

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Universidade de Coimbra



Departamento
De
Engenharia Informática

Departamento
De
Física

**DEFEITO COGNITIVO LIGEIRO
ENTIDADE DE RISCO PARA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

ESTUDO INTEGRADO DE VARIÁVEIS DE
PROGNÓSTICO

JOANA CALDAS MAGALHÃES

PROJECTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA

Professores Orientadores: Doutor António Dourado Correia
Doutor Marco Vieira
Supervisora: Doutora Isabel Santana

2007

**DEFEITO COGNITIVO LIGEIRO
ENTIDADE DE RISCO PARA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

ESTUDO INTEGRADO DE VARIÁVEIS DE
PROGNÓSTICO

Departamento de Engenharia Informática
da Faculdade de Ciências e Tecnologia

Universidade de Coimbra

Departamento
De
Engenharia Informática

Departamento
De
Física

**DEFEITO COGNITIVO LIGEIRO
ENTIDADE DE RISCO PARA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

ESTUDO INTEGRADO DE VARIÁVEIS DE
PROGNÓSTICO

JOANA CALDAS MAGALHÃES

Relatório apresentado à Faculdade de Ciências
e Tecnologia da Universidade de Coimbra, como
parte das exigências do Projecto, uma disciplina do
5º ano da Licenciatura em Engenharia Biomédica

Professores Orientadores: Doutor António Dourado Correia
Doutor Marco Vieira
Supervisora: Doutora Isabel Santana

2007

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a todos os Professores que tive durante o meu percurso académico, pelo conhecimento que me transmitiram.

Agradeço aos meus orientadores, Doutor António Dourado Correia, e Doutor Marco Vieira pela disponibilidade que sempre mostraram ao longo deste projecto.

Gostaria de deixar um agradecimento à Doutora Isabel Santana, por todo o apoio e incentivo ao longo deste projecto, e também pelas críticas construtivas que me fez.

Gostaria de agradecer aos restantes funcionários do Serviço de Neurologia dos HUC, assim como à restante equipa do projecto do Defeito Cognitivo Ligeiro.

Gostaria também de agradecer ao Eng. Jorge Isidoro, à Eng. Ana Cavaco, e aos restantes funcionários do Serviço de Medicina Nuclear nos HUC, pelo apoio que me deram durante a minha passagem por este serviço.

Queria também expressar o meu agradecimento aos meus colegas dos laboratórios por onde passei, no Departamento de Informática.

Aos Professores Miguel Morgado, Carlos Tenreiro, e Bárbara Oliveiros, pelo especial apoio e disponibilidade que me deram neste projecto.

Ao António, por este grande apoio nesta recta final.

Aos meus pais, à minha irmã, e à restante família do Norte e do Sul, por todo o apoio, e incentivo.

A todos os meus amigos que estiveram presentes durante este ano complicado, e que me deram todo o seu apoio nas fases mais difíceis.

...aos meus pais...

RESUMO

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra
Departamento de Física e Departamento de Informática
Licenciatura em Engenharia Biomédica

Defeito Cognitivo Ligeiro, entidade de risco para Doença de Alzheimer: estudo Integrado de Variáveis de Prognóstico

Autores: Joana Caldas Magalhães

Data: Setembro de 2007

Professores Orientadores: Doutor António Dourado Correia
Doutor Marco Vieira

Supervisora: Doutora Isabel Santana

O Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) é actualmente descrito como uma entidade clínica com alto risco de conversão para demência, particularmente a Doença de Alzheimer (DA).

Objectivos: Melhor caracterizar o DCL, com vista a detectar preditores de uma futura conversão para DA, utilizando o Fluxo Sanguíneo Cerebral regional (rCBF), medido através da Tomografia de Emissão de Fotão Único (SPECT), e outras variáveis de diagnóstico de DA.

Métodos: 73 pacientes (38 DCL e 35 DA ligeiro), foram submetidos a uma avaliação clínica, e a um exame mental, o Mini Mental State Examination (MMSE). Além disso, os 38 com DCL foram submetidos a outras avaliações nomeadamente a determinação do gene da alipoproteína E (ApoE).

O rCBF foi medido usando o Tc-99m hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO), e a sua análise quantitativa relativamente ao cerebelo em 20 zonas e 90 áreas cerebrais (áreas de Broadman) foi realizada através do software Neurogam.

Os valores obtidos da rCBF nas diferentes áreas foram analisados através de abordagens estatísticas elementares, do teste t de Student, e do software VisRed.

Conclusões: os pacientes com DA ligeiro apresentaram hipoperfusão significativa relativamente aos DCL ao nível interno dos lobos Temporal, Parietal, do Córtex Cingulado, e da Área de Wernicke.

Os pacientes com DCL E4, apresentaram hipoperfusão significativa relativamente aos não portadores de E4 em algumas áreas do lobo Frontal e pré-frontal.

O programa VisRed não os considerou dois grupos separáveis.

