fisher (variável <i>cornos temporais</i>).....	47
Tabela 56 - Coeficiente de correlação de Spearman (variável <i>cornos temporais</i>).....	47
Tabela 57 - Tabela de contingência da largura do corno direito.....	48
Tabela 58 - Teste exacto de Fisher (variável <i>cornos temporais</i>).....	48
Tabela 59 - Coeficiente de Correlação de Spearman (variável <i>cornos temporais</i>)	49
Tabela 60 - Descrição estatística da variável <i>hipodensidades justafrontais</i>	49
Tabela 61 - IC para a espessura das hipodensidades frontais “em coifa”	50
Tabela 62 - Teste de normalidade K-S (variável <i>hipodensidades justafrontais</i>)	50
Tabela 63 - Correlação da espessura da coifa frontal hipodensa e a informação clínica	51
Tabela 64 - Teste exacto de Fisher (variável <i>hipodensidades justafrontais</i>)	51
Tabela 65 - Correlação de Spearman (variável <i>hipodensidades justafrontais</i>).....	51
Tabela 66 - Médias e DP das variáveis dependentes do estudo.....	52

Tabela 67 - Log Determinants	53
Tabela 68 - Teste Box's M.....	53
Tabela 69 - ANOVA univariada.....	54
Tabela 70 - Pooled Within-Groups Matrices	56
Tabela 71 - Matriz da Estrutura	57
Tabela 72 - Valores próprios (<i>eigenvalues</i>)	57
Tabela 73 - Wilks' Lambda.....	58

Lista de Acrónimos

AAC	angiopatia amilóide cerebral
ACC	ângulo do corpo caloso (angle of the corpus callosum)
AD	alzheimer disease
AIT	acidente isquémico transitório
ApoE	apolipoproteína E
APP	proteína precursora da amiloide
AVC	acidente vascular cerebral
AVD	actividades da vida diária
AB	beta-amilóide
AB-42	forma de AB com 42 aminoácidos
CT	computed tomography
DA	doença de alzheimer
DCL	défice cognitivo leve
DP	desvio padrão
DSM-IV	diagnostic and statistical manual 4th edition
EEG	electroencefalograma
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
HU	unidades de Hounsfield
IC	intervalo de confiança
K-S	Kolmogorov-Smirnov
LCR	liquido cefalo-raquidiano
LTM	lobo temporal medial
MB	matéria branca
MCI	mild cognitive impairment
NIH	national institutes of health

NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders
PET	tomografia de emissão de positrões
PIB	pittsburgh compound B
PSEN	presenilina
pTau	tau hiperfosforilada
RM	ressonância magnética
SNS	sistema nacional de saúde
SPECT	tomografia por emissão de fotão único
SPSS	software statistical package for social sciences
TC	tomografia computadorizada
TC-CE	tomografia computadorizada crânio-encefálica
TNF	tranças neurofibrilares
tTau	tau total

1. Introdução

As doenças neurodegenerativas são um importante problema de saúde pública nos países desenvolvidos e a sua prevalência está em constante crescimento, acompanhando a longevidade cada vez maior da população.

Mais de 35 milhões de pessoas em todo o mundo têm demência, com uma sobrevida entre 3 a 9 anos após o diagnóstico. O principal factor de risco é a idade. Após os 65 anos, a incidência duplica a cada 5 anos uma vez feito o diagnóstico (*Henry W. Querfurth et al., 2010*). A demência tem efeitos graves sobre a vida dos doentes (por exemplo: a perda progressiva da autonomia e da capacidade para as actividades diárias, profissionais e sociais - *Rosenstein et al., 1998*) e sobre a vida dos cuidadores. Para além do sofrimento humano, impõe enormes gastos para a sociedade, tendo também um peso considerável sobre o SNS. Demonstrou-se que doentes com demência requerem mais tempo de internamento (*ERKINJUNTTI et al., 1986*), exigem mais tempo de cuidados médicos (*Nordberg et al., 2007*) e os custos dos tratamentos das suas doenças comórbidas/concomitantes são mais elevados do que nos controlos com a mesma condição (*Hill et al., 2002*). As principais causas de demência são a doença de Alzheimer (DA), a demência vascular, a demência frontotemporal e demência com corpos de Lewy. O tipo mais comum de demência é a DA, constituindo mais de metade dos casos (50-56% - *Henry W. Querfurth et al., 2010*). O tratamento sintomático alivia os sintomas e, se utilizado precocemente, parece reduzir os custos socioeconómicos (*Fillit et al., 2002*). As pesquisas futuras passam pelos tratamentos modificadores da doença tornando o diagnóstico precoce da DA ainda mais crucial.

Actualmente, o diagnóstico da DA baseia-se em critérios clínicos, sem qualquer biomarcador definitivo. A acuidade total desta forma de diagnóstico é de 81-88% (*Tierney et al., 1988*). No entanto, os conceitos recentes sobre a cascata patológica da DA sugerem que as primeiras alterações neuropatológicas podem aparecer anos (até mesmo décadas) antes da manifestação da DA clinicamente evidente (*Selkoe, 2001*). Desta forma, quando os critérios diagnósticos (clínicos) são “preenchidos”, as alterações neuropatológicas já são abundantes deixando pouco espaço para intervenções terapêuticas. Assim, o interesse substancial da investigação centra-se na avaliação e acompanhamento de indivíduos com leve diminuição da memória, sem cumprirem os critérios de DA, a fim de encontrarmos biomarcadores que possam predizer uma possível (espectável) progressão para a demência. Assim, identificar-se-á o grupo adequado para o tratamento. Este campo da investigação científica tem desenvolvido o conceito de défice cognitivo leve (DCL) (*Petersen et al., 1995*) para descrever os indivíduos que possivelmente apresentam os pródromos da demência. Este estado de transição entre o envelhecimento normal e a demência recebeu também outras designações como demência incipiente ou défice isolado da memória (*Flicker et al., 1991; Tierney et al., 1996; Minoshima et al., 1997*). A taxa de conversão anual do DCL a demência varia entre 6 a 25% (*Petersen et al., 2001; Dawe et al., 1992*), o que é claramente superior à taxa de

conversão em indivíduos cognitivamente saudáveis com as mesmas idades. Os critérios para o DCL têm variado ligeiramente ao longo dos anos mas, geralmente, o termo refere-se a indivíduos com défice de memória (ou de outra função cognitiva) e actividades da vida diária preservadas, não satisfazendo os critérios para demência. Pesquisas no campo do DCL indicam, no entanto, que os indivíduos que preenchem os seus critérios compõem um grupo bastante heterogéneo, com diversas etiologias. Para além disso, alguns estudos de base populacional evidenciam que uma parte destes indivíduos volta ao seu estado normal (*Larrieu et al., 2002*).

Como o conhecimento sobre a base biológica da demência aumentou desde que os critérios diagnósticos foram desenvolvidos, uma recente proposta de novos critérios de pesquisa para o diagnóstico da DA sugere a utilização de alguns biomarcadores como recurso de apoio no diagnóstico (*Dubois et al., 2007*). Esses recursos incluem a possível avaliação genética desta doença autossómica dominante juntamente com recurso a marcadores neurorradiológicos e do líquido cefalorraquidiano (LCR). Pesquisas recentes sugerem que os marcadores neurorradiológicos podem melhorar a detecção dos indivíduos com DCL (*de Leon et al., 2006*). Muitos estudos (*Seab et al., 1988; Kesslak et al., 1991; Jack et al., 1992; Jobst et al., 1992; Scheltens et al., 1992; De Leon et al., 1993; Killiany et al., 1993; Erkinjuntti et al., 1993; Cuénod et al., 1993; Ikeda et al., 1994; Jack et al., 1999; Killiany et al., 2002*) demonstram a enorme utilidade das medições da atrofia regional das estruturas do lobo temporal medial (hipocampo, formação hipocampal, estruturas perihipocâmpicas) na distinção dos doentes com DA dos controlos saudáveis. As medições lineares da atrofia do lobo temporal medial (LTM) são objectivas e simples, pelo que podem realizar-se na rotina clínica diária. A sensibilidade destas medições é muito satisfatória (*Frisoni et al., 1994 e 1996*). Os estudos por tomografia de emissão de positrões (PET) têm relatado zonas de hipometabolismo no LTM (*De Santi et al., 2001*) e córtex rectoesplénica (*Nestor et al., 2003*) no DCL. O potencial diagnóstico das alterações nos marcadores do LCR também foi estendido para o DCL (*Hansson et al., 2006*). A obtenção de exames imagiológicos cerebrais já faz parte da rotina de qualquer médico no diagnóstico da demência para excluir outras etiologias de demência como os tumores ou a hidrocefalia normobárica. Desta forma, a adopção de biomarcadores neurorradiológicos (TC e RM) para a identificação precoce da DCL e da DA assume cada vez mais uma posição de destaque.

Hachinski introduziu o termo *leucoaraiosis* para designar as hipodensidades periventriculares e subcorticais na TC (*Hachinski et al., 1987*). A *leucoaraiosis* encontra-se presente em, pelo menos, 7,5% dos doentes com Alzheimer (*Scheltens et al., 1995*). Scheltens constatou que os doentes com DA de início pré-senil tinham alterações mais severas a nível periventricular, na substância branca e gânglios da base. Este autor sugeriu, ainda, que a presença e a localização de *leucoaraiosis* podem explicar algumas variações na apresentação clínica (por exemplo: linguagem, sinais extrapiramidais, alterações do humor). Fazekas constatou que aproximadamente 60% dos doentes com Alzheimer apresentavam alterações da substância branca periventriculares que foram distintas dos indivíduos do grupo de controlo

(Fazekas et al., 1987). Marder (Marder et al., 1995) verificou que 45% dos doentes com Alzheimer apresentam *leucoaraiosis*, mas a presença desta variável não foi individualmente suficiente para distinguir as diferenças de gravidade clínica da DA. Diaz (Diaz et al., 1991) demonstrou que os doentes com *leucoaraiosis* manifestam declínio cognitivo mais grave do que os doentes nos quais a *leucoaraiosis* está ausente.

De acordo com a Associação Europeia de Alzheimer (<http://www.alzheimer-europe.org>) o número de cidadãos europeus com demência situa-se em 7,3 milhões. Para Portugal, este número é estimado em mais de 90 000 doentes num total de 153 000 doentes com demência. Face ao envelhecimento da população nos estados-membros da União Europeia, os especialistas prevêem uma duplicação destes valores em 2040 na Europa Ocidental, podendo mesmo triplicar na Europa de Leste. Todos os anos, 1,4 milhões de cidadãos europeus desenvolvem demência, o que significa que a cada 24 segundos um novo caso é diagnosticado (*Projecto European Collaboration on Dementia - Eurocode - conduzido pela Alzheimer Europe e financiado pela Comissão Europeia*). É uma crise global há muito anunciada e com perspectivas de que piore. De acordo com Dr Rafael Blesa (Revista de Neurologia 2006;42:25-33), Director do Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Creu e Sant Pau de Barcelona, a incidência mundial da DA, na população com menos de 65 anos, é de 0,5 novos casos por 100,000 pessoas por ano. Este número cresce exponencialmente com a idade, a uma média de 6 (4 em Rochester e 12 na população negra de Nova York). Tendo em conta o envelhecimento progressivo da população, estima-se que estes números dupliquem a cada década, atingindo 40 milhões de afectados em 2020 e 80 milhões em 2040, principalmente à custa dos países em desenvolvimento.

Neste contexto, e como actualmente não existe um marcador definitivo de diagnóstico, e os exames de neuroimagem, TC e RMN, são instrumentos cada vez mais utilizados na avaliação dos doentes, desenhou-se este estudo, cujo objectivo é experimentar a TC como potencial exame epidemiológico, para aplicação complementar da clínica na relação “vascular-cognitiva” do idoso.

2. Revisão da literatura

2.1. Efeitos cognitivos do envelhecimento

O envelhecimento normal/saudável pode implicar uma deterioração cognitiva progressiva associada à idade em que as dificuldades mais comuns afectam a memória, a capacidade de aprendizagem, o processamento de informação e o rendimento generalizado (*Petersen et al., 1999*). Os processos cognitivos que permanecem relativamente estáveis incluem a memória de curto prazo, a memória autobiográfica, o conhecimento semântico e o processamento emocional (*Hedden e Gabrieli, 2004*). Um outro estudo longitudinal (*Park et al., 2002*) concluiu, no entanto, que existe um declínio regular na velocidade de processamento das tarefas mais intensas (ex: memória de trabalho e memória de longo prazo) que tem início aproximadamente aos 20 anos de idade e que continua em queda linear por todo o ciclo de vida. As funções da memória que permanecem relativamente estáveis com a idade são a memória semântica e processual (*Heather S Anderson, 2010*). As que diminuem são a memória do trabalho, a episódica, a prospectiva e a rapidez de processamento. O declínio cognitivo dependente da idade é heterogéneo. Esta heterogeneidade foi demonstrada/sugerida num estudo onde 120 indivíduos saudáveis com idades compreendidas entre 55-85 anos foram divididos em cinco grupos distintos de acordo com o seu desempenho neuropsicológico (*Ylikoski et al., 1999*). Estes cinco grupos variaram de um envelhecimento bem-sucedido com performance normal ou média até indivíduos em risco de demência. Em outros estudos, o declínio cognitivo relacionado com a idade é representado como uma curva em que o declive é mais acentuado nas idades mais avançadas e quando avaliado o tempo de evolução com a taxa de mortalidade verificou-se que o aumento do declínio cognitivo começa 3-6 anos antes da morte (*Hedden e Gabrieli, 2004*). Este fenómeno parece reflectir a evolução dos processos patológicos, ao passo que os processos normais de envelhecimento parecem manifestar-se de forma linear. Assim, a diferenciação dos efeitos causados pelo envelhecimento normal dos efeitos causados por processos patológicos pode ser difícil, especialmente em idades mais avançadas, uma vez que o risco de patologia cerebral aumenta, e os próprios estudos com indivíduos aparentemente normais podem, de facto, incluir pessoas com neuropatologia prodrómica. No que concerne à DA, a idade é o factor de risco mais importante (*Adak et al., 2004; Álvarez et al., 2007*). Depois dos 65 anos, o risco de DA duplica a cada 5 anos. Aos 85 anos, a incidência anual é 20 vezes superior em relação aos 65 anos (*Drachman, 2006a*). Estima-se que 20% das pessoas com mais de 85 anos tenham demência e que cerca de 50% tenham algum *défice* cognitivo (*Drachman, 2006a*).

O declínio cognitivo ligado à idade parece ser causado por alterações no sistema frontoestriatal ou no LTM, locais onde se dão as primeiras alterações na demência (*Hedden e Gabrieli, 2004*). As alterações frontais ocorrem no envelhecimento considerado normal e incluem diminuição da dopamina, noradrenalina e serotonina, bem como diminuição do volume frontal e perda de integridade da matéria branca (MB) frontal (*Hedden e Gabrieli,*

2004). Resultados de um outro estudo verificaram a existência de *polio-araisosis* após os 60 anos (declínio progressivo na densidade da substância cinzenta cortical) bem como hipoperfusão regional em idosos (John Stirling Meyer *et al.*, 1993). As alterações da MB foram associadas a factores de risco vascular (Yoshita *et al.*, 2006) e deterioração da cognição (Breteler *et al.*, 1994; Inzitari *et al.*, 2007; Verdelho *et al.*, 2007; Ylikoski *et al.*, 1993; Ylikoski *et al.*, 2000b; van der Flier *et al.*, 2005). Embora o volume das estruturas do LTM como o hipocampo e o córtex entorrinal também possa diminuir, até certo ponto, durante o envelhecimento normal, a diferença entre o envelhecimento e a DA é que a perda neuronal observada no envelhecimento (no LTM) não é tão grave como na DA (Drachman *et al.*, 2006b). Alterações de pequeno volume parecem não estar relacionadas com a função cognitiva de acordo com um estudo finlandês (Ylikoski *et al.*, 2000a), embora alguns investigadores relatem que o volume do hipocampo está relacionado com o desempenho da memória (De Leon *et al.*, 1997b; Hedden e Gabrieli, 2004).

2.2. Definição de demência

A palavra demência deriva do termo latim "*de mens*", ou seja, "*sem mente*". Em vez de ser uma entidade patológica única, a demência é um conceito que se refere à alteração mental grave o suficiente para comprometer as actividades da vida diária do doente. Assim, o défice cognitivo deve ser maior do que se poderia esperar de um envelhecimento normal. A etiologia da demência pode ser diversa, originando-se de qualquer lesão ou doença cerebrais. Existem diferentes conjuntos de critérios para a demência, mas talvez a definição mais utilizada seja a apresentada pela *American Psychiatric Association* no DSM-IV-TR. Estes critérios exigem o desenvolvimento de múltiplos défices cognitivos manifestados por diminuição da memória (diminuição da capacidade para aprender nova informação ou recordar informação previamente aprendida) e pelo menos uma das seguintes perturbações cognitivas: afasia, apraxia, agnosia ou défice da capacidade de execução (isto é, planeamento, organização, sequenciamento e abstracção). O comprometimento cognitivo deve perturbar o funcionamento ocupacional ou social e representa um declínio significativo em relação a um nível prévio de funcionamento. A evolução caracteriza-se pelo início gradual e declínio cognitivo continuado. Se o comprometimento cognitivo apenas se apresenta durante a evolução de um *delirium*, então o diagnóstico de demência não deve ser definido. No entanto, tanto a demência como o *delirium* podem ser diagnosticados em simultâneo caso os critérios de demência sejam cumpridos quando o sujeito não se encontra em *delirium*.

Outro conjunto de critérios para o diagnóstico da DA são os critérios do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders* (NINCDS-ADRDA) (Mckhann G *et al.*, 1984). Contrariamente ao DSM-IV-TR, o NINCDS-ADRDA em relação à DA provável não requer interferência social ou ocupacional mas comporta a especificação de que o início da DA é insidioso e de que devem ser excluídas outras doenças cerebrais ou sistémicas que causem défices cognitivos e progressivos da memória. Quer este conjunto de critérios quer o DSM-IV-TR, apresentam um processo diagnóstico em duas etapas:

a identificação inicial de uma síndrome demencial e em seguida a aplicação de critérios baseados nas características clínicas do fenótipo da DA. O diagnóstico é, portanto, probabilístico e o diagnóstico definitivo apenas se obtém após confirmação histopatológica.

I - Diagnóstico de DA provável (é necessária a presença de todos estes critérios)

- (a) presença de síndrome demencial;
- (b) défice em duas ou mais áreas cognitivas;
- (c) agravamento progressivo da memória e de outra função cognitiva;
- (d) ausência de doenças sistémicas que possam causar a síndrome;
- (e) início entre os 40-90 anos de idade.

II - Critérios que sustentam a DA provável (estes critérios reforçam o diagnóstico pois são mais frequentes; a sua ausência não exclui o diagnóstico):

- (a) afasia, apraxia, agnosia progressivas (incluindo disfunção viso-espacial);
- (b) actividades de vida diária (AVDs) comprometidas e alteração comportamental;
- (c) história familiar positiva;
- (d) achados inespecíficos (ou exames normais) no líquido cefalorraquidiano (LCR), electroencefalograma (EEG) e TC-CE.

III - Critérios consistentes com o diagnóstico de DA provável (estes critérios são menos frequentes; a sua ausência não exclui o diagnóstico):

- (a) platô no decurso da doença;
- (b) sintomas psiquiátricos e vegetativos associados (depressão, insónia, delírio, alucinações, problemas de controlo comportamental, alterações do sono e perda de peso);
- (c) outras alterações neurológicas na doença avançada (aumento do tônus muscular, mioclonia ou distúrbios da marcha);
- (d) convulsões na doença avançada;
- (e) TC-CE normal para a idade.

IV - DA provável é improvável com as seguintes características (a presença de um destes achados praticamente exclui o diagnóstico):

- (a) início súbito;
- (b) achado neurológico focal precoce na evolução da doença;
- (c) convulsões ou distúrbios da marcha precoces na evolução da doença.

V - Diagnóstico clínico de DA possível:

- (a) pode ser feito com base na síndrome demencial quando as seguintes condições são preenchidas: (1) outras alterações neurológicas, psiquiátricas ou sistémicas suficientes para causar demência estão ausentes e (2) achados atípicos estão presentes no início, apresentação ou decurso clínico;
- (b) pode ser feito na presença de uma segunda alteração que possa levar à demência mas que não seja provável que seja a única causa de demência.

VI - Critérios para diagnóstico definitivo da DA:

- (a) critério clínico para provável DA;
- (b) evidência histopatológica obtida por biópsia/autópsia

Tabela 1 - Critérios para DA do NINCDS-ADRDA

2.3. Diagnóstico clínico da DA

O diagnóstico da DA assenta na avaliação clínica. Muitos autores afirmam que a DA é um diagnóstico de exclusão. No entanto, um conjunto de critérios foi desenvolvido para definir a doença com mais precisão e uniformidade. Talvez os critérios mais usados sejam os desenvolvidos pelo NINCDS-ADRDA, e estes critérios dividem-se em três categorias: possível, provável e definitivo (McKhann *et al.*, 1984). Este estadiamento baseia-se nas informações disponíveis do paciente e na avaliação do quanto os sintomas do paciente se assemelham à DA clássica. O NINCDS-ADRDA inclui o início insidioso dos sintomas e a insuficiência progressiva da memória e outras funções cognitivas, na ausência de outras possíveis causas para a demência. A evidência de interferência com o funcionamento social ou ocupacional não é necessária nestes critérios. Contudo, mais recentemente, os critérios do DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) requerem a presença de um distúrbio da memória e o comprometimento de pelo menos um domínio cognitivo adicional, interferindo ambos na função social ou AVD. Assim, não são utilizados biomarcadores para o diagnóstico da DA que está, portanto, dependente de critérios clínicos probabilísticos. No entanto, a especificidade e a sensibilidade destes critérios para a DA possível ou provável têm-se mostrado superiores a 80% (Blacker *et al.*, 1994). Ao comparar o diagnóstico clínico com base nos critérios do NINCDS-ADRDA com o diagnóstico neuropatológico de acordo com os critérios do *National Institutes of Health* (NIH), a acuidade diagnóstica média foi de 88% (variando de 65-96% conforme os estudos), a sensibilidade de 98% e a especificidade de 69% (Kazee *et al.*, 1993). Uma desvantagem para os critérios do NINCDS-ADRDA é a especificidade relativamente baixa contra outras demências levando a que, por exemplo, muitos pacientes com demência frontotemporal também respeitem os critérios do NINCDS-ADRDA para DA (Varma *et al.*, 1999). Entidades para as quais estão definidos critérios diagnósticos incluem a degeneração lobar frontotemporal (variante frontal da demência frontotemporal, demência semântica, afasia não-fluente progressiva - Neary *et al.*, 2005; Hodges *et al.*, 1992; Mesulam *et al.*, 1982), a degeneração corticobasal (Rebeiz *et al.*, 1968; Gibb *et al.*, 1989), a atrofia cortical posterior (Benson *et al.*, 1988), a demência dos corpos de Lewy (McKeith *et al.*, 1996) e a demência vascular (Roman *et al.*, 1993; Chui *et al.*, 1992). Varma (Varma *et al.*, 1993) demonstrou que algumas destas doenças poderiam preencher os critérios definidos pelo NINCDS-ADRDA, razão pela qual doentes sem alzheimer possam ter sido incluídos em inúmeros estudos como doentes com alzheimer.

Assim, e uma vez que o conhecimento da base biológica da DA aumentou desde a publicação dos critérios do NINCDS-ADRDA, uma recente proposta de critérios sugere que se utilizem biomarcadores como recursos de suporte para o diagnóstico específico por forma a melhorar a capacidade diagnóstica do médico (*Dubois et al., 2007*). De acordo com esta sugestão, o diagnóstico de DA obriga a cumprir o critério central da significativa perda de memória episódica e pelo menos um dos biomarcadores de suporte. O critério central inclui as seguintes características: a alteração gradual e progressiva da memória relatada pelo indivíduo ou um acompanhante (familiar, cuidador, etc) com duração superior a 6 meses; a evidência objectiva de disfunção da memória episódica em testes de memória; o comprometimento da memória episódica isolado ou associado a outras alterações cognitivas no início da DA ou à medida que ela avança. Os biomarcadores, entre os quais os imagiológicos, incluem a atrofia das estruturas do LTM como córtex entorrinal e o hipocampo, a alteração dos biomarcadores do LCR (β amiloide baixo ou aumento das concentrações de tau ou fosfotau), um padrão específico de hipometabolismo indicado pela PET ou comprovadas mutações no seio familiar. Além destes requisitos, a proposta inclui critérios de exclusão compostos por início súbito da ocorrência de sintomas, início precoce de distúrbios da marcha, alterações comportamentais ou sinais extrapiramidais, alterações neurológicas focais e avaliação da presença de outras alterações médicas suficientemente graves para provocar modificações da memória e sintomas. No entanto, ainda existem limitações que dificultam a sua utilização na prática clínica, nomeadamente, a falta de valores “*cut-off*” específicos e as incertezas metodológicas em relação aos biomarcadores. A pesquisa actual e futura provavelmente irá responder a estas questões.

2.3.1. Factores de risco para a DA

Embora a idade (envelhecimento) seja o factor de risco mais importante, tanto a genética como o estilo de vida podem influenciar o desenvolvimento da DA. Clinicamente, a DA pode ser dividida em formas familiares e esporádicas. Os casos familiares frequentemente têm um início precoce, geralmente antes dos 65 anos, e os casos de início tardio (após 65 anos) são observados quer em casos esporádicos quer em casos familiares.

2.3.2. Biomarcadores possíveis para a DA

Originalmente, o termo biomarcador foi usado para representar as alterações a nível celular, bioquímico ou molecular, mensuráveis nos tecidos humanos, células ou fluidos. Mais recentemente, a definição foi alargada para incluir as características biológicas que podem ser objectivamente medidas e avaliadas como um indicador de normalidade nos processos biológicos, nos processos patogénicos ou nas respostas às intervenções terapêuticas farmacológicas (*Naylor, 2003*). Em termos práticos, biomarcadores são ferramentas que auxiliam na compreensão da previsão, causas, diagnóstico, evolução, regressão ou do resultado do tratamento de uma doença. Podem ainda ser divididos em biomarcadores de

exposição (incluindo os marcadores que são utilizados na previsão de risco) e biomarcadores da doença que podem ser utilizados no *screening*, diagnóstico e na monitorização e/ou acompanhamento da progressão da doença (Mayeux, 2004). Relativamente à demência e DCL, um biomarcador ideal deve ser capaz de detectar uma característica neuropatológica fundamental, ser sensível e específico para o diagnóstico (confirmado através da validação neuropatológica), ser preciso e reproduzível para o controlo dos efeitos do tratamento sobre a patologia (Kantarci e Jack, 2004). Os biomarcadores para o DCL e demência apresentados em seguida estão limitados aos que têm potencial para ser implementados na prática clínica.

2.3.2.1. Biomarcadores Imagiológicos

Actualmente, os biomarcadores imagiológicos possíveis incluem a TC estrutural e os padrões de hipometabolismo demonstrados com recurso à PET.

Os indivíduos com demência e os controlos podem ser distinguidos por avaliação da atrofia do hipocampo ou do LTM (de Leon et al., 1988; Seab et al., 1988; de Leon et al., 1989; Scheltens et al., 1992; Wahlund et al., 1999b; Wahlund et al., 2000), bem como através da medição dos volumes em indivíduos jovens e idosos (van de Pol et al., 2006). O volume do hipocampo discrimina controlos e doentes com demência com uma acuidade superior a 85% (Laakso et al., 2000; Pennanen et al., 2004) mas o volume entorrinal pode ser um marcador ainda mais preciso, como tem sido demonstrado em estudos onde os indivíduos que evoluíram para demência foram melhor identificados pelo volume entorrinal do que pelo volume do hipocampo (Dickerson et al., 2001; Killiany et al., 2002). Os controlos e os indivíduos com DCL também podem ser melhor distinguidos por avaliação do volume entorrinal (Pennanen et al., 2004). A viabilização da utilização das medições neurorradiológicas como biomarcadores depende do estabelecimento de valores limite na medição de diferentes estruturas como o LTM e o hipocampo.

3. Objectivos da investigação

A presente dissertação tem como objectivos:

1. Discutir a semiologia por TC de um potencial “risco cognitivo” (provável vs possível), a partir de medições lineares - simples, combinadas e indexadas - dos ventrículos (nomeadamente dos cornos temporais e cisuras perihipocâmpicas), dos sulcos (frontais, temporais, parietais e têmporo-polares), do corpo caloso (bico, tronco, esplénio) e das hipodensidades periventriculares e subcorticais (superficiais e profundas, como sejam, os núcleos da base). Todas estas medições estão documentadas em trabalhos de referência imagiológica e clínica, já publicados, que têm um objectivo prodrómico das demências. Como não existirá estudo evolutivo, será com os resultados alheios que se fará a discussão. Um risco, assim calculado, não terá finalidade diagnóstica, mas pode desencadear um estudo multidisciplinar que tenha significado preditivo para a clínica.

2. Definir e ordenar o grau de importância dos parâmetros da TC quanto ao eventual risco cognitivo.

3. Estudar um eventual modo de aplicação da TC na indicação para RM, tendo em vista a rentabilização da imagiologia.

4. Tentar a analogia da TC com a informação clínica.

4. Métodos

4.1 - Desenho do estudo

O presente trabalho é um estudo retrospectivo, em que se procedeu à recolha (durante o ano de 2009) de tomografias computadorizadas crânio-encefálicas e outras informações clínicas do processo (exemplo: presença de sintomatologia clínica, idade) de forma randomizada.

4.2 - Amostra estudada

Estudaram-se 77 TC de indivíduos com idades compreendidas entre os 60 anos e os 94 anos da região do Médio Tejo.

Definiram-se como critérios de exclusão a isquemia territorial, juncional e subcortical, aguda ou crónica. Excluiu-se, ainda, o hematoma recente parenquimatoso ou extracerebral.

Os 77 casos escolhidos aleatoriamente foram subdivididos em 3 grupos, consoante a informação clínica que fundamenta a TC:

- Grupo I - integra os casos com informação inespecífica e sem sinais das vias longas nem factores de risco cérebro-vascular.
- Grupo II - integra os doentes com informação de risco vascular, nomeadamente hipertensão e arteriosclerose, mas sem referência à esfera cognitiva.
- Grupo III - integra as referências directas e indirectas a possível declínio cognitivo, independentemente do risco vascular.

4.3 - Técnicas de medição

Na TC (64 cortes, *Clínica Radiológica de Tomar, Euromedic*) utilizou-se a técnica de aquisição 3D com reformatações nos planos axial, coronal e sagital. O plano coronal foi sempre obliquo para o estudo dos lobos temporais mesiais. Em nenhum dos planos de estudo houve alteração da resolução (contraste e espacial). A espessura das reformatações 3D (corte) foi 2,5 mm, por rotina. Foram aplicados parâmetros lineares e densidade (ROI) de acordo com algumas publicações clínicas. Em cada TC estudaram-se os sulcos dos lobos frontais, o joelho caloso, o ângulo caloso, o index cella média, os hipocampos. Os hipocampos foram medidos transversalmente ao nível das cabeças. O valor médio dos hipocampos é obtido a partir de 2 medições sucessivas pela mesma pessoa. Para validar este método realizaram-se 3 medições do hipocampo, por caso, no plano coronal oblíquo, num total de 11 casos escolhidos de forma aleatória e estando o neurorradiologista sem conhecimento das determinações prévias: a 1ª e a 2ª medições foram seguidas (média de 2 vezes cada medição). A 3ª foi efectuada 5-8 dias depois (valor médio de duas determinações).

Realizaram-se as TCs com o equipamento Philips Briliance 64.

Relativamente ao quarto objectivo da dissertação, tentou-se a analogia da TC com a informação clínica, no que respeita aos padrões semiológicos assim definidos:

- a. Grau e tipo de atrofia cerebral que seja quantificável pelos índices ventriculares (anterior e posterior), pela relação dos cornos frontais e temporais, e pela relação ventrículo-sulcal.
- b. Espessura das hipodensidades justafrontais e justatrigonais “em coifa” (0-5, 6-10, >10) e da densidade (HU) da substância branca frontal e occipital.
- c. Utilizar o 3º ventrículo (largura, índice ventricular) como um *espelho* da atrofia dos núcleos da base (em particular dos tálamos).
- d. Estabelecer os critérios de involução da senescência, de *leucoaraiosis*, de status lacunar e de status crivado.

Enquanto os parâmetros a)-d) têm aplicação *quantitativa* genérica, os parâmetros seguintes serão *qualitativos* na discriminação de um risco dirigido, que deverá ser investigado:

- e. Cálculo possível das relações entre o corno temporal, no que respeita à largura e relação (índice) com a altura da fissura coroideia anterior (avaliação indirecta sobre o hipocampo).
- f. Largura do giro temporal medial (avaliação indirecta sobre o parahipocampo).
- g. Índice calculado entre a largura dos sulcos têmporo-polares e a largura do giro medial.
- h. Índice da espessura do corpo caloso com a altura e o comprimento do crânio. Serão 4 índices (de diante para detrás): do bico prefrontal, frontal médio, frontal posterior, do esplénio.

4.4 - Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados no software *Statistical Package for Social Sciences®* (SPSS - versão 17.0 para Windows) e no *Microsoft Excel 2010®*. As variáveis foram tratadas como dicotómicas (ex: sexo), quantitativas contínuas (ex: altura do hipocampo) e qualitativas ordinais (ex: lacunas). As variáveis avaliadas e correlacionadas foram: idade, lacunas, ângulo do corpo caloso (ACC), hipocampo, parahipocampo, cisura coroideia, corno temporal e hipodensidade justafrontal.

Para facilitar o tratamento estatístico e com a finalidade de averiguar a força das associações, transformaram-se algumas variáveis de quantitativas contínuas em qualitativas ordinais. Inicialmente, usaram-se técnicas de análise descritiva (frequências absolutas e relativas, medianas, médias e desvios-padrão). Posteriormente, recorreu-se a análises de inferência estatística das hipóteses utilizando o teste do qui-quadrado e o teste exacto de Fisher (quando mais de 20% das células tinham valor inferior a 5). Para testar a força de associação entre algumas variáveis, foi calculado o coeficiente de correlação Ró de Spearman. Este coeficiente calculou-se para variáveis de nível pelo menos ordinal. É um coeficiente de correlação não paramétrico dado que, no seu cálculo, são utilizadas

ordenações e não valores absolutos. Usa-se, em vez do valor nele observado, apenas a ordem das observações. Deste modo, este coeficiente não foi sensível a assimetrias na distribuição, nem à presença de outliers, não exigindo, portanto, que os dados proviessem de populações normais. Esta medida de associação varia entre -1 e 1. Quanto mais próximo dos extremos, maior foi a associação linear entre as variáveis. O sinal negativo da correlação significa que as variáveis variavam em sentido contrário, isto é, as categorias mais elevadas de uma variável estavam associadas a categorias mais baixas da outra variável. Compararam-se as médias das variáveis quantitativas contínuas, utilizando o teste t de student.

Procedeu-se, ainda, neste estudo à análise discriminante. Esta análise é uma técnica estatística multivariada, que se aplica porque a variável dependente é qualitativa (grupos I, II e III) e as variáveis independentes são quantitativas. As variáveis dicotómicas, como o sexo, podem também ser incluídas nas variáveis explicativas. Este procedimento tem como objectivo escolher as variáveis que distinguem os grupos, de modo que conhecendo-se as características de um novo caso se possa prever a que grupo pertence. Para o efeito são criadas funções discriminantes, provenientes de combinações lineares das variáveis iniciais, que maximizam as diferenças entre as médias dos grupos e minimizam a probabilidade de classificações incorrectas dos casos nos grupos (*Maria Helena Pestana et al., 2008*).

5. Resultados

5.1 Caracterização genérica da amostra

Procedeu-se, inicialmente, à caracterização dos 77 indivíduos que compõem a amostra deste estudo. Nesta, temos 63,6% de indivíduos do sexo feminino e 36,4% indivíduos do sexo masculino (figura 1). A idade está compreendida entre os 60 anos e os 94 anos, sendo que a média é de 75,8 anos \pm 6,4 (DP) e a mediana é de 75 anos (figura 2 e tabela 2). Analisando os percentis, é possível verificar a distribuição da variável *idade*. Constata-se que o 2º quartil (Q2) assume o valor da mediana. Desta forma, podemos afirmar que 50% dos casos estão compreendidos entre 60 e 75 anos e os restantes 50% entre 75 e 94 anos.

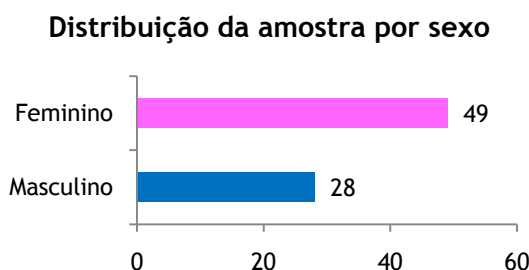


Figura 1 - Distribuição da amostra por sexos

Média		75,82
Mediana		75,00
Moda		74
Desvio Padrão		6,431
Variância		41,361
Mínimo		60
Máximo		94
Percentis	25	71,00
	50	75,00
	75	80,00

Tabela 2 - Descrição estatística da variável *idade*

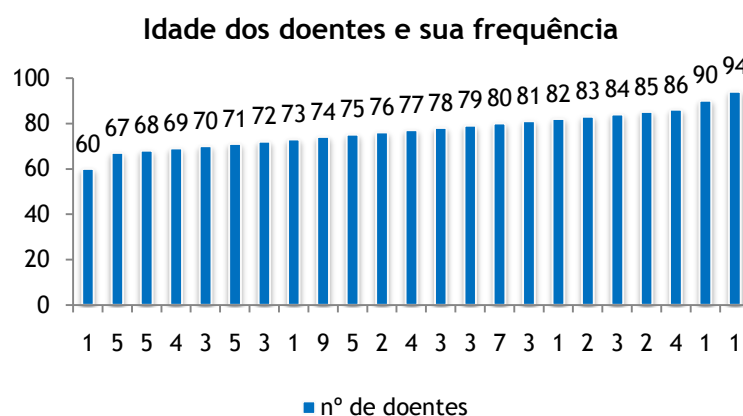


Figura 2 - Frequência da idade dos indivíduos da amostra

Analisando a amostra pelos 3 grupos definidos anteriormente (*vide secção 4.2*), temos 33,8% (n = 26) indivíduos no grupo I, 26% (n = 20) no grupo II e 40,2% (n = 31) de doentes no grupo III (figura 3).