ABSTRACT

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra
Departamento de Física e Departamento de Informática
Licenciatura em Engenharia Biomédica

Mild Cognitive Impairment, a risk entity do Alzheimer's Disease: a prognostic variable integrated study

Author: Joana Caldas Magalhães

Date: September 2007

Supervisors: Doutor António Dourado Correia
Doutor Marco Vieira

External Supervisor: Doutora Isabel Santana

Mild Cognitive Impairment (MCI) is actually described as a clinical entity with a high risk to develop Alzheimer's disease.

Objective: To characterize MCI and to look for predictors of future development of AD, using regional cerebral blood flow (rCBF) as measured by single photon emission computed tomography (SPECT), and other DA diagnostic variables.

Methods: 73 subjects (38 MCI e 35 mild DA), where submitted to a clinical evaluation, and to a mental exam, Mini Mental State Examination (MMSE). The 38 DCL subjects where also evaluated in other ways, as the apolipoprotein E genotype. rCBF was measured using Tc-99m hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO), and quantitative analysis normalized to cerebellum were measured in 20 zones, and 90 areas (Brodmann areas), using NeuroGam software.

Elementary statistical analysis, t-Student test, and VisRed software, where used to analyze rCBF data.

Conclusion: mild DA subjects have a significant hypo-perfusion comparatively to MCI in internal areas in Temporal and Parietal lobes, Cingulate Cortex, and Wernike's area.

ApoE e4 MCI carriers showed significant hypo perfusion comparatively to ApoE e4 MCI noncarriers, in some Frontal and pre frontal areas.

VisRed Software didn't classified MCI and DA in two separated groups.

Índice Geral

ÍNDICE GERAL	I
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE TABELAS	IV
LISTA DE ACRÓNIMOS	V
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
1. O DEFEITO COGNITIVO LIGEIRO.....	3
1.1. Definição de Demência.....	4
1.2. Causas de demência.....	5
1.3. Doença de Alzheimer.....	5
1.4. Defeito Cognitivo Ligeiro	8
2. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	12
2.1. Avaliação Clínica	14
2.2. Avaliação do Estado Mental	14
2.3. Avaliação Neuropsicológica	15
2.4. Avaliação Psicológica	16
2.5. Estudos de Imagem Cerebral	17
2.6. Exames Laboratoriais.....	19
2.7. EEG	19
3. SPECT	20
3.1. Radiofármacos.....	20
3.2. Sistema de Detecção	21
III. METODOLOGIA	22
1. TIPO DE PESQUISA.....	22
2. POPULAÇÃO DO ESTUDO	22
3. INSTRUMENTOS DE RECOLHA DE DADOS.....	23
4. PROCEDIMENTOS	24

4.1.	Avaliação Neuropsicológica	24
4.2.	SPECT de perfusão cerebral	24
4.3.	Processamento de Imagem (Neurogam)	25
5.	TRATAMENTO DOS DADOS	27
IV.	ANÁLISE E DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	28
1.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
1.1.	Comparação entre DCL e DA – t-student	28
1.2.	Comparações dentro do Grupo DCL	32
2.	ANÁLISE DE CLUSTERS	35
3.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	37
4.	IMPLICAÇÕES PARA FUTUROS ESTUDOS	38
	CONCLUSÕES	40
	ANEXO A – TABELAS INTEIRAS.....	42
5.	ESTUDOS ENTRE GRUPOS DCL E DA	42
5.1.	t-test entre os grupos DCL e DA.....	42
6.	ESTUDOS DENTRO DO GRUPO DCL	44
6.1.	t-test entre os grupos DCL com alelo e4, e DCL sem alelo e4..	44
	ANEXO B	46
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

Índice de Figuras

Figura 1 Placas Senis e Tranças Neurofibrilhares na DA(Blennow, et al.,2006).....	7
Figura 2 Principais áreas cerebrais afectadas na DA.....	7
Figura 3 RMN cerebral em paciente normal, DA ligeiro, DA moderado, e DA severo	17
Figura 4 Comparação do PET e do SPECT na demência (Herholz et al. 2002).....	18
Figura 5 Câmara Gama de 3 Detectores Fixos (Neurocam, GE) utilizada para estudos de imagem cerebral no Serviço de Medicina Nuclear dos HUC	21
Figura 6 Definição correcta das "Talairach Lines".....	26
Figura 7 DCL vs. DA: Áreas de Broadmann com as diferenças significativas.	30
Figura 8 ϵ^4 no DCL: Áreas de Broadmann(diferenças significativas). As áreas pintadas a preto são as que não foi possível calcular através do software NeuroGam.	34
Figura 9 VisRed: zonas cerebrais	36
Figura 10 VisRed: zonas e áreas cerebrais	36

Índice de Tabelas

Critérios clínicos de demência: ICD-10 (WHO,1982)	4
Critérios clínicos de Demência da DSM-IV (APA, 1994).....	4
Causas de Demência (Santana & Cunha, 2005)	5
Critérios clínicos para o DCL (Petersen RC et al., 1999).....	9
Critérios clínicos para o DCL: ICD-10 (WHO,1992)	9
Subgrupos do DCL (Peterson, 2003)	11
Causas mais prováveis dos vários tipos de DCL (Adaptado de Petersen, 2005) Excluem-se aqui outras possíveis causas de DCL âmbito de patologias médicas.	12
Critérios de Diagnóstico de DA NINCDS-ARDRA (McKhann et al., 1984)	13
MMSE - pontuações de corte aferidas para a população portuguesa. Adaptado de (Santana & Cunha, 2005)	15
Zonas/Áreas Cerebrais para as quais foi medido o rCBF.	26
Diferenças estatisticamente significativas entre DA e DCL	29
Características Demográficas da População DCL: c/E4 e s/E4.....	32
Variáveis Demográficas, MMSE, Adas-Cog. rCBF nas áreas significativas entre DCL e4(+) e DCL e4(-)	33

Lista de Acrónimos

99mTc	Isótopo do Tecnécio A=99 /Z=43
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Section
APA	American Psychiatric Association
ApoE	Alipoproteína E
CDR	Escala Clínica de Demência
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Defeito Cognitivo Ligeiro
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECD	Ethyl cysteinate dimer
FDG	Fluorodeoxyglucose
fMRI	Ressonância Magnética Funcional
GDS	Escala de Deterioração Global
HMPAO	Hexamethylpropylene amine oxime
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra
ICD-10	International Classification of Diseases
LCR	Líquido Céfalo-Raquídeo
MMSE	Mini-Mental State Examination
NINDS-AIREN	National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
OSEM	Ordered-Subsets Expectation Maximization).
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PS	Placas Senis
rCBF	Fluxo Sanguíneo Cerebral regional
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Tomografia de Emissão de Fóton Único
TAC	Tomografia Axial Computorizada
TNF	Tranças Neurofibrilhares
WHO	World Health Organization

I. INTRODUÇÃO

O Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) ("Mild Cognitive Impairment" nos países anglosaxónicos), é actualmente aceite como uma entidade clínica de transição entre o envelhecimento fisiológico e a demência. Estes indivíduos apresentam um declínio cognitivo maior que o esperado para a sua idade e escolaridade, mas que não interfere com as suas actividades da vida diária.

Estudos longitudinais mostram que o DCL apresenta taxas de progressão para Doença de Alzheimer (DA) entre 10 a 15 % ao ano, muito superiores às encontradas para indivíduos normais da mesma idade, que se situam entre 2 e 4% ao ano.

A Doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência afectando cerca de 60-70% de todos os casos, e mais de 75% das demências dos idosos. É uma doença do envelhecimento, sendo o seu principal factor de risco a idade. Com o progressivo aumento da esperança média de vida das populações, a prevalência da DA tenderá também ela a aumentar, estando a tornar-se num dos mais importantes problemas de saúde pública.

Dada a falência das técnicas de tratamento da DA já em fases avançadas da doença, compreende-se que o DCL, uma fase prodrómica de DA na maioria dos casos, se tenha tornado num foco do estudo da comunidade científica internacional na área do envelhecimento cerebral., com vista a um tratamento preventivo, ou até curativo desta doença.

No entanto, nem todos os indivíduos com DCL convertem para DA. Nalguns casos, podem converter para outras demências, ou então permanecer estáveis.

As variáveis de prognóstico do DCL para DA, poderão ser os factores de risco já identificados para DA: a idade, a baixa escolaridade, o sexo feminino, a presença do alelo e4 no gene da Alipoproteína E (ApoE), a história familiar positiva são alguns dos factores. Embora não exista ainda consenso, na vertente neuropsicológica, a baixa pontuação em testes de memória, linguagem e raciocínio abstracto poderão ser também indicadores de uma futura conversão. A aplicação de técnicas imagiológicas está ainda em fase de investigação, tendo-se já identificado alguns factores: determinados padrões de fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) medidos através da Tomografia de Emissão de Fotão Único (SPECT), padrões

regionais de metabolismo recorrendo à Tomografia por Emissão de Positrões (PET), e a atrofia do hipocampo observável em Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

Os objectivos do presente estudo são a determinação do rCBF nos vários grupos de pacientes, e estabelecer a sua relação com outras variáveis de prognóstico do DCL/diagnóstico da DA.

As variáveis que entram neste estudo são variáveis demográficas (idade, sexo, escolaridade, idade do início dos sintomas), os valores obtidos no Mini Mental State Examination (MMSE) e Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Section (ADAS-Cog), o genótipo ApoE, e o rCBF nas várias zonas cerebrais / áreas de Broadmann.

Este trabalho estrutura-se da seguinte forma: no, primeiro capítulo realizou-se uma revisão bibliográfica sobre a temática. Seguiu-se um capítulo da metodologia utilizada, com referência à população objecto do estudo, instrumentos de análise e recolha de dados e respectivos procedimentos. Finalizou-se o trabalho com uma análise e discussão dos resultados, apresentando pistas para futuros estudos.