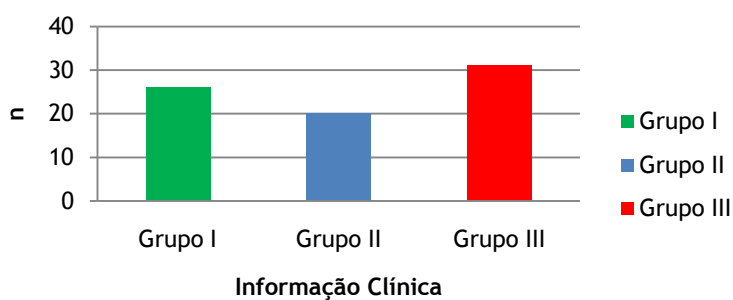


Figura 3 - Distribuição dos indivíduos da amostra pelos três grupos de informação clínica

5.2 - Correlacionar a informação clínica com a idade

Analisando a tabela 3, verificamos que a média de idades aumenta progressivamente entre o grupo I e o III: 73,15 anos no grupo I [95% IC 70,88 - 75,43], 77 anos no grupo II [95% IC 73,57 - 80,43] e 77,29 anos no grupo III [95% IC 75,12 - 79,46].

			Idade (anos)
Grupo I	Média ± DP		73,15 ± 5,63
	IC de 95%	Limite Inferior	70,88
		Limite Superior	75,43
Grupo II	Média ± DP		77,00 ± 7,33
	IC de 95%	Limite Inferior	73,57
		Limite Superior	80,43
Grupo III	Média ± DP		77,29 ± 5,92
	IC de 95%	Limite Inferior	75,12
		Limite Superior	79,46

Tabela 3 - Idade dos doentes de acordo com a informação clínica

Antes de proceder à realização do teste *t-student*, verificou-se a normalidade da variável *idade*. Verificamos que o nível de significância do teste de kolmogorov-smirnov é superior a 0,05 pelo que a *idade* apresenta uma distribuição normal (tabela 4).

	Kolmogorov-Smirnov		
	Valor	df	p
Grupo I	0,149	26	0,143
Grupo II	0,163	20	0,175
Grupo III	0,072	31	0,200

Tabela 4 - Teste de normalidade de K-S (variável *idade*)

Assim, e dado que a amostra é composta por um número superior a 30 indivíduos podemos realizar o teste *t-student*. Serão comparados os grupos I, II e III aos pares.

		Idade	
		<u>Equal variances assumed</u>	<u>Equal variances not assumed</u>
Teste de Levene	F	3,009	
	p	0,090	
Teste <i>t-student</i>	t	-2,014	-1,946
	df	44	34,748
	p	0,050	0,060

Tabela 5 - Teste *t-student* para os grupos I e II (variável *idade*)

Relativamente a este *output* (tabela 5), o teste de levene não é significativo ($p=0,090$) o que assegura a homogeneidade de variâncias (pelo que a leitura é feita pela coluna da esquerda na variável *idade* - *equal variances assumed*). O valor do teste *t-student* é de -2,014 com 44 graus de liberdade. A significância é de 0,05, o que nos indica a existência de evidência estatística para afirmar que as idades dos indivíduos nos grupos I e II são significativamente diferentes.

Avaliam-se, em seguida, os grupos I e III:

		Idade	
		<u>Equal variances assumed</u>	<u>Equal variances not assumed</u>
Teste de Levene	F	0,033	
	p	0,856	
Teste <i>t-student</i>	t	-2,687	-2,698
	df	55	54,083
	p	0,010	0,009

Tabela 6 - Teste *t-student* para grupos I e III (variável *idade*)

Nesta tabela, o teste de levene também não é significativo ($p=0,856$) pelo que é possível assegurar a homogeneidade de variâncias. O valor do teste *t-student* é de -2,687 com 55 graus de liberdade. A significância é de 0,01, o que demonstra que as idades dos indivíduos nos grupos I e III são significativamente diferentes com um α de 1%.

Avaliam-se em seguida os grupos II e III:

		Idade	
		<u>Equal variances assumed</u>	<u>Equal variances not assumed</u>
Teste de Levene	F	2,443	
	p	0,124	
Teste <i>t-student</i>	t	-0,156	-0,149
	df	49	34,486
	p	0,877	0,883

Tabela 7 - Teste *t-student* para grupos II e III (variável *idade*)

Na tabela 7, o teste de Levene também não é significativo ($p=0,124$) pelo que se confirma a homogeneidade de variâncias. O valor do teste *t-student* é de -0,156 com 49 graus de liberdade. Como a significância é de 0,877 não existe significância estatística para afirmar que as idades dos doentes nos grupos II e III são significativamente diferentes.

Escolheu-se, em seguida, o teste do qui-quadrado (tabela 9) para avaliar a existência de relação entre a variável *informação clínica* e a variável *idade*. Procedeu-se, para tal, à formação de classes de idades para poder aplicar-se o teste adequadamente. Classe 1 - [60 anos, 65 anos[, classe 2 - [65 anos, 70 anos[, classe 3 - [70 anos, 75 anos[, classe 4 - [75 anos, 80 anos[, classe 5 - [80 anos, 85 anos[, classe 6 - [85 anos, 90 anos[e classe 7 - [90 anos, 95 anos[.

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
C1	N (%)	1	0	0	1
		(1,3%)	(0%)	(0%)	(1,3%)
C2	N (%)	5	6	3	14
		(6,5%)	(7,8%)	(3,9%)	(18,2%)
C3	N (%)	12	3	6	21
		(15,6%)	(3,9%)	(7,8%)	(27,3%)
C4	N (%)	3	2	12	17
		(3,9%)	(2,6%)	(15,6%)	(22,1%)
C5	N (%)	4	5	7	16
		(5,2%)	(6,5%)	(9,1%)	(20,8%)
C6	N (%)	1	3	2	6
		(1,3%)	(3,9%)	(2,6%)	(7,8%)
C7	N (%)	0	1	1	2
		(0%)	(1,3%)	(1,3%)	(2,6%)
Total	N (%)	26	20	31	77
		(33,8%)	(26,0%)	(40,3%)	(100,0%)

Tabela 8 - Tabela de contingência relacionando a *idade* (em classes) com a *informação clínica*

A partir da tabela 8, constatamos que dentro da classe 1 (60 a 65 anos) apenas temos um doente (1 doente - 1,3%) e na classe 3 (70 a 75 anos) encontra-se o maior número de doentes (21 doentes - 27,3%).

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	20,152	12	
Likelihood Ratio	20,411	12	0,080
Teste Exacto de Fisher	18,784		0,044

Tabela 9 - Testes do qui-quadrado (variável *idade*)

Recorrendo ao teste exacto de Fisher (dado que o resultado do teste do qui-quadrado só deveria ser tomado em conta se não existirem mais de 20% das células - que nos dão as frequências esperadas - com valores inferiores a 5) pode dizer-se que, com um valor de $p=0,044$, as variáveis *informação clínica* e *idade* estão relacionadas. A força desta associação foi avaliada pela correlação de spearman (tabela 10).

	Valor	p
Correlação de Spearman	0,256	0,025

Tabela 10 - Coeficiente de correlação de Spearman (variável *idade*)

De acordo com o Ró de Spearman existe uma relação fraca (0,256) e positiva entre as variáveis.

5.3 - Correlacionar a informação clínica com as lacunas em graus

A figura 4 demonstra a distribuição, por graus, das lacunas na amostra de doentes. Utilizamos a classificação de *Fazekas* modificada: grau 0 (ausência de pintas lacunares), grau 1 (lacunas isoladas, apenas putaminais), grau 2 (lacunas várias, mas não confluentes, putaminais e caudadas) e grau 3 (lacunas numerosas, pleomórficas e confluentes, e/ou com topografia talâmica).

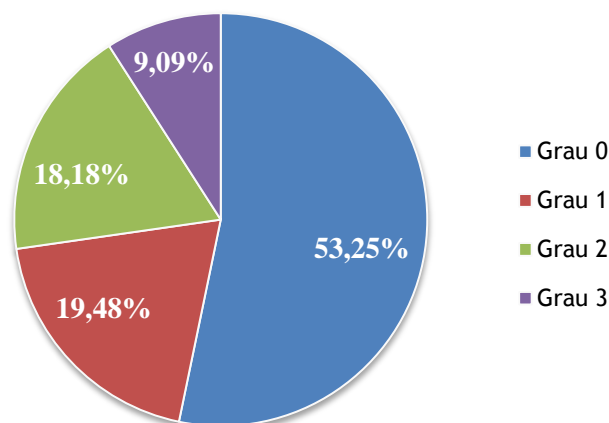


Figura 4 - Distribuição, por graus, do status lacunas na amostra (*Fazekas modificado*)

Analisando a variável *lacunas* temos:

Média	0,83
Mediana	0
Moda	0
Desvio Padrão	1,031
Variância	1,063
Mínimo	0
Máximo	3
Percentis	25 0
	50 0
	75 2,00

Tabela 11 - Descrição estatística da variável *lacunas*

Pela análise da tabela 11, podemos concluir que a moda é 0, ou seja, o valor mais frequente (i.e., aquele que ocorre mais vezes) é o grau 0. A média é de 0,83 e o DP de 1,031, demonstrando uma grande dispersão em torno dos valores da média. A análise dos percentis é de grande importância dado que apenas 25% dos casos são de grau 2 ou superior. A mediana é de 0.

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
Grau 0	N (%)	22	6	13	41
		(28,6%)	(7,8%)	(16,9%)	(53,2%)
Grau 1	N (%)	3	6	6	15
		(3,9%)	(7,8%)	(7,8%)	(19,5%)
Grau 2	N (%)	0	7	7	14
		(0%)	(9,1%)	(9,1%)	(18,2%)
Grau 3	N (%)	1	1	5	7
		(1,3%)	(1,3%)	(6,5%)	(9,1%)
Total	N (%)	26	20	31	77
		(33,8%)	(26,0%)	(40,3%)	(100,0%)

Tabela 12 - Correlação entre *informação clínica* e as *lacunas*

A tabela 12 analisa, de forma simplificada, a relação entre as duas variáveis. Verificamos que mais de metade da amostra (n = 41) não tinha lacunas (53,2%) e apenas 9,1% apresentou lacunas de grau 3. Para além disso, podemos ver que os indivíduos do grupo I são os que apresentam com maior frequência ausência de lacunas (n = 22) e que os doentes do grupo III demonstram ter cinco vezes mais lacunas de grau 3 (6,5%) em relação aos outros grupos.

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	20,570	6	0,002
Likelihood Ratio	24,267	6	0,001
Teste exacto de Fisher	20,910		0,001

Tabela 13 - Testes do qui-quadrado para a variável *lacunas*

Na tabela 13, é possível observar os resultados dos testes do qui-quadrado para as variáveis referidas. Como mais de 20% das células têm frequências esperadas inferiores a 5, a interpretação do nível de significância do teste pode levar a conclusões erradas pelo que será utilizado o teste exacto de Fisher. Verifica-se que existe associação estatisticamente significativa entre a variável *lacunas* e a variável *informação clínica*. Quer isto dizer que as lacunas são significativas para distinguir os três grupos.

É adicionalmente importante saber se a intensidade da associação entre as variáveis é forte, moderada ou fraca. Para tal recorreu-se ao coeficiente de correlação Ró de Spearman como se demonstra na tabela 14:

	Valor	p
Correlação de Spearman	0,369	0,001

Tabela 14 - Coeficiente de correlação de Spearman para as variáveis *informação clínica* e *lacunas*

A correlação de 0,369 (Ró de Spearman) é estatisticamente significativa ($p=0,001$). O seu sinal positivo mostra que as *lacunas* e a *informação clínica* variam no mesmo sentido, onde o maior grau de lacunas se associa ao grupo III. Estando o valor entre 0,3 e 0,6 pode dizer-se que a associação é de intensidade moderada.

5.4 - Correlacionar a informação clínica com o ACC

Analisando a variável ACC temos:

Média	131,578
Mediana	133,000
Moda	131,0
Desvio Padrão	11,4818
Variância	131,832
Mínimo	92,0
Máximo	155,0
Percentis	25 126,000
	50 133,000
	75 138,000

Tabela 15 - Descrição estatística da variável ACC

Pela tabela 15, verifica-se que a média do ACC é de $131,6^\circ$ e o desvio padrão de $11,5^\circ$. Com um IC de 95% pode dizer-se que o ângulo caloso se situa entre 129° e $134,2^\circ$. O ângulo mínimo foi de 92° e o ângulo máximo foi de 155° . Constatase que o 2º quartil (Q2) assume o valor da mediana. Desta forma, podemos afirmar que 50% dos casos estão compreendidos entre 92° e 133° e os restantes 50%, entre 133° e 155° .

		Valor (°)
IC de 95%	Limite Inferior	128,972
	Limite Superior	134,184

Tabela 16 - Valor superior e inferior do ângulo caloso com IC 95%

Analisando a caixa de bigodes (figura 5) confirma-se que 50% dos valores que o ACC adoptou na amostra estão abaixo de 133° . Existem alguns *outliers* representados por círculos ou asteriscos consoante sejam, respectivamente, *outliers* moderados ou severos.

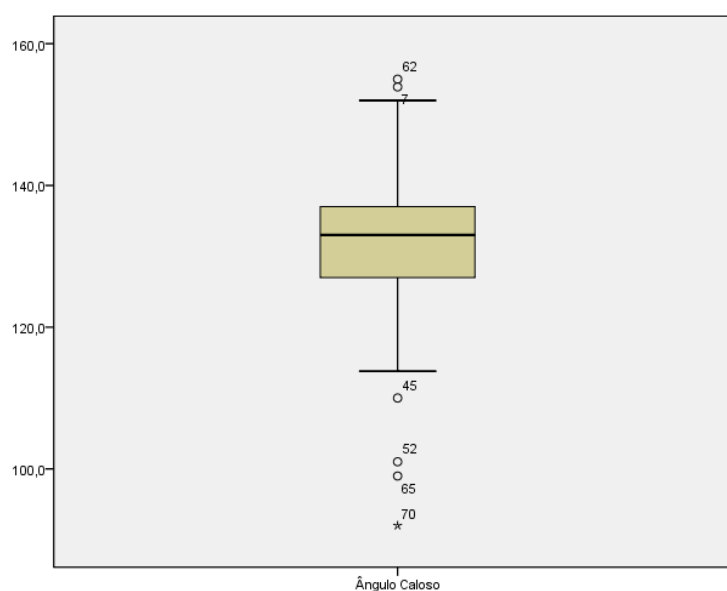


Figura 5 - Diagrama de extremos e quartis da variável ACC

Segue-se o histograma (figura 6) desta variável e o teste K-S (tabela 17).

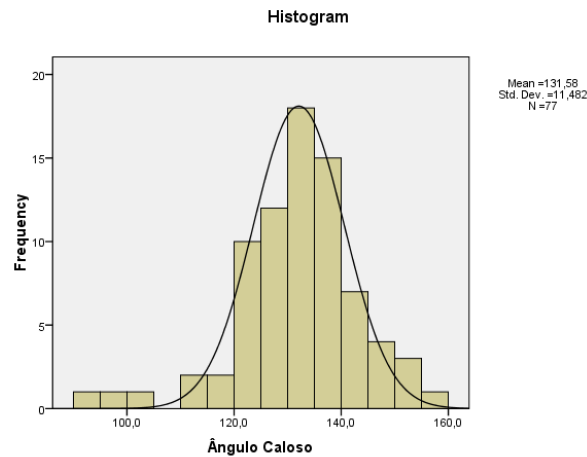


Figura 6 - Histograma com curva normal da variável ACC

O histograma representa graficamente as frequências simples da variável quantitativa contínua ACC.

O teste de kolmogorov-smirnov analisa o ajustamento à normalidade.

Kolmogorov-Smirnov			
	Valor	df	p
Ângulo Caloso	0,098	77	0,063

Tabela 17 - Teste de normalidade K-S (variável *ângulo caloso*)

O nível de significância do teste é de 0,063 pelo que a distribuição da variável ACC possui uma distribuição normal. Escolheu-se, então, o teste do qui-quadrado para avaliar a existência de relação entre a variável *informação clínica* e a variável ACC. Procedeu-se, para tal, à formação de classes de ângulos para poder aplicar-se o teste adequadamente: grupo 1 - [90°, 100°[, grupo 2 - [100°, 110°[, grupo 3 - [110°, 120°[, grupo 4 - [120°, 130°[, grupo 5 - [130°, 140°[, grupo 6 - [140°, 150°[e grupo 7 - [150°, 160°[.

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
C1	N (%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)	2 (2,6%)
C2	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
C3	N (%)	0 (0%)	1 (1,3%)	3 (3,9%)	4 (5,2%)
C4	N (%)	7 (9,1%)	4 (5,2%)	11 (14,3%)	22 (28,6%)
C5	N (%)	13 (16,9%)	12 (15,6%)	8 (10,4%)	33 (42,9%)
C6	N (%)	5 (6,5%)	2 (2,6%)	4 (5,2%)	11 (14,3%)
C7	N (%)	0 (0%)	1 (1,3%)	3 (3,9%)	4 (5,2%)
Total	N (%)	26 (33,8%)	20 (26,0%)	31 (40,3%)	77 (100,0%)

Tabela 18 - Correlação classes de *ângulo caloso* e *informação clínica*

Pela análise da tabela 18, podemos verificar que a maioria das observações se situam na classe 5 com 42,9% dos casos. Para além disso os doentes do grupo III apresentam-se em maioria nas classes 2,3 e 4 enquanto que os indivíduos do grupo I estão em maioria na classe 5 e 6. Desta forma, parece que o *ângulo caloso* não apresenta uma distribuição lógica e consistente entre os diferentes grupos formados. Para esclarecer esta situação é conveniente realizar-se o teste exacto de Fisher (tabela 19).

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	12,894	12	0,383
Likelihood Ratio	16,131	12	0,290
Teste Exacto de Fisher	12,572		0,307

Tabela 19 - Testes do qui-quadrado (variável *ângulo caloso*)

Assumindo um nível de significância de 0,05, verifica-se que não existe associação estatisticamente significativa entre a variável *ACC* e a variável *informação clínica*. Quer isto dizer que o *ACC* não parece ser significativamente importante para distinguir os três grupos, como é perceptível na figura 7.

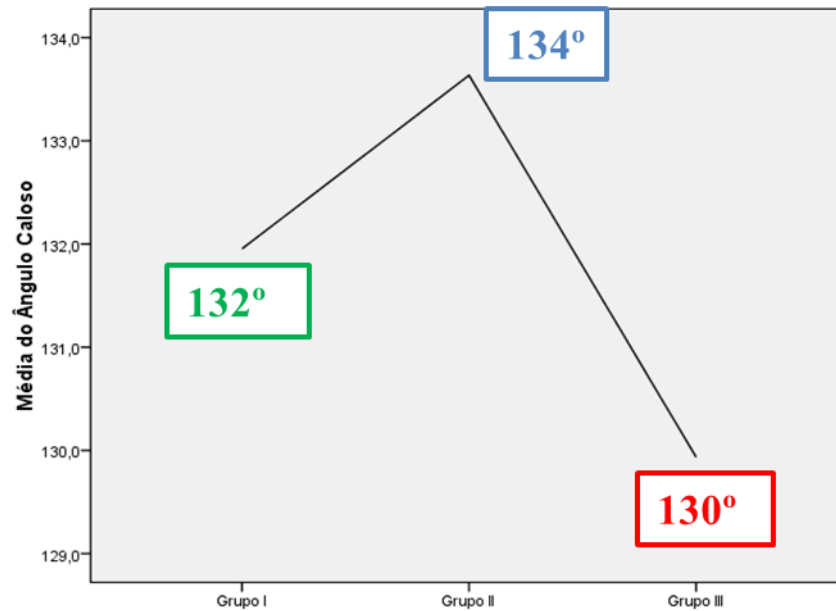


Figura 7 - ACC segundo o teor da informação clínica

Por último, procurou-se verificar se haveria algum predomínio na redução do corpo caloso em relação ao esplénio e ao joelho caloso. Na figura 8, os valores positivos (>0) indicam uma redução prevalente do esplénio e os valores negativos (<0) uma redução prevalente do joelho. Aquilo que constatamos foi que o DP apenas era significativo no grupo III e que, portanto, apenas este poderia ser analisado. Em relação a este grupo, a redução é difusa e com prevalência de redução do esplénio em 82% do normal e de redução do joelho em 76% do normal.

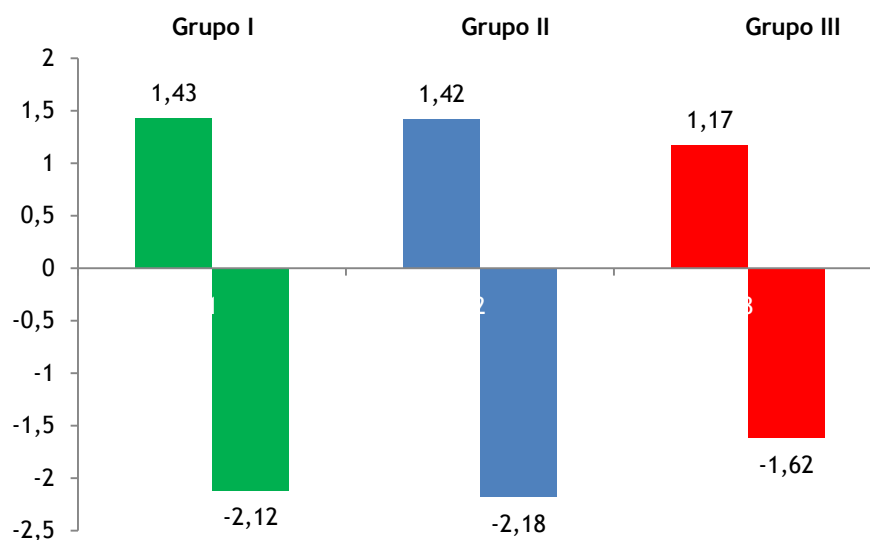


Figura 8 - Relação entre rácio bico/ esplénio nos três grupos

5.5 - Correlacionar a informação clínica com a espessura do hipocampo esquerdo e direito

	Espeçsura do Hipocampo Esquerdo	Espeçsura do Hipocampo Direito
Média	4,336	4,374
Mediana	4,200	4,400
Moda	3,5	3,3 ^a
Desvio Padrão	0,9323	0,9415
Variância	0,869	0,886
Mínimo	2,8	2,2
Máximo	7,0	6,5
Percentis	25	3,500
	50	4,200
	75	5,100

a. Existem múltiplos valores para a moda. O valor mais baixo é exibido.

Tabela 20 - Descrição estatística da variável *altura do hipocampo esquerdo e direito*

Pela análise da tabela 20 podemos afirmar que a média da espessura do hipocampo esquerdo na amostra é de 4,34 mm (DP de 0,93 mm) e do hipocampo direito de 4,37 mm (DP de 0,94 mm). Assim, os valores são muito semelhantes entre o lado esquerdo e o direito e a dispersão é bastante reduzida dado o pequeno DP. A moda é de 3,5 mm no lado esquerdo e de 3,3 no lado direito (apesar de, no lado direito, existirem outros valores para a moda). A análise dos percentis indica-nos que 50% dos dados da amostra se situam abaixo de 4,2 mm e com o valor mínimo de 2,8 mm no lado esquerdo. No lado direito 50% dos doentes da amostra apresentam valores de hipocampo abaixo de 4,4 mm e acima de 2,2 mm.

Na figura 9, representam-se as diferenças entre a altura do hipocampo esquerdo e a do direito.

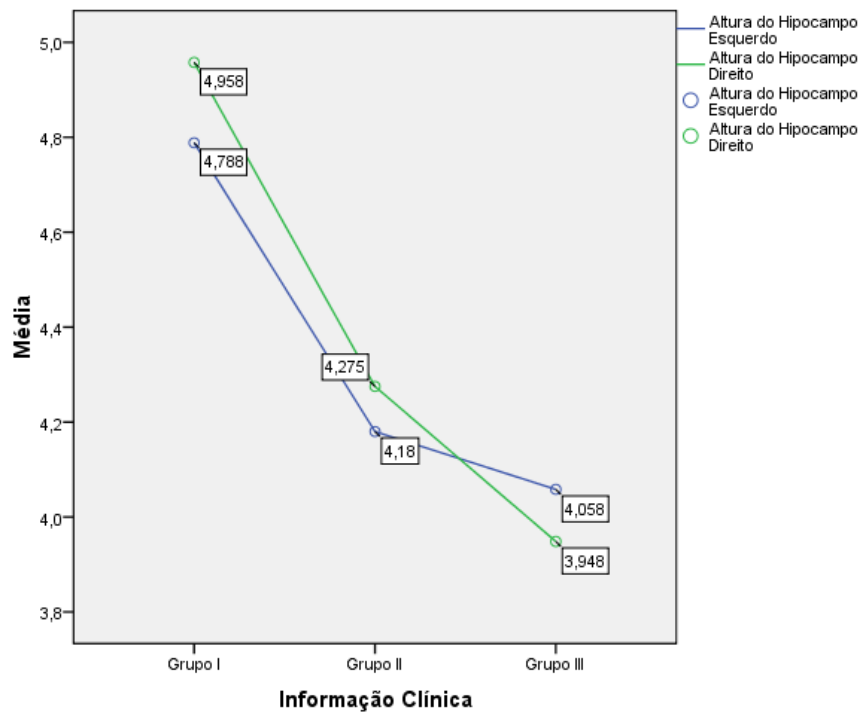


Figura 9 - Comparação entre a espessura do hipocampo esquerdo e direito segundo a informação clínica

Como se observa, a altura do hipocampo direito é sempre ligeiramente superior à altura do hipocampo esquerdo, excepto no grupo III. A diferença é, no entanto, pequena e inespecífica.

				Valor (mm)	DP (mm)
Espessura do Hipocampo Esquerdo	Grupo I	Média		4,788	0,1810
		IC de 95%	Limite Inferior	4,416	
			Limite Superior	5,161	
	Grupo II	Média		4,180	0,1842
		IC de 95%	Limite Inferior	3,794	
			Limite Superior	4,566	
	Grupo III	Média		4,058	0,1596
		IC de 95%	Limite Inferior	3,732	
			Limite Superior	4,384	
Espessura do Hipocampo Direito	Grupo I	Média		4,958	0,1572
		IC de 95%	Limite Inferior	4,634	
			Limite Superior	5,281	
	Grupo II	Média		4,275	0,1648
		IC de 95%	Limite Inferior	3,930	
			Limite Superior	4,620	
	Grupo III	Média		3,948	0,1682
		IC de 95%	Limite Inferior	3,605	
			Limite Superior	4,292	

Tabela 21 - Médias das espessuras dos hipocampus por grupos de informação clínica com um IC de 95%

Analisando a tabela 21, pode dizer-se que a média da espessura do hipocampo esquerdo e direito é menor à medida que progredimos do grupo I para o grupo III. O DP é para todos os grupos bastante pequeno quando comparado com a média. Esta avaliação poderá ser melhor inferida a partir da tabela 22 que se segue.

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Espessura do hipocampo Esquerdo (mm)	4,79	4,18	4,06
Diminuição da espessura do hipocampo (%)		- 12,7%	- 15,2%
Espessura do hipocampo Direito (mm)	4,96	4,28	3,95
Diminuição da espessura do hipocampo (%)		- 13,7%	- 20,4%

Tabela 22 - Comparação das espessuras dos hipocampos entre os grupos I, II e III

Avaliando a tabela 22, podemos, então, afirmar que entre o grupo I e o grupo II a diferença na altura do hipocampo é de menos 12,7% para o lado esquerdo e de menos 13,7% para o lado direito. Entre o grupo II e o grupo III, a diferença é de menos 2,5% e menos 6,7% no lado esquerdo e direito, respectivamente. Entre o grupo I e o grupo III, temos um *gap* superior a 15% para ambos os lados.

Verifica-se, agora, a normalidade da distribuição da variável *altura do hipocampo esquerdo e direito*.

		Kolmogorov-Smirnov		
		Valor	df	p
Espessura do Hipocampo Esquerdo	Grupo I	0,134	26	0,200
	Grupo II	0,155	20	0,200
	Grupo III	0,116	31	0,200
Espessura do Hipocampo Direito	Grupo I	0,096	26	0,200
	Grupo II	0,130	20	0,200
	Grupo III	0,112	31	0,200

Tabela 23 - Teste de normalidade K-S (variável *espessura hipocampos*)

Como se observa, a distribuição é normal. Assim, e dado que a amostra é em número superior a 30 doentes, podemos realizar o teste *t-student*. Serão comparados os grupos I, II e III aos pares.

		Espessura do Hipocampo Esquerdo	Espessura do Hipocampo Direito
Teste de Levene	F	1,569	0,221
	p	0,217	0,641
Teste <i>t-student</i>	t	2,321	2,964
	df	44	44
	p	0,025	0,005

Tabela 24 - Output do teste *t-student* para grupos I e II (variável *espessura hipocampos*)

O valor do teste *t-student* é 2,321 com 44 graus de liberdade para a altura do hipocampo esquerdo e 2,964 para a altura do hipocampo direito. A significância é de 0,025 e 0,05, respectivamente, o que quer dizer que existe evidência estatística para afirmar que a altura do hipocampo (esquerdo e direito) nos grupos I e II são significativamente diferentes.

		Espessura do Hipocampo Esquerdo	Espessura do Hipocampo Direito
Teste de Levene	F	0,553	1,167
	p	0,460	0,285
Teste <i>t-student</i>	t	3,038	4,324
	df	55	55
	p	0,004	0,000

Tabela 25 - Output do teste *t-student* para grupos I e III (variável *espessura hipocampos*)

O valor do teste *t-student* é 3,038 com 55 graus de liberdade para a altura do hipocampo esquerdo e 4,324 para a altura do hipocampo direito. A significância é de 0,004 e 0,000, respectivamente, o que comprova estatisticamente que a altura do hipocampo (esquerdo e direito) nos grupos I e III é significativamente diferente.

		Espessura do Hipocampo Esquerdo	Espessura do Hipocampo Direito
Teste de Levene	F	0,292	2,193
	p	0,592	0,145
Teste <i>t-student</i>	t	0,492	1,317
	df	49	49
	p	0,625	0,194

Tabela 26- Output do teste *t-student* para grupos II e III (variável *espessura hipocampos*)

O valor do teste *t-student* é 0,492 com 49 graus de liberdade para a altura do hipocampo esquerdo e 1,317 para a altura do hipocampo direito. A significância é de 0,625 e 0,194, respectivamente, o que quer dizer que não existe evidência estatística para afirmar que a altura do hipocampo (esquerdo e direito) nos grupos II e III é significativamente diferente.

Segue-se, então, uma tabela resumo.

Grupo	Redução da espessura do hipocampo esquerdo	Redução da espessura do hipocampo direito	<i>p</i>
I vs II	12,7%	13,7%	< 0,05
I vs III	15,2%	20,3%	< 0,01
II vs III	2,92%	7,65%	NS

Tabela 27 - Tabela resumo (variável *espessura hipocampos*)

Dadas as diferenças inespecíficas entre o lado esquerdo e o direito do hipocampo, decidiu-se elaborar uma tabela resumo sem essa distinção.

Grupo	Redução da espessura do Hipocampo	<i>p</i>
I vs II	13,2%	< 0,05
I vs III	17,8%	< 0,01
II vs III	5,29%	NS

Tabela 28 - Tabela resumo sem diferenciação de lado esquerdo e direito (variável *espessura hipocampos*)

Elaboraram-se, ainda, as “caixas de bigodes” que permitem visualizar as diferenças de espessura do hipocampo entre os três grupos:

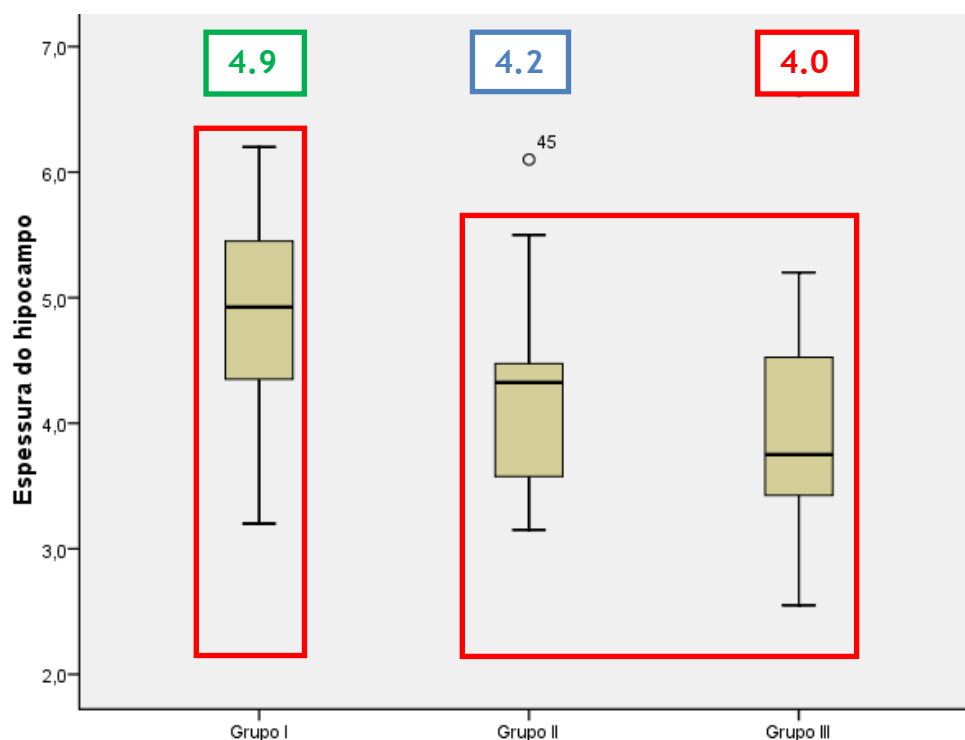


Figura 10 - Comparação entre a espessura média do hipocampo segundo o teor da informação clínica

Como procuramos analisar a correlação entre uma variável de carácter nominal (*informação clínica*) e outra de carácter escalar (*espessura do hipocampo esquerdo*) podemos utilizar o teste de ETA (*Maria Helena Pestana, 2008*). Desta forma, teremos:

		Valor
Eta	Espessura do hipocampo esquerdo	0,352
	Informação clínica	0,708

Tabela 29 - Teste ETA (variável *espessura hipocampus*)

O teste ETA ao quadrado é interpretado como a proporção da variação na variável dependente que é explicada pela variável independente. Assim, ETA^2 permite dizer que 50,1% (0,7082) da variação na informação clínica se deve aos valores que o hipocampo esquerdo assume.

Contudo, é importante recorrer-se às tabelas de contingência (*crosstabs*) por forma a continuar a análise da relação entre as variáveis. Para tal, definiram-se várias classes de espessura transformando-se, assim, numa variável nominal: grupo 1 - [2mm, 3mm[, grupo 2 - [3mm, 4mm[, grupo 3 - [4mm, 5mm[, grupo 4 - [5mm, 6mm[, grupo 5 - [6mm, 7mm[e grupo 6 - [7mm, 8mm[.

Analisando a tabela 30, pode dizer-se que nas classes 1, 2 e 3, o grupo III apresenta o maior número de doentes - 3,9%, 15,6% e 13,0%, respectivamente. Contrariamente, nas classes 4 e 5, é o grupo I que apresenta o maior número de doentes - 14,3% e 2,6%, respectivamente.

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
C1	N (%)	0	0	3	3
		(0%)	(0%)	(3,9%)	(3,9%)
C2	N (%)	7	8	12	27
		(9,1%)	(10,4%)	(15,6%)	(35,1%)
C3	N (%)	6	9	10	25
		(7,8%)	(11,7%)	(13,0%)	(32,5%)
C4	N (%)	11	2	5	18
		(14,3%)	(2,6%)	(6,5%)	(23,4%)
C5	N (%)	2	1	0	3
		(2,6%)	(1,3%)	(0%)	(3,9%)
C6	N (%)	0	0	1	1
		(0%)	(0%)	(1,3%)	(1,3%)
Total	N (%)	26	20	31	77
		(33,8%)	(26,0%)	(40,3%)	(100,0%)

Tabela 30 - Tabela de contingência relacionando as classes da altura do hipocampo esquerdo e a informação clínica

Analisando a *espessura do hipocampo esquerdo* temos:

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	16,803	10	0,054
Likelihood Ratio	18,872	10	0,047
Teste Exacto de Fisher	14,633		0,067

Tabela 31 - Teste exacto de Fisher (variável *espessura hipocampus*)

Assumindo um nível de significância de 0,10 (erro de 10%) verifica-se que existe associação estatisticamente significativa entre a variável *informação clínica* e a variável *espessura do hipocampo esquerdo*. Contudo, se considerarmos o nível de significância comumente utilizado (0,05), e que definimos na secção *Métodos*, teremos que afirmar o oposto. Quer isto dizer que a altura do hipocampo esquerdo não parece ser significativamente importante para distinguir os três grupos.