II. REVISÃO DA LITERATURA

Nota Introdutória

Durante a revisão bibliográfica constatou-se a existência de diferentes critérios de diagnóstico e vários sistemas classificativos, como por exemplo:

- International Classification of Diseases (ICD-10) (World Health Organization (WHO), 1992);
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association (APA), 1994);
- National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINDS-AIREN)(McKhann et al.,1984).

Existe ainda falta de consenso relativamente aos critérios de diagnóstico de DCL, DA e demência. Esta é uma questão importante, uma vez que o uso de diferentes critérios poderá influenciar a prevalência da demência numa dada população, ou a percentagem de DCL que converte para demência.(Nitrini R, et al.,2005)

Nitrini R, et al.(2005) recomenda que sejam usados os critérios do DSM-IV para o diagnóstico de demência, e os do NINDS-AIREN para o diagnóstico de DA, associações mais ligadas ao campo da Neurologia, e que os da ICD-10, sistema classificativo para todas as doenças, poderão ser utilizados opcionalmente. Relativamente ao DCL, os critérios recorrentemente utilizados em artigos são os de Peterson, RC (1999).

1. O Defeito Cognitivo Ligeiro

O Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) é um síndrome definido como um declínio cognitivo maior do que o esperado para a idade e escolaridade de um indivíduo, mas que não interfere consideravelmente com as suas actividades de vida diária (Petersen,1999). Para uma melhor compreensão deste assunto, seguidamente se fará uma abordagem através dos critérios actualmente aceites, sobre os conceitos de Demência, Doença de Alzheimer (DA), e sobre as Causas de Demência.

1.1. Definição de Demência

Demência (do latim *de-mentis* - de: fora, sem; mentis: mente, razão) é um síndrome clínico, ou seja, um conjunto mais ou menos homogêneo de sintomas e sinais, que pode ser causado por várias doenças. A ICD-10 tem os critérios de demência apresentados na Tabela 1.

Critérios de Demência da IDC-10(WHO,1982)
Síndrome causado por doença cerebral, normalmente de natureza crónica ou progressiva, onde são afectadas várias funções corticais superiores incluindo a memória, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprender, linguagem e capacidade de decisão.
Sem alteração do nível de consciência.
Declínio das funções cognitivas normalmente acompanhado por uma deterioração no controlo emocional, no comportamento social ou motivação

Tabela 1 Critérios clínicos de demência: ICD-10 (WHO,1982)

No entanto, uma definição aceite com unanimidade é a da DSM-IV que define demência como um "síndrome clínico caracterizado por uma mudança na função intelectual, incluindo um declínio de memória, e pelo menos um déficite numa outra área funcional(Tabela 2).

Estes declínios deverão ser de uma severidade tal que as actividades da vida diária são afectadas, e não podem ser devidas a alterações nos sentidos (ex. delírio) (Peterson, 2003).

Critérios clínicos de Demência da DSM-IV (APA,1994)
Desenvolvimento de vários déficite cognitivos manifestados por:
- Declínio de memória; e
- Um, ou mais, dos seguintes déficite cognitivos:
- afasia;
- apraxia;
- agnosia; e
- distúrbio na função motora.
A severidade destes déficite cognitivos é tal que compromete a função social ou ocupacional, e representa um declínio de um nível funcional anterior.
Estes déficite não resultam de alterações sensoriais na função psíquica.

Tabela 2 Critérios clínicos de Demência da DSM-IV (APA, 1994)

1.2. Causas de demência

Actualmente quando se fala em demência, cai-se normalmente no erro de confundir este termo com a doença de Alzheimer (DA). A DA é, de facto, a principal causa de demência, representando cerca de 60-70% de todos os casos, e mais de 75% das demências dos idosos (Santana & Cunha, 2005). No entanto, existem outras causas de demência que se devem mencionar. Na Tabela 3 estão referenciadas as principais causas de demência conhecidas:

Causas de Demência (Santana & Cunha, 2005)		
Demências não Reversíveis		Demências Reversíveis
Não Preveníveis	Preveníveis	
Doença de Alzheimer	Vascular	Doenças Endócrinas
Demência Fronto-Temporal	Pós-traumática	Deficiências Vitamínicas
Demência com Corpos Lewy	Associada à infecção pelo VIH	Doenças Infecciosas
Doenças de Priões		Tóxica
		Neoplásica
		Hidrocéfalo de pressão normal
		Hematoma sub-dural crónico

Tabela 3 Causas de Demência (Santana & Cunha, 2005)

1.3. Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA), doença neurodegenerativa causada por uma perda neuronal severa, deve o seu nome a Alois Alzheimer (1964-1915), um neuropsiquiatra alemão, que em 1906 descreveu as alterações histológicas típicas da doença e as associou a uma forma de demência de início precoce (Alzheimer, 1907 in Santana, 2005).

Em termos genéticos, a DA pode classificar-se em formas **familiar** e **esporádica** (a forma sobre a qual este estudo incide). A forma familiar é causada por mutações genéticas com transmissão autossómica dominante, é uma forma muito rara, com uma prevalência abaixo dos 0,1% que se manifesta em idades precoces (geralmente antes do 50 anos) e cuja fisiopatologia se relaciona com o metabolismo da proteína β amilóide ($A\beta$). A forma esporádica, com início geralmente mais tardio (depois dos 65 anos), é uma doença tipicamente do envelhecimento e com uma

fisiopatologia parcialmente desconhecida, devido à complexa interacção entre factores genéticos e ambientais (Blennow et al., 2006). Os casos esporádicos e familiares são patológica e clinicamente indistintos mas, a forma familiar ocorre, como dissemos, mais precocemente (Cardoso, Moreira & Resende, 2006).

A DA é uma doença crónica e progressiva que evolui para estádios de gravidade cada vez maior: ao longo de 2 a 20 anos, os pacientes passam pelos estádios de DA **ligeira**, **moderada** e **severa**, sendo que na fase **terminal** se encontram já acamados e acabam por morrer devido a complicações médicas normalmente infecciosas (Santana & Cunha, 2005).

Neuropatologia e Fisiopatologia

As nível microscópico, as características neuropatológicas na DA são a formação das Placas Senis (PS) e das Tranças Neurofibrilhares (TNF) (Fig.1), juntamente com uma degeneração dos sistemas de neurotransmissão e em especial do sistema colinérgico. Estas lesões, pré-requisitos para um diagnóstico *postmortem* definitivo, localizam-se inicialmente em determinadas áreas cerebrais (áreas alvo) nomeadamente a nível da região límbica (Hipocampo e outras estruturas localizadas nas regiões mesiais dos lobos temporais), e do córtex parieto-temporal; (Blennow et al., 2006). Estas regiões estão selectivamente envolvidas em funções cognitivas, cujo prejuízo constitui a clínica típica da DA (ex. memória).

As PS e TNF aparecem como resultado da alteração do metabolismo de duas proteínas: a agregação excessiva da A β , levando à formação das placas senis; e a fosforilação aberrante (hiperfosforilação) da proteína tau, relacionada com as TNF. São menos conhecidos os mecanismos exactos que estão na origem destes erros metabólicos mas supõe-se que a etiologia seja multifactorial e envolva a disfunção neurovascular, e outros mecanismos com por exemplo processos inflamatórios, o stresse oxidativo, e disfunção mitocondrial (Blennow et al., 2006).

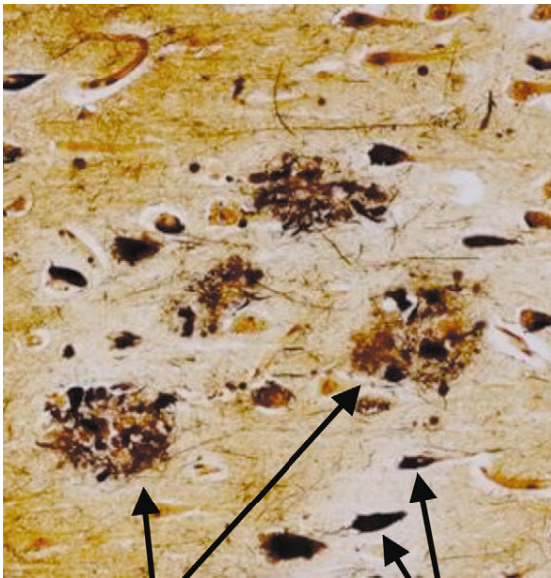


Figura 1 Placas Senis e Tranças Neurofibrilhares na DA (Blennow, et al., 2006)

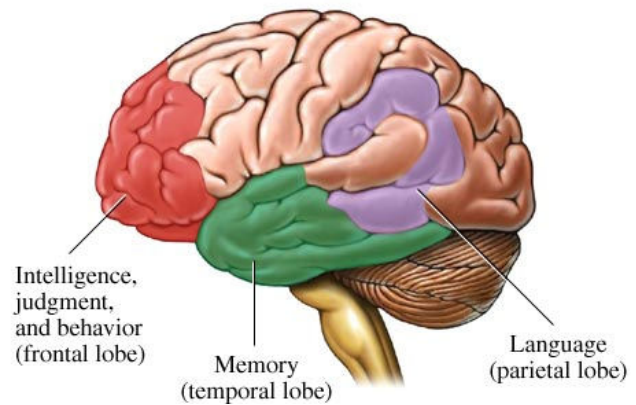


Figura 2 Principais áreas cerebrais afectadas na DA¹

Factores de Risco

Como dissemos, as formas familiares são doenças genéticas, relacionadas com mutações específicas, autossómicas dominantes (afectam 50% da descendência) e com penetrância completa (quem tiver uma destas mutações desenvolve obrigatoriamente a doença). Conhecem-se vários loci genéticos destas formas, nomeadamente nos cromossomas 1, 14, e 21.