Se analisarmos a correlação de spearman (tabela 32) com um p de 0,015, podemos dizer (com um nível de significância de 0,05) que as duas variáveis em análise possuem uma intensidade de relação fraca (-0,278) e negativa, ou seja, quando temos uma informação clínica mais perto da incluída no grupo III, temos, também, uma espessura do hipocampo esquerdo mais baixa. Esta intensidade vem, provavelmente, corroborar a falta de significância estatística que o teste exacto de Fisher demonstrou.

	Valor	p
Correlação de Spearman	-0,278	0,015

Tabela 32 - Correlação de Spearman (variável *espessura hipocampus*)

Analisando, agora, a variável *espessura do hipocampo direito* pode dizer-se que as classes 1 e 2 apresentam predominância de indivíduos do grupo III e as classes 4 e 5 do grupo I.

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
C1	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (5,2%)	4 (5,2%)
C2	N (%)	3 (3,9%)	7 (9,1%)	13 (16,9%)	23 (29,9%)
C3	N (%)	10 (13,0%)	10 (13,0%)	10 (13,0%)	30 (39,0%)
C4	N (%)	11 (14,3%)	3 (3,9%)	3 (3,9%)	17 (22,1%)

C5	N (%)	2 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,3%)	3 (3,9%)
Total	N (%)	26 (33,8%)	20 (26,0%)	31 (40,3%)	77 (100,0%)

Tabela 33 - Tabela de contingência relacionando as classes da espessura do hipocampo esquerdo e a informação clínica

Segue-se a pesquisa da associação entre a *informação clínica* e a *espessura do hipocampo direito*:

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	20,741	8	0,005
Likelihood Ratio	22,951	8	0,005
Teste exacto de Fisher	18,199		0,007

Tabela 34 - Teste exacto de Fisher (variável *espessura hipocampus*)

Assumindo um nível de significância de 0,01, verifica-se que existe associação estatisticamente significativa entre a variável *informação clínica* e a variável *espessura do hipocampo direito*. Quer isto dizer que esta parece ser significativamente importante para distinguir os três grupos. Analise-se em seguida a força desta correlação:

	Valor	p
Correlação de Spearman	-0,448	0,000

Tabela 35 - Coeficiente de correlação Ró de Spearman (variável *espessura hipocampus*)

Se analisarmos o Ró de Spearman e assumindo um erro do tipo II de 1%, podemos dizer de forma significativa, que as duas variáveis em análise possuem uma intensidade de relação moderada (-0,448) e negativa, ou seja, quando temos uma informação clínica mais sugestiva de inclusão no grupo III temos também uma espessura do hipocampo direito mais baixa.

À semelhança do que foi explicado para a variável *altura do hipocampo esquerdo* poderíamos recorrer ao teste ETA antes da conversão da variável escalar em nominal.

	Valor
Eta	
Espessura do hipocampo direito	0,467
Informação clínica	0,727

Tabela 36 - Teste ETA (variável *espessura hipocampus*)

Este teste ao quadrado, ETA^2 , permite dizer que 52,9% (0,727) da variação na informação clínica se deve aos valores que o hipocampo direito assume na amostra.

5.6 - Correlacionar a informação clínica com o giro uncal do parahipocampo esquerdo e direito

Inicia-se a compreensão da variável *giro uncal do parahipocampo* com uma breve caracterização estatística. Assim, de acordo com a tabela 37, a média do giro uncal do parahipocampo esquerdo e direito é, respectivamente, 6,45 e 6,35 mm com DP de 1,53 e 1,49 mm. A mediana é igual nos dois casos e é de 6,5 mm. Pode também afirmar-se que, em ambos os casos, 75% das observações se situam abaixo de 7,5 mm. A amplitude (*range*) no giro uncal do parahipocampo esquerdo (8,7mm) é superior ao direito (7,6 mm).

	Parahipocampo Esquerdo	Parahipocampo Direito
Média	6,448	6,353
Mediana	6,500	6,500
Moda	6,8	5,3
Desvio Padrão	1,5254	1,4929
Variância	2,327	2,229
Mínimo	3,3	2,1
Máximo	12,0	9,7
Percentis	25	5,250
	50	6,500
	75	7,450

Tabela 37 - Descrição estatística da variável *parahipocampus*

Em seguida, procurou-se definir um IC para o giro uncal dos parahipocampus em função dos grupos anteriormente definidos (I, II e III).

			Valor (mm)	DP (mm)
Parahipocampo Esquerdo	Grupo I	Média	6,804	0,2807
		IC de 95%	Limite Inferior	6,226
			Limite Superior	7,382
	Grupo II	Média	6,000	0,2441
		IC de 95%	Limite Inferior	5,489
			Limite Superior	6,511
	Grupo III	Média	6,439	0,3207
		IC de 95%	Limite Inferior	5,784
			Limite Superior	7,094
Parahipocampo Direito	Grupo I	Média	6,704	0,3166
		IC de 95%	Limite Inferior	6,052
			Limite Superior	7,356

	Grupo II	Média		6,015	0,2816
		IC de 95%	Limite Inferior	5,426	
			Limite Superior	6,604	
	Grupo III	Média		6,277	0,2713
		IC de 95%	Limite Inferior	5,723	
			Limite Superior	6,831	

Tabela 38 - Intervalos de confiança para o giro uncal dos parahipocampus

A representação gráfica desta variável de acordo com a informação clínica é:

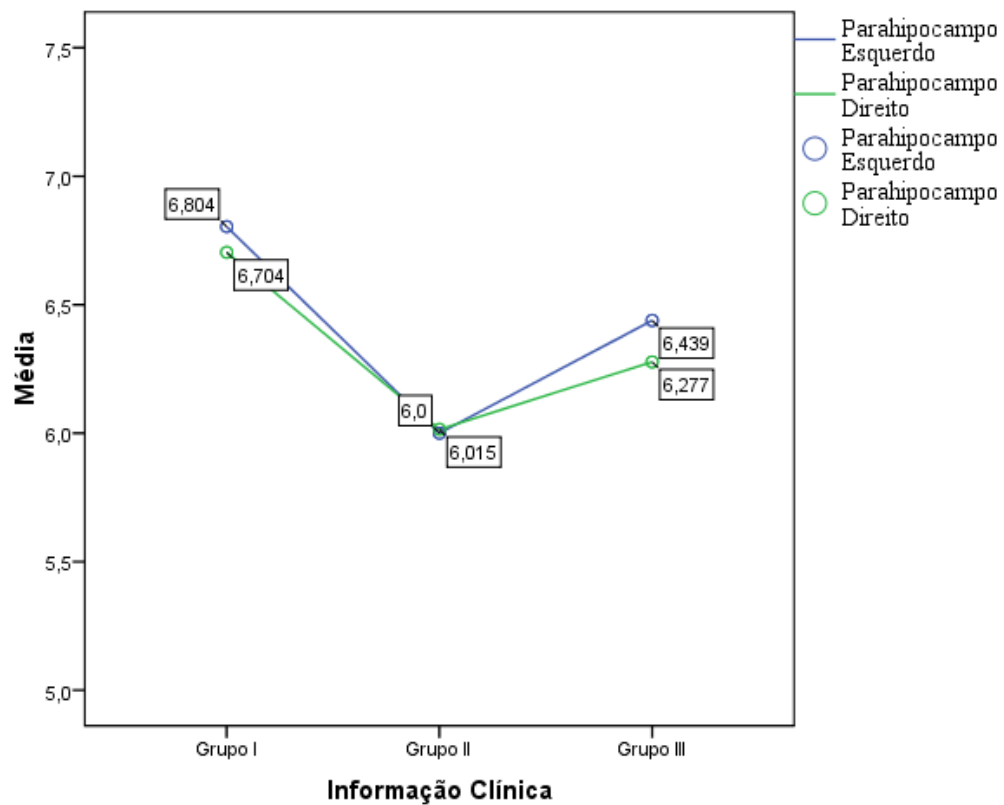


Figura 11 - Comparação entre as médias do giro uncal dos parahipocampus esquerdo e direito e a informação clínica

Como pode observar-se na figura 11 as diferenças entre o lado esquerdo e o direito são mínimas: no grupo I a diferença é de 0,1 mm, no grupo II é de 0,015 mm e no grupo III de 0,162 mm.

		Kolmogorov-Smirnov		
		Valor	df	p
Parahipocampo Esquerdo	Grupo I	0,125	26	0,200
	Grupo II	0,158	20	0,200
	Grupo III	0,111	31	0,200
Parahipocampo Direito	Grupo I	0,147	26	0,156
	Grupo II	0,209	20	0,022
	Grupo III	0,117	31	0,200

Tabela 39 - Teste de normalidade de K-S (variável *parahipocampo*)

Analisando a tabela 39, podemos dizer que as duas variáveis apresentam uma distribuição normal, excepto o grupo II da variável *giro uncal do parahipocampo direito*. À semelhança do que foi realizado para outras variáveis, também, aqui, transformamos a variável escalar em nominal para podermos aplicar correlações estatísticas importantes: grupo 1 - [2mm, 3mm[, grupo 2 - [3mm, 4mm[, grupo 3 - [4mm, 5mm[, grupo 4 - [5mm, 6mm[, grupo 5 - [6mm, 7mm[, grupo 6 - [7mm, 8mm[, grupo 7 - [8mm, 9mm[, grupo 8 - [9mm, 10mm[, grupo 9 - [10mm, 11mm[e grupo 10 - [11mm, 12mm[.

No que diz respeito ao giro uncal do parahipocampo esquerdo:

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
C2	N (%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)	2 (2,6%)
C3	N (%)	3 (3,9%)	3 (3,9%)	8 (10,4%)	14 (18,2%)
C4	N (%)	2 (2,6%)	8 (10,4%)	2 (2,6%)	12 (15,6%)
C5	N (%)	6 (7,8%)	7 (9,1%)	8 (10,4%)	21 (27,3%)
C6	N (%)	11 (14,3%)	0 (0%)	7 (9,1%)	18 (23,4%)
C7	N (%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	4 (5,2%)	8 (10,4%)
C9	N (%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)
C10	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Total	N (%)	26 (33,8%)	20 (26,0%)	31 (40,3%)	77 (100,0%)

Tabela 40 - Tabela de contingência relacionando as classes do giro uncal do parahipocampo esquerdo e a informação clínica

Segundo a tabela 40, podemos dizer que não existe, aparentemente, um predomínio de nenhuma classe do giro uncal do parahipocampo esquerdo em nenhum grupo dado que, por exemplo, no grupo III as classes que apresentam maior número de doentes são a classe 2, 3, 5 e 10, ou seja, os indivíduos das diferentes classes parecem estar distribuídos pelos diferentes grupos de forma pouco ordenada. Contudo, é importante realizar-se o teste exacto de Fisher (tabela 41) para averiguar a existência de correlação estatisticamente significativa entre as duas variáveis agora em análise.

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	25,924	14	
Likelihood Ratio	29,208	14	0,010
Teste Exacto de Fisher	24,907		0,008

Tabela 41 - Teste Exacto de Fisher para a associação entre giro uncal do parahipocampo esquerdo e informação clínica

Recorrendo ao teste exacto de Fisher pode dizer-se ($p=0,008$) que as variáveis *informação clínica* e *giro uncal do parahipocampo esquerdo* estão relacionadas. É, no entanto, imperioso avaliar-se a força desta associação (tabela 42).

	Valor	p
Correlação de Spearman	-0,105	0,362

Tabela 42 - Coeficiente de correlação Ró de Spearman

De acordo com o Ró de Spearman (-0,105), a relação entre as variáveis é fraca e negativa. Todavia, pelo facto de não ser significativa do ponto de vista estatístico ($p=0,362$), temos de reconhecer que não existe, segundo este teste, associação entre as variáveis. Por conseguinte, aceitamos a independência entre as variáveis.

No que diz respeito ao parahipocampo direito:

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
1	N (%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)
2	N (%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	2 (2,6%)
3	N (%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	7 (9,1%)	10 (13,0%)
4	N (%)	3 (3,9%)	9 (11,7%)	4 (5,2%)	16 (20,8%)
5	N (%)	10 (13,0%)	3 (3,9%)	9 (11,7%)	22 (28,6%)

6	N (%)	5 (6,5%)	5 (6,5%)	4 (5,2%)	14 (18,2%)
7	N (%)	3 (3,9%)	1 (1,3%)	6 (7,8%)	10 (13,0%)
8	N (%)	2 (2,6%)	0 (,0%)	0 (0%)	2 (2,6%)
Total	N (%)	26 (33,8%)	20 (26,0%)	31 (40,3%)	77 (100,0%)

Tabela 43 - Tabela de contingência relacionando as classes do giro uncal do parahipocampo direito e a informação clínica

Analisando a tabela anterior, pode visualizar-se, tal como aconteceu no giro uncal do parahipocampo esquerdo, alguma dispersão das classes definidas pelos diferentes grupos. Contudo, é importante proceder à realização do teste exacto de Fisher para se perceber se existe verdadeiramente relação estatística.

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	23,609	14	
Likelihood Ratio	24,103	14	0,063
Teste Exacto de Fisher	20,277		0,053

Tabela 44 - Teste Exacto de Fisher (variável *parahipocampo*)

Analisando a tabela 44, pode dizer-se que, assumindo um erro de 5%, as variáveis *informação clínica* e *giro uncal do parahipocampo direito* não estão relacionadas, tal como já se previa pela análise da tabela de contingência.

5.7 - Correlacionar a altura da cisura coroideia (plano coronal) com a informação clínica

Para se estudar esta variável é importante proceder antes de mais à sua caracterização na amostra (tabela 45).

	Altura da Cisura Coroideia Esquerda	Altura da Cisura Coroideia Direita
Média	2,674	2,619
Mediana	2,600	2,400
Moda	2,1	2,1
Desvio Padrão	0,9138	0,9627
Variância	0,835	0,927

Mínimo	0,9	0,9
Máximo	5,1	5,9
Percentis		
25	2,100	2,100
50	2,600	2,400
75	3,200	3,100

Tabela 45 - Descrição estatística da *altura da cisura coroideia*

Como pode observar-se, as médias das alturas do lado esquerdo e direito são muito semelhantes, 2,67 e 2,62 mm, respectivamente. O DP é bastante pequeno em ambos os casos. No lado esquerdo 50% das observações, situam-se abaixo de 2,6 mm e até ao mínimo de 0,9 mm enquanto que no lado direito 50% dos indivíduos da amostra apresentam valores inferiores a 2,4 mm. O valor máximo é de 5,1 mm no lado esquerdo e 5,9 mm no direito. Segue-se o gráfico de relação entre os grupos I, II e III, com a altura das cisuras esquerda e direita.

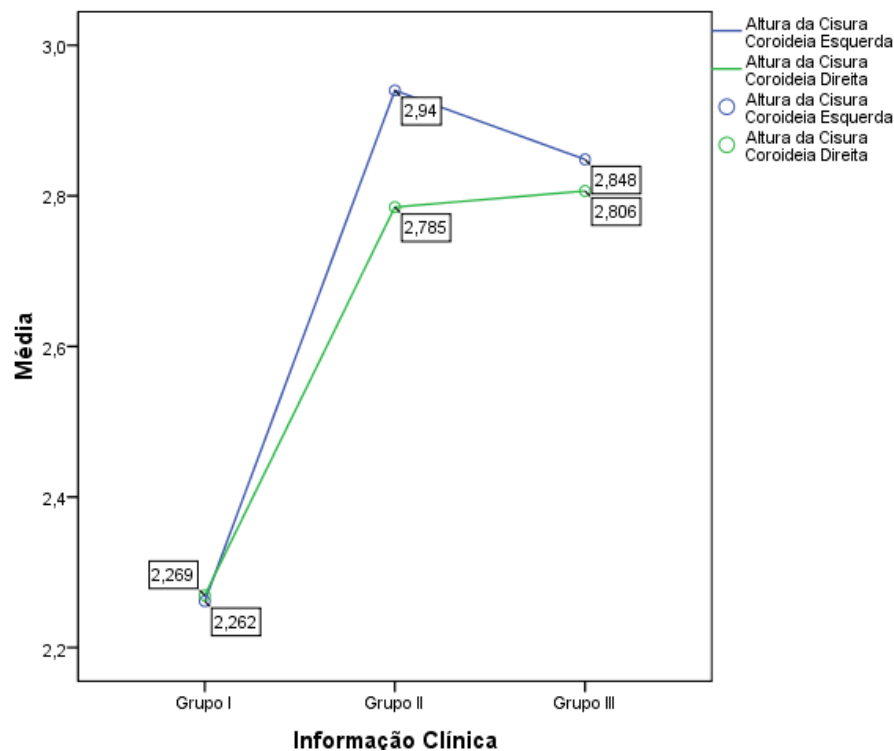


Figura 12 - Comparação entre as médias das alturas das cisuras coroideia esquerda e direita e a informação clínica

De acordo com o gráfico, pode observar-se que a altura da cisura coroideia esquerda é praticamente sempre superior à altura da cisura coroideia direita, apesar da diferença ser sempre pequena. Para além disso, a altura aumenta no lado direito do grupo I para o II e do II para o grupo III, enquanto que no lado esquerdo diminui do grupo II para o grupo III, apesar da diminuição ser muito pequena. Analise-se, agora, os IC com 95% de certeza para cada grupo:

				Valor (mm)	DP (mm)
Altura da Cisura Coroideia Esquerda	Grupo I	Média		2,262	0,1341
		IC de 95%	Limite Inferior	1,985	
			Limite Superior	2,538	
	Grupo II	Média		2,940	0,2349
		IC de 95%	Limite Inferior	2,448	
			Limite Superior	3,432	
	Grupo III	Média		2,848	0,1608
		IC de 95%	Limite Inferior	2,520	
			Limite Superior	3,177	
Altura da Cisura Coroideia Direita	Grupo I	Média		2,269	0,1463
		IC de 95%	Limite Inferior	1,968	
			Limite Superior	2,571	
	Grupo II	Média		2,785	0,2468
		IC de 95%	Limite Inferior	2,268	
			Limite Superior	3,302	
	Grupo III	Média		2,806	0,1752
		IC de 95%	Limite Inferior	2,449	
			Limite Superior	3,164	

Tabela 46 - Intervalos de confiança para a altura da cisura corioideia esquerda e direita

Realizam-se agora os testes de normalidade K-S:

		Kolmogorov-Smirnov		
		Valor	df	p
Altura da Cisura Coroideia Esquerda	Grupo I	0,099	26	0,200
	Grupo II	0,094	20	0,200
	Grupo III	0,089	31	0,200
Altura da Cisura Coroideia Direita	Grupo I	0,123	26	0,200
	Grupo II	0,181	20	0,086
	Grupo III	0,156	31	0,053

Tabela 47 - Teste de normalidade K-S (variável *altura da cisura corioideia*)

Pelo teste de K-S verificamos que as variáveis apresentam uma distribuição normal. Transformou-se, em seguida, a variável escalar em nominal através da divisão em classes: grupo 1 - [0mm, 1mm[, grupo 2 - [1mm, 2mm[, grupo 3 - [2mm, 3mm[, grupo 4 - [3mm, 4mm[, grupo 5 - [4mm, 5mm[e grupo 6 - [5mm, 6mm[. Relativamente à altura da cisura corioideia esquerda:

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
C1	N (%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0%)	2 (2,6%)
C2	N (%)	6 (7,8%)	2 (2,6%)	4 (5,2%)	12 (15,6%)
C3	N (%)	15 (19,5%)	8 (10,4%)	13 (16,9%)	36 (46,8%)
C4	N (%)	4 (5,2%)	5 (6,5%)	10 (13,0%)	19 (24,7%)
C5	N (%)	0 (0%)	4 (5,2%)	3 (3,9%)	7 (9,1%)
C6	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Total	N (%)	26 (33,8%)	20 (26,0%)	31 (40,3%)	77 (100,0%)

Tabela 48 - Tabela de contingência relacionando as classes da variável *altura da cisura coroideia esquerda* com a *informação clínica*

Constata-se que nas classes mais baixas há um predomínio de indivíduos do grupo I e nas classes mais altas o predomínio é do grupo III. Contudo, para avaliar esta relação com exactidão, realizamos o teste exacto de Fisher.