A forma esporádica é multifactorial, relacionando-se quer com factores genéticos, quer ambientais. A **idade** é o principal factor de risco para conversão para DA esporádica, sendo outros factores de risco definitivo os seguintes:

- **História familiar positiva:** ter um familiar próximo com DA;
- **Síndrome de Down:** ser portador de trissomia 21;
- **Mutações Genéticas:** ser portador de mutações nos cromossomas 1, 14, e 21;
- **Presença do alelo ε4 na ApoE:** Note-se que o Polimorfismo APOE ε4 é a causa genética mais provável para esta forma da doença – aumenta o risco e antecipa a idade de conversão (Santana, et al., 2007 – ver Anexo B).

¹ Retirado de:

<http://health.msn.com/PopUp.aspx?cp-documentid=100063183> em 16/8/07

Outros factores de risco considerados prováveis, mas ainda não comprovados cientificamente são:

- **Sexo Feminino;**
- **Baixa escolaridade;**
- **Outros polimorfismos** nos cromossomas 6 e 12;
- **Traumatismo do crânio;**
- **Ocupação Profissional Manual;**
- **Factores de risco vascular** - hipertensão arterial, álcool, tabaco, e outros tóxicos ambientais e profissionais. (Santana & Cunha, 2005; Blennow et al.,2006)

O diagnóstico da DA é um tema que tem especial atenção no capítulo que se segue.

1.4. Defeito Cognitivo Ligeiro

O Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) é uma entidade clinicamente considerada transicional ou de interface entre o envelhecimento fisiológico e a demência; Estudos longitudinais demonstram que a grande maioria dos doentes com esta situação acabam por evoluir para demência e, particularmente, para Doença de Alzheimer (DA). Por isso é hoje considerada uma entidade de risco para DA e daí o grande interesse no seu estudo, tendo em vista um possível tratamento preventivo. A designação de DCL, como situação prodrómica de DA, está reservada aos indivíduos, maioritariamente idosos, que apresentam uma alteração isolada da memória (sem perda de outras capacidades intelectuais) e cuja autonomia está preservada. Ao contrário do que se verifica na demência, o defeito de memória é compensado no dia a dia pelo uso de estratégias que envolvem outras capacidades cognitivas preservadas. Sabe-se que é uma situação frequente nos idosos, referindo-se taxas de incidência de 12 a 15/1000 nos indivíduos acima dos 65 anos de idade e 54/1000 acima dos 75 anos (Santana, 2003). A Academia Americana de Neurologia (AAN) propôs recentemente orientações de diagnóstico e investigação do Defeito Cognitivo Ligeiro como situação de elevado risco para demência, recomendando vivamente a monitorização dos doentes através de estudos cognitivos.

Os critérios recorrentemente utilizados para definir DCL são os apresentados na Tabela 4.

Critérios clínicos para DCL – Amnésico (Adaptado de Petersen et al. 1999)
Queixas de memória, de preferência corroboradas por outra pessoa
Actividades da vida diária genericamente intactas
Função cognitiva geral normal
Baixo desempenho em testes de memória objectivado, relativamente à idade e escolaridade
Ausência de demência

Tabela 4 Critérios clínicos para o DCL (Petersen RC et al., 1999)

No entanto, por curiosidade, apresentam-se a os critérios clínicos para DCL da ICD-10 na Tabela 5.

Critérios Clínicos para DCL da IDC-10 (WHO,1992)
Síndrome caracterizado por um declínio de memória, capacidade de aprender, e concentração por períodos longos.
O diagnóstico deverá ser feito só em associação com uma desordem física específica
Nenhum destes sintomas é severo o suficiente para que seja possível fazer um diagnóstico de demência ou <i>delirium</i> .
Esta desordem pode preceder, acompanhar ou seguir-se a uma variedade de infecções e desordens físicas, cerebrais e sistémicas, embora não exista sempre evidência de envolvimento cerebral.

Tabela 5 Critérios clínicos para o DCL: ICD-10 (WHO,1992)

Estudos epidemiológicos longitudinais mostram que o DCL é uma entidade de risco para conversão para demência: a taxa de conversão dos pacientes idosos com DCL é de cerca de 10-15% por ano, sendo que ao final de 5 anos, mais de metade dos idosos com DCL convertem para demência. Estes valores contrastam com os obtidos para idosos saudáveis, que apresentam uma taxa de conversão de cerca de 2-4% ao ano (Petersen, et al., 1999; Grundman, et al.,2004).

Estes resultados marcaram na década de 90, o início DCL como um foco do estudo da comunidade científica internacional, para uma tentativa de diagnóstico precoce da DA, e outras formas de demência.

Relativamente ao risco objectivo de evolução para Doença de Alzheimer, sabe-se que é muito elevado, estimando-se em 12-15% ao ano, ou seja, cerca de 80% aos 6 anos. A idade, determinados padrões genéticos (possuir um ou dois alelos APOE ϵ 4) e a atrofia do hipocampo em RMN estão já confirmados como indicadores de prognóstico desfavorável, ou seja, de conversão para DA. Em fase de investigação referem-se alguns marcadores bioquímicos e imagiológicos da DA, nomeadamente as concentrações de proteínas específicas no Líquido Céfalo-Raquídeo e determinados padrões regionais de metabolismo e perfusão evidenciáveis pela PET e pelo SPECT.