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	12,010	10	0,270
Likelihood Ratio	14,717	10	0,187
Teste Exacto de Fisher	12,036		0,201

Tabela 49 - Teste Exacto de Fisher (variável *altura da cisura coroideia*)

Tendo em conta que o valor $p=0,2$ não existe associação entre as variáveis. Relativamente à *altura da cisura coroideia direita*:

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
C1	N (%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0%)	2 (2,6%)
C2	N (%)	7 (9,1%)	2 (2,6%)	5 (6,5%)	14 (18,2%)
C3	N (%)	14 (18,2%)	10 (13,0%)	15 (19,5%)	39 (50,6%)
C4	N (%)	3 (3,9%)	4 (5,2%)	8 (10,4%)	15 (19,5%)

C5	N (%)	1 (1,3%)	3 (3,9%)	2 (2,6%)	6 (7,8%)
C6	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Total	N (%)	26 (33,8%)	20 (26,0%)	31 (40,3%)	77 (100,0%)

Tabela 50 - Tabela de contingência relacionando as classes da variável *altura da cisura coroideia direita* com a *informação clínica*

Contrariamente à altura da cisura coroideia esquerda, no lado direito, a distribuição dos doentes pelos diferentes grupos parece ser feita de forma algo aleatória dado que, por exemplo, 6,5% dos doentes da classe 2 são do grupo III e 19,5% dos doentes da classe 3 também são do grupo III.

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	8,282	10	0,654
Likelihood Ratio	9,236	10	0,663
Teste Exacto de Fisher	8,317		0,597

Tabela 51 - Teste Exacto de Fisher (variável *altura da cisura coroideia*)

Também aqui o teste exacto de Fisher indica que não existe associação entre as variáveis.

5.8 - Correlacionar a largura do corno temporal (plano coronal) com a informação clínica

Numa primeira análise pode dizer-se que as diferenças são mínimas entre o lado esquerdo e o direito, excepto quando comparamos a amplitude (*range*) entre máximo e mínimo que para o lado esquerdo é de 11,7 mm e no lado direito de 7,7 mm. Apesar dos valores máximos serem bastante elevados, apenas 25% dos doentes da amostra apresenta valores acima de 5,4 mm no lado esquerdo e 5,1 mm no lado direito. A média é de 4,25 mm para o lado esquerdo e 4,14 mm para o lado direito.

	Largura do corno (cabeça) esquerdo	Largura do corno (cabeça) direito
Média	4,253	4,144
Mediana	3,800	3,900
Moda	3,1	1,7 ^a
Desvio Padrão	2,3012	1,7160
Variância	5,296	2,945

Mínimo		1,1	1,7
Máximo		12,8	9,4
Percentis	25	2,600	2,900
	50	3,800	3,900
	75	5,400	5,100

a. Existem múltiplos valores para a moda. O valor mais baixo é exibido.

Tabela 52 - Descrição estatística da variável *cornos temporais*

Segue-se o gráfico que apresenta a distribuição das larguras dos cornos temporais esquerdo e direito segundo os grupos definidos.

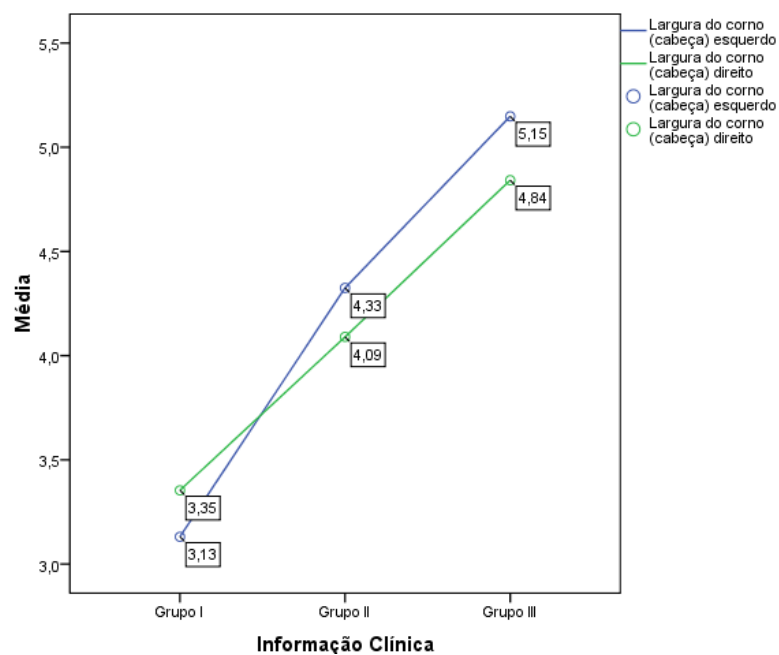


Figura 13 - Comparação entre as médias das larguras dos cornos temporais esquerdo e direito e a informação clínica

Como se pode verificar na figura 13, apenas no grupo I a largura do corno temporal direito tem valores superiores ao lado esquerdo. Contudo, as diferenças são sempre pequenas:

Grupo I - diferença de 0,22 mm

Grupo II - diferença de 0,24 mm

Grupo III - diferença de 0,41 mm

				Valor (mm)	DP (mm)
Largura do corno (cabeça) esquerdo	Grupo I	Média		3,131	0,2859
		IC de 95%	Limite Inferior	2,542	
			Limite Superior	3,720	
	Grupo II	Média		4,325	0,5682
		IC de 95%	Limite Inferior	3,136	
			Limite Superior	5,514	
	Grupo III	Média		5,148	0,4262
		IC de 95%	Limite Inferior	4,278	
			Limite Superior	6,019	
Largura do corno (cabeça) direito	Grupo I	Média		3,354	0,2525
		IC de 95%	Limite Inferior	2,834	
			Limite Superior	3,874	
	Grupo II	Média		4,090	0,4010
		IC de 95%	Limite Inferior	3,251	
			Limite Superior	4,929	
	Grupo III	Média		4,842	0,3108
		IC de 95%	Limite Inferior	4,207	
			Limite Superior	5,477	

Tabela 53 - IC para a largura do corno esquerdo e direito

Para melhor compreendermos a importância desta variável convertemo-la numa variável nominal: grupo 1 - [1mm, 2mm[, grupo 2 - [2mm, 3mm[, grupo 3 - [3mm, 4mm[, grupo 4 - [4mm, 5mm[, grupo 5 - [5mm, 6mm[, grupo 6 - [6mm, 7mm[, grupo 7 - [7mm, 8mm[, grupo 8 - [8mm, 9mm[, grupo 9 - [9mm, 10mm[, grupo 10 - [10mm, 11mm[, grupo 11 - [11mm, 12mm[e grupo 12 - [12mm, 13mm[. Em seguida analisamos individualmente a largura do corno esquerdo:

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
C1	N (%)	7	3	1	11
		(9,1%)	(3,9%)	(1,3%)	(14,3%)
C2	N (%)	10	2	2	14
		(13,0%)	(2,6%)	(2,6%)	(18,2%)
C3	N (%)	3	4	9	16
		(3,9%)	(5,2%)	(11,7%)	(20,8%)
C4	N (%)	3	4	6	13
		(3,9%)	(5,2%)	(7,8%)	(16,9%)
C5	N (%)	1	5	3	9
		(1,3%)	(6,5%)	(3,9%)	(11,7%)
C6	N (%)	1	0	4	5
		(1,3%)	(0%)	(5,2%)	(6,5%)

C7	N (%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0%)	2 (2,6%)
C8	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,9%)	3 (3,9%)
C9	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)
C10	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
C12	N (%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)
Total	N (%)	26 (33,8%)	20 (26,0%)	31 (40,3%)	77 (100,0%)

Tabela 54 - Tabela de contingência da largura do corno esquerdo

De acordo com a tabela anterior há um predomínio das classes mais baixas no grupo I e as larguras do corno temporal maiores estão ligadas ao grupo III.

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	38,496	20	
Likelihood Ratio	41,936	20	0,004
Teste Exacto de Fisher	33,156		0,003

Tabela 55 - Teste Exacto de Fisher (variável *cornos temporais*)

Assumindo um nível de significância de 0,05 verifica-se que existe associação estatisticamente significativa entre a variável *largura do corno temporal esquerdo* e a variável *informação clínica*. Quer isto dizer que a largura do corno temporal esquerdo é significativamente importante para distinguir os três grupos.

	Valor	p
Correlação de Spearman	0,448	0,000

Tabela 56 - Coeficiente de correlação de Spearman (variável *cornos temporais*)

De acordo com o Ró de Spearman podemos dizer que existe uma relação moderada (0,448) e positiva entre as variáveis.

Analisando, agora, a largura do corno temporal direito:

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
C1	N (%)	3 (3,9%)	2 (2,6%)	0 (0%)	5 (6,5%)
C2	N (%)	9 (11,7%)	4 (5,2%)	5 (6,5%)	18 (23,4%)
C3	N (%)	6 (7,8%)	4 (5,2%)	7 (9,1%)	17 (22,1%)
C4	N (%)	5 (6,5%)	6 (7,8%)	5 (6,5%)	16 (20,8%)
C5	N (%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	4 (5,2%)	7 (9,1%)
C6	N (%)	1 (1,3%)	2 (2,6%)	6 (7,8%)	9 (11,7%)
C7	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,9%)	3 (3,9%)
C8	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
C9	N (%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)
Total	N (%)	26 (33,8%)	20 (26,0%)	31 (40,3%)	77 (100,0%)

Tabela 57 - Tabela de contingência da largura do corno direito

Da mesma forma que no corno temporal esquerdo, as classes mais baixas (correspondente a alturas mais pequenas no corno temporal) aparecem sobretudo no grupo I e as alturas do corno temporal direito maiores aparecem fundamentalmente no grupo III.

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	19,516	16	
Likelihood Ratio	22,556	16	0,198
Teste Exacto de Fisher	17,378		0,276

Tabela 58 - Teste Exacto de Fisher (variável *cornos temporais*)

Assumindo um nível de significância de 0,05, verifica-se que não existe associação estatisticamente significativa entre a variável *largura do corno temporal direito* e a variável *informação clínica*. Quer isto dizer que a largura do corno temporal direito não é significativamente importante para distinguir os três grupos.

	Valor	<i>p</i>
Correlação de Spearman	0,366	0,001

Tabela 59 - Coeficiente de Correlação de Spearman (variável *cornos temporais*)

De acordo com o Ró de Spearman podemos dizer que existe uma relação moderada (0,366) e positiva entre as variáveis.

5.9 - Correlacionar a espessura das hipodensidades justafrontais “em coifa” com a informação clínica

Média	5,466
Mediana	5,200
Moda	0,0
Desvio Padrão	4,7813
Variância	22,861
Mínimo	0,0
Máximo	18,8
	25 0,000
Percentis	50 5,200
	75 8,700

Tabela 60 - Descrição estatística da variável *hipodensidades justafrontais*

Como pode visualizar-se na tabela 60, a média é de 5,47 mm com um DP bastante elevado de 4,78 mm. Pode afirmar-se que 50% das observações têm valores inferiores a 5,2 mm até ao mínimo de 0 mm (ausência de hipodensidades). O valor máximo registado foi de 18,8 mm sendo que, apenas 25% das observações estão acima de 8,7 mm.

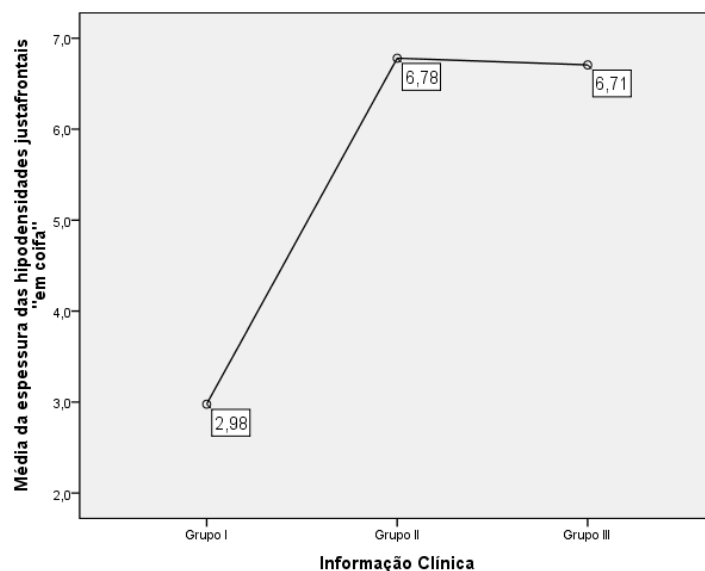


Figura 14 - Comparação entre as médias das espessuras das hipodensidades justafrontais “em coifa” e a Informação clínica

Após análise da figura 14, verifica-se que a subida é muito acentuada entre o grupo I e o grupo II mas desce ligeiramente entre este e o terceiro. Pode, portanto, dizer-se que a espessura das hipodensidades mais do que duplicam entre o grupo I e os restantes.

			Valor (mm)	DP (mm)
Grupo I	Média		2,977	0,5941
	IC de 95%	Limite Inferior	1,753	
		Limite Superior	4,20	
Grupo II	Média		6,780	1,0986
	IC de 95%	Limite Inferior	4,480	
		Limite Superior	9,080	
Grupo III	Média		6,706	0,9310
	IC de 95%	Limite Inferior	4,805	
		Limite Superior	8,608	

Tabela 61 - IC para a espessura das hipodensidades frontais “em coifa”

Como tínhamos visto na figura 14, também aqui constatamos os valores das médias para os três grupos com os IC de 95%.

Kolmogorov-Smirnov			
	Valor	Df	p
Grupo I	0,299	26	0,000
Grupo II	0,116	20	0,200
Grupo III	0,128	31	0,200

Tabela 62 - Teste de normalidade K-S (variável *hipodensidades justafrontais*)

Após análise da tabela 62, podemos dizer que apenas no grupo I a espessura das hipodensidades frontais não possuem uma distribuição normal.

Em seguida, transformou-se a variável escalar numa variável de nível ordinal. Para tal recorreu-se à classificação da leucoaraiosis de *Hachinski*: grau 1 (discreta, até 5 mm), grau 2 (moderada, 5-10) e grau 3 (acentuada, > 10 mm).

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
Grau 1	N	18	8	11	37
	(%)	(23,4%)	(10,4%)	(14,3%)	(48,1%)
Grau 2	N	8	6	14	28
	(%)	(10,4%)	(7,8%)	(18,2%)	(36,4%)
Grau 3	N	0	6	6	12
	(%)	(0%)	(7,8%)	(7,8%)	(15,6%)
Total	N	26	20	31	77
	(%)	(33,8%)	(26,0%)	(40,3%)	(100,0%)

Tabela 63 - Correlação Espessura da coifa frontal hipodensa e informação clínica

Na tabela 63, constata-se que no grau 1 de *Hachinski* a maioria dos doentes da amostra corresponde ao Grupo I (23.4%) enquanto que no grau 2 e 3 predominam os doentes do grupo III (empatado com o grupo II no último grau).

	Valor	df	p
χ^2 de Pearson	11,824	4	0,018
Likelihood Ratio	15,086	4	0,007
Teste Exacto de Fisher	12,575		0,011

Tabela 64 - Teste Exacto de Fisher (variável *hipodensidades justafrontais*)

De acordo com o teste exacto de Fisher, podemos dizer que existe associação entre os grupos de pacientes definidos e a espessura da coifa frontal. A força desta relação é moderada de acordo com o teste Ró de Spearman (tabela 65).

	Valor	p
Correlação de Spearman	0,300	0,008

Tabela 65 - Correlação de Spearman (variável *hipodensidades justafrontais*)

5.10 - Análise discriminante

O primeiro passo é o cumprimento dos pressupostos deste tipo de análise. O quadro seguinte apresenta, para cada grupo, as médias e os DP dos 77 indivíduos avaliados por TC.

		Média	DP
Grupo I	Idade dos doentes	73,154	5,6334
	Altura do Hipocampo Esquerdo	4,788	0,9227
	Altura do Hipocampo Direito	4,958	0,8016
	Parahipocampo Esquerdo	6,804	1,4312
	Parahipocampo Direito	6,704	1,6143
	Ângulo Caloso	131,954	9,8747
	Altura da Cisura Coroideia Esquerda	2,262	0,6836
	Altura da Cisura Coroideia Direita	2,269	0,7461
	Largura do corno (cabeça) esquerdo	3,131	1,4579
	Largura do corno (cabeça) direito	3,354	1,2875
	Espessura da coifa frontal hipodensa	2,977	3,0291
Grupo II	Idade dos doentes	77,000	7,3270
	Altura do Hipocampo Esquerdo	4,180	0,8237
	Altura do Hipocampo Direito	4,275	0,7369
	Parahipocampo Esquerdo	6,000	1,0916
	Parahipocampo Direito	6,015	1,2592
	Ângulo Caloso	133,635	9,4586
	Altura da Cisura Coroideia Esquerda	2,940	1,0505
	Altura da Cisura Coroideia Direita	2,785	1,1037
	Largura do corno (cabeça) esquerdo	4,325	2,5410
	Largura do corno (cabeça) direito	4,090	1,7932
	Espessura da coifa frontal hipodensa	8,175	7,2287
Grupo III	Idade dos doentes	77,290	5,9172
	Altura do Hipocampo Esquerdo	4,058	0,8884
	Altura do Hipocampo Direito	3,948	0,9366
	Parahipocampo Esquerdo	6,439	1,7858
	Parahipocampo Direito	6,277	1,5106
	Ângulo Caloso	129,935	13,7958
	Altura da Cisura Coroideia Esquerda	2,848	0,8951
	Altura da Cisura Coroideia Direita	2,806	0,9757
	Largura do corno (cabeça) esquerdo	5,148	2,3732
	Largura do corno (cabeça) direito	4,842	1,7307
	Espessura da coifa frontal hipodensa	6,706	5,1835
Total	Idade dos doentes	75,818	6,4313
	Altura do Hipocampo Esquerdo	4,336	0,9323
	Altura do Hipocampo Direito	4,374	0,9415

Parahipocampo Esquerdo	6,448	1,5254
Parahipocampo Direito	6,353	1,4929
Ângulo Caloso	131,578	11,4818
Altura da Cisura Coroideia Esquerda	2,674	0,9138
Altura da Cisura Coroideia Direita	2,619	0,9627
Largura do corno (cabeça) esquerdo	4,253	2,3012
Largura do corno (cabeça) direito	4,144	1,7160
Espessura da coifa frontal hipodensa	5,829	5,5886

Tabela 66 - Médias e DP das variáveis dependentes do estudo

A tabela 67, intitulada *Log Determinants*, mostra as dispersões existentes nos grupos. No grupo III, observa-se a maior dispersão (9,533) enquanto que no grupo II se apresenta a menor dispersão (5,829).