Vantagens do Diagnóstico Precoce da DA

Acredita-se que na altura do diagnóstico da DA, o Sistema Nervoso Central (SNC) dos indivíduos já sofreu danos consideráveis. Como tal, o diagnóstico desta doença num estágio precoce, juntamente com o desenvolvimento de novas terapias actualmente sobre investigação, permitirá que o tratamento seja iniciado mais cedo, numa altura em que os danos cerebrais possam ser prevenidos (Petersen, 2005).

Para além da referida anteriormente, existem outras vantagens a nível prático que não devem ser esquecidas²:

- uma oportunidade de construir a equipa médica adequada;
- a possibilidade de planear o futuro, a nível financeiro, de reforma, e familiar enquanto o paciente ainda for capaz de tomar decisões;
- a oportunidade de acesso aos programas e aos serviços como instituições médicas e associações de apoio, cuidado, e suporte aos pacientes com DA;
- a possibilidade de participar nos estudos de medicamentos experimentais ou de outros tratamentos;
- criar estratégias e/ou procurar auxílio necessário para assegurar uma segurança adicional, na medida em que os indivíduos com DA se vão tornando cada vez mais vulneráveis em vários aspectos. ()

² American Alzheimer's Association website

(http://www.alz.org/alzheimers_disease_early_detection.asp) em 16 agosto 2007

Formas de DCL

Apesar de inicialmente definido como uma única entidade referida ao DCL amnésico, sabe-se agora que o DCL se apresenta sobre várias formas, apresentadas na Tabela 6.

Subgrupos de DCL (Peterson, 2003)	
Amnésico	quando o declínio da memória é o factor predominante. Esta é a forma mais comum e mais estudada de DCL, sendo este subgrupo de mais alto risco de conversão para DA;
Multidomínios	Apresenta um ligeiro declínio em vários domínios cognitivos, mas não de magnitude para constituir demência; É multidomínios amnésico quando um dos declínios é na memória, e não-amnésico quando a memória não é afectada.
Monodomínio não amnésico	Apresenta um único e relativamente isolado declínio num domínio que não é a memória, como a função executiva, visuoespacial, de processamento ou linguagem;

Tabela 6 Subgrupos do DCL (Peterson, 2003)

O DCL é uma entidade independente da DA, uma vez que, apesar de por vezes os pacientes apresentarem DCL causado pela DA prodromal, (ou seja, os seus sintomas serem causados por DA embora não apresentem ainda demência), outros pacientes apresentam formas benignas de DCL como parte do envelhecimento normal ou então o DCL é causado por desordens como Demência Vascular, ou Demência dos Corpos Lewy.

Este é um dos casos onde se verifica a importância que os critérios têm: nos critérios de diagnóstico de DA, uma das premissas é a existência de demência. Pelos critérios de DCL, deverá haver ausência de demência. No entanto, em grande parte dos pacientes com DCL, este é causado pela DA num estágio ainda muito inicial. Se no futuro vier a ser possível identificar os pacientes com DCL causado por DA, e que converterão portanto para demência, possivelmente deverá ser necessária uma revisão dos critérios classificativos.

Na Tabela 7 apresentam-se as causas mais prováveis dos diversos tipos de DCL.

Algumas das variáveis de prognóstico do DCL (evolução para DA) poderão ser as já identificados como os factores de risco para DA diagnóstico (Santana, 2003), e que são determinadas no seu Diagnóstico.

Como tal, o diagnóstico da DA, é o tema aprofundado no próximo capítulo da revisão bibliográfica.

		Causa		
		Degenerativa	Vascular	Psiquiátrica
DCL Amnésico	Mono-domínios	Doença de Alzheimer		Depressão
	Multi-domínios	Doença de Alzheimer	Demência Vascular	Depressão
DCL Não amnésico	Mono-domínios	Demência Fronto-temporal		
	Multi-domínios	Demência com Corpos Lewy	Demência Vascular	

Tabela 7 Causas mais prováveis dos vários tipos de DCL (Adaptado de Petersen, 2005) Excluem-se aqui outras possíveis causas de DCL âmbito de patologias médicas.

2. Diagnóstico da Doença de Alzheimer

A bibliografia consultada para este capítulo foi a dos autores: Marques, L, Firmino, H, Ferreira, L (2006), Santana, I, Cunha, L (2005), Petersen, et al. (2005), e Nitrini et al. (2005).

O biomarcador que identifica a DA é a degeneração cerebral com a formação das placas senis e tranças neurofibrilares. Por isso, o diagnóstico definitivo da DA só é possível através de um estudo neuropatológico do tecido cerebral, que normalmente só é feito após a morte (*post mortem*) do paciente. No entanto, existem diagnósticos possíveis e prováveis, sem nenhum marcador específico, consistindo num julgamento clínico. Os critérios para estes diagnósticos encontram-se nas Tabela 8.