<i>Log Determinant</i>	
Grupo I	6,550
Grupo II	5,829
Grupo III	9,533
<i>Pooled within-groups</i>	10,326

Tabela 67 - Log Determinants

O teste *Box's M* (tabela 68) verifica se as diferentes dispersões observadas são ou não estatisticamente significativas. Este teste é muito sensível a afastamentos da normalidade. Uma vez que este teste tem um nível de significância de 0,064, pode-se concluir pela insignificância das diferenças observadas, ou seja, pela igualdade das dispersões entre os grupos, qualquer que seja o erro tipo I do analista.

<i>Box's M</i>		203,638
F	Approx.	1,195
	df1	132
	df2	11533,724
	P	0,064

Tests null hypothesis of equal population covariance matrices.

Tabela 68 - Teste Box's M

A segunda parte consiste na análise dos resultados desta análise discriminante. O *lambda de Wilk* informa sobre as diferenças entre os grupos, para cada uma das variáveis individualmente. Obtém-se pelo rácio da variação dentro dos grupos (variação não explicada) sobre a variação total. Este rácio varia entre 0 e 1, onde os pequenos valores indicam grandes diferenças entre os grupos e os grandes valores indicam não haver diferenças entre os grupos.

Como o *lambda de Wilk* não considera as correlações entre as variáveis explicativas, a interpretação do nível de significância associado a cada variável não obriga a mantê-la ou a removê-la do modelo.

A não rejeição da hipótese de igualdade da média de uma variável nos grupos, aumenta a probabilidade de ser classificada incorrectamente noutro grupo.

A tabela seguinte apresenta os resultados da ANOVA univariada e mostra que existem grandes diferenças significativas entre os três grupos de doentes (I, II e III) em relação às seguintes variáveis e assumindo um valor $p=0,05$: espessura do hipocampo esquerdo e direito, idade dos doentes, altura da cisura coroideia esquerda, largura do corno (cabeça) esquerdo e direito.

	Lambda de Wilks	F	df1	df2	p
Ângulo Caloso	0,983	0,646	2	74	0,527 (N.S.)
Espessura do Hipocampo Esquerdo	0,876	5,247	2	74	0,007
Espessura do Hipocampo Direito	0,782	10,300	2	74	0,000
Parahipocampo Esquerdo	0,959	1,595	2	74	0,210 (N.S.)
Parahipocampo Direito	0,967	1,280	2	74	0,284 (N.S.)
Idade	0,911	3,614	2	74	0,032
Altura da Cisura Coroideia Esquerda	0,893	4,426	2	74	0,015
Altura da Cisura Coroideia Direita	0,932	2,718	2	74	0,073
Largura do corno (cabeça) esquerdo	0,857	6,192	2	74	0,003
Largura do corno (cabeça) direito	0,860	6,037	2	74	0,004
Espessura da coifa frontal hipodensa	0,854	6,301	2	74	0,003

Tabela 69 - ANOVA univariada

Uma forma de avaliar a contribuição de cada variável para a discriminação entre os grupos consiste em analisar a correlação entre os valores de cada variável explicativa com a função discriminante através da matriz de estrutura.

Na sua interpretação tem de se atender à correlação entre as variáveis explicativas pois isso afecta o valor e o sinal dos coeficientes de correlação. De facto, caso duas variáveis tenham correlação 1, incluir ambas não fornece mais informação do que incluir uma só.

A tabela 70 mostra que a maior correlação é positiva e estabelece-se entre a altura da cisura coroideia esquerda e a largura do corno (cabeça) esquerdo (+ 0,443) permitindo afirmar que em média maiores níveis de altura da cisura coroideia esquerda estão associados a maior largura do corno esquerdo. Refira-se que se excluíram os casos de relação entre variáveis idênticas de lados diferentes (ex: altura do hipocampo esquerdo e direito).

Não há problemas de multicolinearidade, uma vez que os coeficientes de correlação entre as variáveis independentes são inferiores em termos absolutos a 0,9 e a tolerância é superior a 0,1.

11

Correlação										
Ângulo Caloso	ACC	Espessura do Hipocampo Esquerdo	Espessura do Hipocampo Direito	Parahipo campo Esquerdo	Parahipo campo Direito	Idade	Altura da Cisura Coróideia Esquerda	Altura da Cisura Coróideia Direita	Largura do corno (cabeça) esquerdo	Largura do corno (cabeça) direito
1,000	-0,250	1,000	0,753	0,216	0,298	-0,126	-0,143	-0,111	-0,069	-0,103
0,250	0,753	1,000	0,298	0,389	-0,344	-0,142	-0,109	-0,081	0,017	0,115
0,277	0,216	0,298	1,000	0,525	-0,066	0,121	0,157	0,126	0,032	0,306
0,126	0,389	0,341	0,525	1,000	0,066	0,180	0,835	1,000	0,330	0,307
0,044	0,298	0,341	0,525	0,066	0,180	0,126	0,443	0,330	1,000	0,801
0,053	0,216	0,298	0,341	0,525	0,066	0,180	0,443	0,330	0,801	1,000
0,143	0,216	0,298	0,341	0,525	0,066	0,180	0,443	0,330	0,801	0,136
0,111	0,216	0,298	0,341	0,525	0,066	0,180	0,443	0,330	0,801	0,136
0,069	0,216	0,298	0,341	0,525	0,066	0,180	0,443	0,330	0,801	0,136
0,103	0,216	0,298	0,341	0,525	0,066	0,180	0,443	0,330	0,801	0,136
-0,105	0,216	0,298	0,341	0,525	0,066	0,180	0,443	0,330	0,801	0,136

Tabela 70 - Pooled Within-Groups Matrices

A matriz da estrutura evidencia a contribuição de cada variável para a função discriminante, realçando com um asterisco as variáveis mais importantes. Quanto maiores forem os coeficientes (em valor absoluto) mais a função discriminante detém a informação contida nessas variáveis.

	Função	
	1	2
Espessura do Hipocampo Direito	0,718*	0,088
Largura do corno (cabeça) esquerdo	-0,552*	-0,152
Largura do corno (cabeça) direito	-0,534*	-0,245
Espessura do Hipocampo Esquerdo	0,512*	-0,076
Espessura da coifa frontal hipodensa	-0,491*	0,488
Altura da Cisura Coroideia Esquerda	-0,443*	0,291
Idade	-0,420*	0,129
Altura da Cisura Coroideia Direita	-0,363*	0,129
Parahipocampo Esquerdo	0,190	-0,371*
Ângulo Caloso	0,072	0,292*
Parahipocampo Direito	0,205	-0,263*

Pooled within-groups correlations between discriminating variables and standardized canonical discriminant functions
Variables ordered by absolute size of correlation within function.

*. Largest absolute correlation between each variable and any discriminant function

Tabela 71 - Matriz da Estrutura

Os quadros seguintes apresentam as estatísticas e os testes que permitem avaliar a importância das funções discriminantes.

Os valores próprios (*eigenvalues*) são os rácios que se obtêm da divisão que resulta da variação entre os grupos pela variação dentro dos grupos. Quanto mais afastado de 1, maior será a variação entre os grupos explicada pela função discriminante.

Função	<i>Eigenvalue</i>	% de Variância	% Cumulativa	Correlação canónica
1	0,537 ^a	75,7	75,7	0,591
2	0,172 ^a	24,3	100,0	0,383

a. As duas primeiras funções discriminantes foram utilizadas na análise.

Tabela 72 - Valores próprios (*eigenvalues*)

Os valores próprios indiciam ser de reter apenas a primeira função discriminante.

A primeira função contribui com 75,7% para o total da variância entre os grupos, sendo efectivamente a que tem maior poder de separação. A segunda função explica apenas 24,3%, pelo que se abandona.

A correlação canónica forma uma combinação linear das variáveis dependentes e uma combinação linear das variáveis independentes. Com base nesta, procuram-se os valores dos coeficientes dessas combinações, que produzam a máxima correlação possível entre as

combinações (*Sheth, 1971*). O Coeficiente de Correlação Canónica, quando elevado ao quadrado, permite averiguar a percentagem de variância explicada pela função, nos grupos encontrados (*Malhotra, 1993*), pelo que a primeira função explica 34,9% e a segunda 14,7%.

Teste de funções	Lambda de Wilk	Qui-quadrado	df	p
1 through 2	0,555	40,587	22	0,009
2	0,853	10,941	10	0,362

Tabela 73 - Wilks' Lambda

A significância estatística das funções é representada pelo valor Lambda de Wilk, que transformado num Qui-Quadrado, é significativo ao nível de 0,009, o que demonstra que a primeira função é significativa para discriminar entre os grupos encontrados (*Mitchell, 1994b*) mas a segunda não ($p=0,362$).

Por último, podemos afirmar que as variáveis com relação estatisticamente significativa com os 3 grupos de indivíduos são, por ordem de influência discriminativa:

- 1) Espessura do hipocampo direito
- 2) Largura do corno temporal esquerdo
- 3) Largura do corno temporal direito
- 4) Espessura do hipocampo esquerdo
- 5) Espessura da coifa frontal
- 6) Altura da cisura coroideia esquerda
- 7) Idade
- 8) Altura da cisura coroideia direita
- 9) Parahipocampo esquerdo
- 10) Ângulo Caloso
- 11) Parahipocampo Direito

6. Discussão

6.1 Discussão das variáveis em estudo

Braak e Braak reportaram a presença de tranças neurofibrilares (TNF) no hipocampo em idosos do grupo controlo no exame posmorte e alterações mais extensas no hipocampo e LTM nos indivíduos do grupo da DCL. Os resultados de um estudo recente (*Morris et al., 2001*) indicam que os pacientes com DCL geralmente apresentam no exame neuropatológico alterações relacionadas com a DA. Os nossos dados providenciam dados que são compatíveis com este ponto de vista dado que no grupo II houve uma diminuição de 13.2% na espessura do hipocampo em relação ao grupo-controlo (grupo I). As evidências de diminuição da espessura do hipocampo em indivíduos sem DA estabelecida são importantes e estatisticamente significativos, tendo já sido referidos num estudo recente em 2003 (*Henry Rusinek et al., 2003*) e no qual se confirmou que essa diminuição da altura do hipocampo é preditiva de um declínio futuro da memória. À semelhança de um estudo de 2001 (*A. T. Du et al., 2001*), parece provável que os indivíduos com DCL tenham diminuição da espessura do hipocampo comparados com o grupo controlo e adivinha-se igualmente aceitável que, apesar de serem considerados como um grupo não demencial, apresentem uma maior probabilidade de progressão para a DA. O poder discriminativo da altura do hipocampo entre DCL e DA não é, no entanto, significativo do ponto de vista estatístico e a diversa bibliografia confirma diferentes valores de sensibilidade que variam de 50-85%. No nosso estudo, a diferença entre o grupo II e o grupo III, que representam dois grupos de gravidade clínica diferente, não foi suficientemente distinta para ser estabelecida uma relação estatística aceitável. Contudo, entre estes dois grupos e o grupo controlo (grupo I) a redução hipocámpica foi superior a 13%. Se considerarmos a diferença entre a média da espessura do hipocampo no grupo III e a ela subtrairmos o dobro do DP, teremos um valor de risco cognitivo elevado igual a 3.2mm. Na nossa amostra, 17% possui valores de espessura de hipocampo inferiores a este limite por nós proposto e a partir do qual consideramos existir um risco cognitivo elevado. Nestes casos, seria importante a realização da RM dada a maior sensibilidade e especificidade discriminativa e diagnóstica desta técnica. Aquilo que podemos ainda concluir, é que o grau de atrofia hipocámpica depende muito provavelmente da etiologia, da gravidade dos sintomas, dos factores de risco. Existem dados contraditórios em relação à altura do hipocampo do lado esquerdo e do lado direito. Alguns estudos anteriores (*Soininen HS et al., 1994; Watson C et al., 1992; Jack CR et al., 1988; Jack CR et al., 1989; Jack CR et al., 1990; Cascino et al., 1991*) reportaram que o hipocampo direito é maior que o esquerdo enquanto que outras investigações não confirmaram esta assimetria (*Lencz et al., 1990; Scott et al., 1990; Cook et al., 1992*). No nosso estudo, verificamos que a espessura do hipocampo esquerdo é inferior à espessura do hipocampo direito, excepto no grupo III. A diferença interhemisférica não obteve, no entanto, validação estatística. Muito recentemente (Zhang et

al., 2010), um estudo confirmou que a diminuição da espessura do hipocampo esquerdo é mais preditiva do risco cognitivo do que a diminuição do lado direito.

Vários estudos associaram a *leucoaraiosis* à deterioração intelectual (Tanaka Y et al., 1989; Junqué C et al., 1990; Fukuda H et al., 1990). Foi demonstrado que os doentes com *leucoaraiosis* desenvolveram demência mais frequentemente após um AIT/AVC do que os indivíduos sem *leucoaraiosis* (S Miyao et al., 1992). A *leucoaraiosis* constitui, juntamente com o enfarte lacunar, um importante factor de risco para a deterioração intelectual tardia (S Miyao et al., 1992). Demonstrou-se (Bamford et al., 1992) que 33% dos doentes com enfarte lacunar não são capazes de ter uma vida independente um mês após um AIT/AVC. Num outro estudo, a percentagem foi de 20% (Fukuda H et al., 1990). Assim, as lacunas são consideradas um factor de mau prognóstico dado que a recuperação funcional é menos favorável. Os resultados de diferentes estudos demonstraram, ainda, que os doentes com lacunas e *leucoaraiosis* têm percentagens mais elevadas de AIT/AVC, demência e dependência nas actividades de vida diária. No nosso estudo, também existiu relação estatisticamente significativa ($p=0,001$) entre o teor da informação clínica e as lacunas, pelo que se conclui que referências a possível declínio cognitivo se associam a lacunas numerosas, pleomórficas, confluentes e/ou com topografia talâmica (grau 3). A força desta associação por nós calculada é moderada ($p=0,001$).

Tal como o estudo de 2002 (Giovanni et al., 2002), também o nosso trabalho demonstrou que a largura dos cornos temporais medidos por TC parece ser um marcador importantíssimo na distinção entre controlos saudáveis, DCL e DA provável. Não era nosso objectivo definir valores *cut-off* para esta variável mas já foi demonstrado que esta medição é um marcador sensível para a DA.

Em relação com a variável *giro parahipocâmpico*, dois estudos (Jobst KA et al., 1992; Giovanni et al., 2002) demonstraram que a sua medição linear na TC é importante para distinguir indivíduos saudáveis (controlos) de doentes com Alzheimer com sensibilidade variável de 33-93% e especificidade de 95-97%. No nosso estudo, a relação foi fraca ou inexistente ($p > 0,05$) entre os três grupos definidos. Uma possível explicação é o facto de a correcta orientação (Giovanni et al., 2002) de -20° na linha orbitomeatal não ter sido utilizada e a espessura de 2 mm não ter sido cumprida. Vários autores confirmam a inespecificidade destes dados pois a orientação imagiológica e os protocolos de medição variam entre autores (Soininen et al., 1982; Scheltens PH et al., 1992; Frisoni et al., 1996; Erkinjuntti T et al., 1993; DeCarli et al., 1995) razão pela qual esta variável não constitui, isoladamente, um marcador fiável e com acuidade diagnóstica confirmada.

No que concerne ao ACC não existem estudos feitos anteriormente que correlacionem esta variável com dados clínicos relativos ao declínio cognitivo no idoso. Vários estudos

comprovaram a atrofia do corpo caloso associada à DCL e DA (Biegon et al., 1994; Janowsky et al., 1996; Lyoo et al., 1997; Pantel et al., 1998; Vermersch et al., 1996; Hampel et al., 1998; Teipel et al., 1999; Stefan et al., 2002). Todavia, a acuidade desta avaliação é superior na RM. No nosso estudo, não existiu relação estatisticamente significativa entre o ACC e a informação clínica providenciada pelo que as alterações se revelaram inespecíficas e a redução do caloso foi difusa sem prevalência do esplénio ou do joelho.

A variável *altura da cisura coroideia* é a única que não vamos explorar dados os valores que adoptou na teste exacto de Fisher quer no lado esquerdo quer direito. A falta de significância bilateral é tradutora da incerteza da interpretação deste parâmetro.

Acrescente-se, por último, que, apesar de alguns marcadores, individualmente, não apresentarem significância estatística (por exemplo: ângulo do corpo caloso), a sua importância, quando associados a outras variáveis francamente válidas neste estudo (por exemplo: espessura do hipocampo), podem ter importância na avaliação do risco cognitivo.

6.2 Limitações do estudo

Este trabalho de investigação é um estudo retrospectivo e, como tal, esteve completamente dependente de informação clínica recolhida no passado que nem sempre estava presente de acordo com os parâmetros avaliados neste estudo.

A resolução restrita da TC no que respeita ao hipocampo/parahipocampo, aos giros cingulados, aos giros orbito-frontais, aos núcleos da base, ao mesencéfalo é uma importante limitação.

O facto de o valor preditivo positivo ser mais reduzido do que o valor preditivo negativo e a ausência de estudo evolutivo constituem referências relevantes, apesar de tais factos se tornarem justificáveis, dado tratar-se de um estudo extra-hospitalar.

A ausência de estudo neuropsicológico e o facto de não termos incluído no estudo a medicação dos participantes são factores limitantes do estudo.

Estas limitações poderão ser ultrapassadas recorrendo ao tipo de exame (TC) com baixo custo e rápida execução, o que é importante na aplicação aos idosos.

7. Considerações finais

Dividiremos as conclusões em dois tipos: conclusões de afirmação e conclusões de exclusão.

Em termos de semiologia, não é fácil correlacionar por TC a involução cerebral (senectude), a *leucoaraiosis* e o declínio cognitivo no idoso. São argumentos de *analogia clínica* a espessura do hipocampo inferior a 3,2 mm. que consideramos ser o nosso marcador de eleição. A este marcador *major* dever-se-ão associar outros marcadores designados por *companheiros*, em particular:

- as lacunas e a sua distribuição de acordo com a escala de *Fazekas* (modificada) que nós utilizamos,
- a espessura das hipodensidades frontais de acordo com a classificação da *leucoaraiosis* de *Hachinski* à qual recorreremos,
- a largura dos cornos temporais apesar de no nosso estudo apenas se ter conseguido obter uma significância estatística na medição da largura do corno esquerdo. Parece provável que tal parâmetro se inclua, não de forma isolada, mas em associação com as variáveis supra-referidas na avaliação do risco cognitivo do idoso,
- o ângulo do corpo caloso no qual, tal como nos cornos temporais, não conseguimos obter significância estatística aceitável mas que consideramos uma variável de grande importância individual quando integrada com os restantes parâmetros,

Desta forma, julgamos fundamental que a nível futuro se combinem diferentes técnicas de estudo utilizando preferencialmente a RM que, com uma caracterização e resolução superiores à TC, possam melhor explicar as alterações do corpo caloso que acompanham o declínio cognitivo no idoso.

Como conclusões de exclusão podemos dizer que as variáveis em seguida referidas não se apresentam como parâmetros que possam contribuir decisivamente para o rastreio do declínio cognitivo no idoso:

- giro uncal do parahipocampo
- altura da cisura coroideia

Propomos, portanto, que mais estudos envolvendo estas estruturas sejam realizados no sentido de esclarecermos e confirmarmos a sua importância na avaliação do risco cognitivo.

8. Bibliografia

- Adak S, Illouz K, Gorman W, Tandon R, Zimmerman EA, Guariglia R, Moore MM, Kaye JA. Predicting the rate of cognitive decline in aging and early Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(1):108-14.
- Agdeppa ED, Kepe V, Petri A, Satyamurthy N, Liu J, Huang SC, Small GW, Cole GM, Barrio JR. In vitro detection of (S)-naproxen and ibuprofen binding to plaques in the Alzheimer's brain using the positron emission tomography molecular imaging probe 2-(1-[6- [(2-[(18F)fluoroethyl](methyl)amino]-2-naphthyl]ethylidene)malono nitrile. *Neuroscience* 2003;117(3):723-730.
- Alvarez A, Cacabelos R, Sanpedro C, García-Fantini M, Aleixandre M. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2007;28(4):533-6.
- Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, Nordberg A. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001;12(4):851-855.
- Bacsikai BJ, Frosch MP, Freeman SH, Raymond SB, Augustinack JC, Johnson KA, Irizarry MC, Klunk WE, Mathis CA, Dekosky ST, Greenberg SM, Hyman BT, Growdon JH. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch. Neurol* 2007;64(3):431-434.
- Bamford J. Clinical examination in diagnosis and subclassification of stroke. *Lancet* 1992;339(8790):400-2.
- Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 1988;45(7):789-93.
- Biegon A, Eberling JL, Richardson BC, Roos MS, Wong ST, Reed BR, Jagust WJ. Human corpus callosum in aging and Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study. *Neurobiol Aging* 1994;15(4):393-7.
- Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch. Neurol* 1994;51(12):1198-1204.
- Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, van Harskamp F, Tanghe HL, de Jong PT, van Gijn J. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994;44(7):1246-1252.
- Bridget Dawe, Andrew Procter, Michael Philpot. Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relationship to dementia — a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1992;7:473-479.
- Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, Marsh WR, O'Brien PC. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991;30(1):31-6.
- Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992;42:473-80.

Cook MJ, Fish DR, Shorvon SD, Straughan K, Stevens JM. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992;115:1001-15.

Cuénod CA, Denys A, Michot JL, Jehenson P, Forette F, Kaplan D, Syrota A, Boller F. Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. An in vivo magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 1993;50(9):941-5.

de Leon MJ, Ferris SH, George AE, Christman DR, Fowler JS, Gentes C, Reisberg B, Gee B, Emmerich M, Yonekura Y, Brodie J, Kricheff II, Wolf AP. Positron emission tomographic studies of aging and Alzheimer disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1983;4(3):568-571.

de Leon MJ, Ferris SH, George AE, Reisberg B, Christman DR, Kricheff II, Wolf AP. Computed tomography and positron emission transaxial tomography evaluations of normal aging and Alzheimer's disease. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 1983;3(3):391-394.

de Leon MJ, McRae T, Tsai JR, George AE, Marcus DL, Freedman M, Wolf AP, McEwen B. Abnormal cortisol response in Alzheimer's disease linked to hippocampal atrophy. *Lancet* 1988;2(8607):391-392.

de Leon MJ, George AE, Stylopoulos LA, Smith G, Miller DC. Early marker for Alzheimer's disease: the atrophic hippocampus. *Lancet* 1989;2(8664):672-673.

De Leon MJ, George AE, Golomb J, Tarshish C, Convit A, Kluger A, De Santi S, McRae T, Ferris SH, Reisberg B, Ince C, Rusinek H, Bobinski M, Quinn B, Miller DC, Wisniewski HM. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 1997b;18(1):1-11.

de Leon MJ, DeSanti S, Zinkowski R, Mehta PD, Pratico D, Segal S, Rusinek H, Li J, Tsui W, Saint Louis LA, Clark CM, Tarshish C, Li Y, Lair L, Javier E, Rich K, Lesbre P, Mosconi L, Reisberg B, Sadowski M, DeBernadis JF, Kerkman DJ, Hampel H, Wahlund LO, Davies P. Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* 2006;27(3):394-401.

De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, Tsui WH, Kandil E, Boppana M, Daisley K, Wang GJ, Schlyer D, Fowler J. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol. Aging* 2001;22(4):529-539.

DeCarli C, Murphy DG, McIntosh AR, Teichberg D, Schapiro MB, Horwitz B. Discriminant analysis of MRI measures as a method to determine the presence of dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res* 1995;57(2):119-30.

Di Paola M, Luders E, Di Iulio F, Varsi AE, Sancesario G, Passafiume D, Thompson PM, Caltagirone C, Toga AW, Spalletta G. Callosal atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Different effects in different stages. *Neuroimage* 2010;49:141-149

Diaz JF, Merskey H, Hachinski VC, Lee DH, Boniferno M, Wong CJ, et al. Improved recognition of leukoaraiosis and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991;48:1022-5.

Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, deToledo-Morrell L. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2001;22(5):747-754.

Drachman DA. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology* 2006a;67(8):1340-1352.

Drachman DA. Robert Katzman and Alzheimer's disease: an appreciation. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2006b;20:S29-30.

Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, Yaffe K, Kramer JH, Reed B, Norman D, Chui HC, Weiner MW. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(4):441-7.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-746.

Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, Wall A, Ringheim A, Långström B, Nordberg A. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129(11): 2856-2866.

Erkinjuntti T, Wikstrom J, Palo J, Autio L. Dementia among medical inpatients. Evaluation of 2000 consecutive admissions. *Arch. Intern. Med.* 1986;146(10):1923-1926.

Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, Steenhuis R, Eliasziw M, Fry R, Merskey H, Hachinski VC. Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1993;50(3):305-10.

Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987;8:421-6.

Fillit H, Hill JW, Futterman R. Health care utilization and costs of Alzheimer's disease: the role of co-morbid conditions, disease stage, and pharmacotherapy. *Fam. Med.* 2002;34(7):528-535.

Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41(7):1006-9.

Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, Yano Y, Mathis CA, Koss B, Ober BA, Huesman RH, Derenzo SE. Regional cerebral metabolic alterations in dementia of the Alzheimer type: positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1983;7(4):590-598.

Frisoni GB, Bianchetti A, Geroldi C, Trabucchi M, Beltramello A, Weiss C. Measures of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(11):1438-9.

Frisoni GB, Beltramello A, Weiss C, Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M. Linear measures of atrophy in mild Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(5):913-23.

Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, Tsunematsu T. Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. *Stroke* 1990;21(8):1143-9.

Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989;112:1171-92.

Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1987;44:21-3.

Hempel H, Teipel SJ, Alexander GE, Horwitz B, Teichberg D, Schapiro MB, Rapoport SI. Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis. *Arch Neurol.* 1998;55(2):193-8.

Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):228-234.

Heather S Anderson. Mild Cognitive Impairment. Medline. Aug 11, 2010.

Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci*. 2004;5(2):87-96.

Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362 (4):329-344.

Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, Schonknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zundorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schroder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002;17(1):302-316.

Hill JW, Futterman R, Duttagupta S, Mastey V, Lloyd JR, Fillit H. Alzheimer's disease and related dementias increase costs of comorbidities in managed Medicare. *Neurology* 2002;58(1):62-70.

Hodges JR, Salmon DP, Butters N. Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia* 1992;30(4):301-14.

Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B, Julin P. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol*. 2002;2:9.

Hyman BT, Marzloff K, Arriagada PV. The lack of accumulation of senile plaques or amyloid burden in Alzheimer's disease suggests a dynamic balance between amyloid deposition and resolution. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 1993;52(6):594-600.

Ikeda M, Tanabe H, Nakagawa Y, Kazui H, Oi H, Yamazaki H, Harada K, Nishimura T. MRI-based quantitative assessment of the hippocampal region in very mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuroradiology* 1994;36(1):7-10.

Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolkowski S, Bi W, Paljug WR, Debnath ML, Hope CE, Isanski BA, Hamilton RL, DeKosky ST. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131(6):1630-1645.

Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriot H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Barkhof F, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Pantoni L, LADIS Study Group. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch. Intern. Med*. 2007;167(1):81-88.

Jack CR Jr, Gehring DG, Sharbrough FW, Felmlee JP, Forbes G, Hench VS, Zinsmeister AR. Temporal lobe volume measurement from MR images: accuracy and left-right asymmetry in normal persons. *J Comput Assist Tomogr*. 1988;12(1):21-9.

Jack CR Jr, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 1989;172(2):549-54.

Jack CR Jr, Bentley MD, Twomey CK, Zinsmeister AR. MR imaging-based volume measurements of the hippocampal formation and anterior temporal lobe: validation studies. *Radiology* 1990;176(1):205-9.

Jack CR,Jr, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42(1):183-188.

Jack CR,Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52(7):1397-1403.

Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, Shiung MM, Knopman DS, Boeve BF, Klunk WE, Mathis CA, Petersen RC. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment. *Brain* 2008b;131(3):665-680.

Jagust W, Thisted R, Devous MD S, Van Heertum R, Mayberg H, Jobst K, Smith AD, Borys N. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 2001;56(7):950-956.

Janowsky JS, Kaye JA, Carper RA. Atrophy of the corpus callosum in Alzheimer's disease versus healthy aging. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(7):798-803.

Jobst KA, Smith AD, Barker CS, Wear A, King EM, Smith A, Anslow PA, Molyneux AJ, Shepstone BJ, Soper N, et al. Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):190-4.

Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E, Smith A, Jaskowski A, McDonald B, Wald N. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992;340(8829):1179-83.

Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, Smith EE, Rosand J, Rentz DM, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Dekosky ST, Fischman AJ, Greenberg SM. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 2007;62(3):229-234.

Kantarci K, Jack CR,Jr. Quantitative magnetic resonance techniques as surrogate markers of Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004;1(2):196-205.

Kazee AM, Eskin TA, Lapham LW, Gabriel KR, McDaniel KD, Hamill RW. Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease: assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.* 1993;7(3):152-164.

Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41(1):51-4.

Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1993;50(9):949-54.

Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Albert MS. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002;58(8):1188-1196.

Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Langstrom B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann.Neurol.* 2004;55(3):306-319.

Laakso MP, Hallikainen M, Hanninen T, Partanen K, Soininen H. Diagnosis of Alzheimer's disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. *Neuropsychologia* 2000;38(5):579-584.

Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger- Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population based prospective cohort. *Neurology* 2002;59(10):1594-1599.

Lencz T, McCarthy G, Bronen RA, Scott TM, Inserni JA, Sass KJ, Novelly RA, Kim JH, Spencer DD. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol*. 1990;31(6):629-37.

Lyyo IK, Satlin A, Lee CK, Renshaw PF. Regional atrophy of the corpus callosum in subjects with Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Psychiatry Res*. 1997;74(2):63-72.

Marder K, Richards M, Bello J, Bell K, Sano M, Miller L, et al. Clinical correlates of Alzheimer's disease with and without silent radiographic abnormalities. *Arch Neurol* 1995;52:146-51.

Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx* 2004;1(2):182-188.

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47(5):1113-24.

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 Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7):939-944.

Mesulam M, Carson K, Price B, Geula C. Cholinesterases in the amyloid angiopathy of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1992;31(5):565-9.

Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997;42(1):85-94.

Morris JC, Price AL. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*. 2001;17(2):101-18.

Mosconi L, De Santi S, Li J, Tsui WH, Li Y, Boppana M, Laska E, Rusinek H, de Leon MJ. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. *Neurobiol. Aging* 2007.

Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992;23(10):1434-8.

Naylor S. Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2003;3(5):525-529.

Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):771-80.

Nestor PJ, Fryer TD, Ikeda M, Hodges JR. Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). *Eur J Neurosci*. 2003;18(9):2663-2667.

Nordberg G, Wimo A, Jonsson L, Kareholt I, Sjolund BM, Lagergren M, von Strauss E. Time use and costs of institutionalised elderly persons with or without dementia: results from the Nordanstig cohort in the Kungsholmen Project - a population based study in Sweden. *Int.J.Geriatr.Psychiatry* 2007;22(7):639-648.

Pantel J, Schröder J, Essig M, Minakaran R, Schad LR, Friedlinger M, Jauss M, Knopp MV. Corpus callosum in Alzheimer's disease and vascular dementia--a quantitative magnetic resonance study. *J Neural Transm Suppl.* 1998;54:129-36.

Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol. Aging* 2002;17(2):299-320.

Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Vanhanen M, Nissinen A, Helkala EL, Vainio P, Vanninen R, Partanen K, Soininen H. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol. Aging* 2004;25(3):303-310.

Pestana, Maria Helena; Gageiro; João Nuno. *Análise de dados para Ciências Sociais - A complementaridade do SPSS*, 5.a Ed. Rev. e corrigida, Edições Sílabo, Lisboa. 2008

Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995;273(16):1274-8.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-8. Erratum in: *Arch Neurol* 1999;56(6):760.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1985-92.

Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol.* 1968;18(1):20-33.

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, Moody DM, O'Brien MD, Yamaguchi T, Grafman J, Drayer BP, Bennett DA, Fisher M, Ogata J, Kokmen E, Bermejo F, Wolf PA, Gorelick PB, Bick KL, Pajeau AK, Bell MA, DeCarli C, Culebras A, Korczyn AD, Bogousslavsky J, Hartmann A, Scheinberg P. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43(2):250-260.

Rosenstein LD. Differential diagnosis of the major progressive dementias and depression in middle and late adulthood: a summary of the literature of the early 1990s. *Neuropsychol Rev.* 1998;8(3):109-67.

Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, Cowie TF, Dickinson KL, Maruff P, Darby D, Smith C, Woodward M, Merory J, Tochon-Danguy H, O'Keefe G, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Masters CL, Villemagne VL. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007;68(20):1718-1725.

Rusinek H, De Santi S, Frid D, Tsui WH, Tarshish CY, Convit A, de Leon MJ. Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology* 2003;229(3):691-6.

Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease

and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992;55(10):967-972.

Scheltens P, Weinstein HC, van Gool WA. The value of new diagnostic techniques in Alzheimer's disease. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1992;136(50):2459-62.

Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Wolters EC, Ravid R, Kamphorst W. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology* 1995;45:883-8.

Seab JP, Jagust WJ, Wong ST, Roos MS, Reed BR, Budinger TF. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn. Reson. Med.* 1988;8(2):200-208.

Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Bookheimer SY, Miller KJ, Lavretsky H, Burggren AC, Cole GM, Vinters HV, Thompson PM, Huang SC, Satyamurthy N, Phelps ME, Barrio JR. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N.Engl.J.Med.* 2006;355(25):2652-2663.

Small GW, Bookheimer SY, Thompson PM, Cole GM, Huang SC, Kepe V, Barrio JR. Current and future uses of neuroimaging for cognitively impaired patients. *Lancet Neurol.* 2008;7(2):161-172.

Soininen H, Puranen M, Riekkinen PJ. Computed tomography findings in senile dementia and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45(1):50-4.

Soininen HS, Partanen K, Pitkänen A, Vainio P, Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Riekkinen PJ Sr. Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. *Neurology* 1994;44(9):1660-8.

Tanaka Y, Tanaka O, Mizuno Y, Yoshida M. A radiologic study of dynamic processes in lacunar dementia. *Stroke* 1989;20(11):1488-93.

Teipel SJ, Hampel H, Pietrini P, Alexander GE, Horwitz B, Daley E, Möller HJ, Schapiro MB, Rapoport SI. Region-specific corpus callosum atrophy correlates with the regional pattern of cortical glucose metabolism in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1999;56(4):467-73

Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, Zoritto ML, Snow WG, Reid DW, Nieuwstraten P. The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: a clinicopathologic study of 57 cases. *Neurology* 1988;38(3):359-64.

Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH. The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits. *Arch Neurol.* 1996;53(5):423-7.

Van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Ferro JM, Pantoni L, Basile AM, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Rostrup E, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P, LADIS study group. Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the LADIS study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005;76(11):1497-1500.

Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DM, Neary D. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999;66(2):184-188.

van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, Gertz HJ, Scheltens P, van der Flier WM. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology* 2006;66(2):236-238.

Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, Basile AM, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Hennerici M, O'Brien J, Pantoni L, Salvadori E, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D, LADIS Study. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2007;78(12):1325-1330.

Vermersch P, Roche J, Hamon M, Daems-Monpeurt C, Pruvo JP, Dewailly P, Petit H. White matter magnetic resonance imaging hyperintensity in Alzheimer's disease: correlations with corpus callosum atrophy. *J Neurol.* 1996;243(3):231-4.

Yasuo Terayama M.D., John Stirling Meyer M.D., Shutaro Takashima M.D., Katsuyuki Obara M.D., Susan Weathers M.D. Comparisons of polio-araiosis and leuko-araiosis in dementias of ischemic vascular and alzheimer types. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1993;3:267-275

Wahlund LO, Julin P, Lindqvist J, Scheltens P. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy in demented and healthy control subjects: correlation with volumetry. *Psychiatry Res.* 1999b;90(3):193-199.

Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000;69(5):630-635.

Watson C, Andermann F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evans A, Olivier A, Melanson D, Leroux G. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42(9):1743-50.

Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch. Neurol.* 1993;50(8):818-824.

Ylikoski R, Ylikoski A, Keskivaara P, Tilvis R, Sulkava R, Erkinjuntti T. Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *Eur.J.Neurol.* 1999;6(6):645-652.

Ylikoski R, Salonen O, Mantyla R, Ylikoski A, Keskivaara P, Leskela M, Erkinjuntti T. Hippocampal and temporal lobe atrophy and age-related decline in memory. *Acta Neurol. Scand.* 2000a;101(4):273-278.

Ylikoski R, Ylikoski A, Raininko R, Keskivaara P, Sulkava R, Tilvis R, Erkinjuntti T. Cardiovascular diseases, health status, brain imaging findings and neuropsychological functioning in neurologically healthy elderly individuals. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2000b;30(2):115-130.

Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Ortega M, Martinez O, Mungas DM, Reed BR, DeCarli CS. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology* 2006;67(12):2192-2198.

Zhang Haobo, Julian N Trollor, Wei Wen, Wanlin Zhu, John D Crawford, Nicole A Kochan, Melissa J Slavin, Henry Brodaty, Simone Reppermund, Kristan Kang, Karen A Mather, Perminder S Sachdev. Does basal forebrain atrophy mediate or moderate the effect of hippocampal atrophy on the risk for mild cognitive impairment. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2011;82:475