Durante o diagnóstico de DA não se podem excluir outras causas de demência. Como tal, o paciente deve ser sujeito a uma avaliação extensiva, a fim de realizar o diagnóstico com a maior exactidão possível.

Critérios de Diagnóstico de DA da NINCDS-ARDRA (McKhann G, et al., 1984)
<p>Os critérios para o diagnóstico de DA provável incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - demência; - declínio em pelo menos 2 áreas cognitivas; - agravamento progressivo da memória e de outras funções cognitivas; - nível intacto do estado de consciência; - início entre os 40 e os 90 anos; e - ausência de doença sistêmica ou doença cerebral que possa causar alterações progressivas das funções cognitivas.
<p>O diagnóstico de DA possível:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pode ser feito com base num síndrome de demência, na ausência de outros problemas médicos ou causas neurológicas e na presença de variações no início, na apresentação ou no seguimento clínico da doença; - pode ser feito na presença de uma desordem médica ou cerebral secundária, desde que esta não seja considerada como a causa de demência principal; e - pode ser usado em estudos de investigação quando for identificado um único declínio cognitivo gradualmente progressivo.
<p>Critérios para o diagnóstico definitivo de DA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - critérios clínicos de DA provável; e - confirmação em autópsia;

Tabela 8 Critérios de Diagnóstico de DA NINCDS-ARDRA (McKhann et al., 1984)

Seguidamente se apresentam os procedimentos padrão para o diagnóstico de demências:

Avaliação clínica:

- História Clínica
- Exame físico

Avaliação neuropsicológica

Avaliação psicológica

Exames laboratoriais

Estudos de imagem cerebral
Estudos genéticos
Neuropatologia

2.1. Avaliação Clínica

História Clínica

A História Clínica é um passo fundamental, na qual deverão ser registadas informações importantes como por exemplo:

Idade.

Escolaridade – Número de anos de escolaridade, situado entre 0 (analfabetos) e 15 (licenciatura ou mais);

História familiar – considerada positiva se pelo menos um familiar directo for/tiver sido portador de demência;

Idade de início dos sintomas - muitos pacientes só vão à consulta largos anos após o início das queixas de memória;

Intervenções farmacológicas – alguns medicamentos causam alterações cognitivas mais acentuadas em idosos;

Antecedentes de doença neurológicas ou psiquiátrica.

É também uma fase para o esclarecimento de sintomas e da sua evolução cronológica (Santana & Cunha, 2005).

Exame Físico

Para a maioria das demências, nomeadamente, a DA, o exame físico não revela praticamente sinais, nem marcadores. É um exame que serve principalmente para excluir outras causas de demência, e ajudando a orientar o diagnóstico para determinada doença.

Para o caso da DA, o diagnóstico estabelece-se pela ausência de sinais.(Santana, 2005)

2.2. Avaliação do Estado Mental

Uma parte essencial do diagnóstico é a avaliação breve do estado mental. Podem ser utilizados vários testes, sendo que de longe, o mais utilizado é o Mini-Mental State Examination (MMSE). Este é um exame breve, que avalia no geral várias áreas cognitivas. A pontuação final varia

entre 0 e 30, e deverá ser comparada com resultados normalizados (neste caso para a população portuguesa), relativamente à idade e escolaridade.

Este teste é também utilizado como instrumento de controlo da evolução da doença: para a DA espontânea, espera-se uma taxa média de decréscimo anual de 4 pontos.

É o teste mais utilizado tanto na prática clínica como em investigação.

A pontuação deste teste varia entre 0 (grande deterioração cognitiva), e 30 (nenhuma deterioração cognitiva). A sua sensibilidade em Portugal aponta os 52%, sendo a especificidade de 95%, por isso por vezes é necessária a realização de outros testes mais complexos.

Para a população Portuguesa, as Pontuações de Corte, ou seja, as pontuações até às quais há sugestão de deterioração cognitiva, dependem da escolaridade. Estão representadas na Tabela 9:

Pontuações de corte aferidas para a população portuguesa	
Escolaridade	Pontuação
Analfabetos	≤15
Escolaridade 1 – 11 anos	≤22
Escolaridade > 11 anos	≤27

Tabela 9 MMSE - pontuações de corte aferidas para a população portuguesa. Adaptado de (Santana & Cunha, 2005)

2.3. Avaliação Neuropsicológica

A *Avaliação Neuropsicológica* é essencial como elemento de Diagnóstico de DA. Isolada, sem correlação com o resultado de outros métodos complementares de diagnóstico, é já um indicador importante.

Por vezes, em fases ainda prodrómicas de demência (DCL), a única alteração objectiva pode ser um defeito de memória, apenas possível de confirmar através desta avaliação.

Esta Avaliação é feita através de Testes Neuropsicológicos que testam capacidades, como por exemplo, a Memória Imediata, Memória Associativa, Atenção, Raciocínio Abstracto, entre outros. Cada teste tem uma pontuação

que vai ser comparadas com o desempenho considerado normal para a idade e para a escolaridade.

Existem variados testes disponíveis para a avaliação, No entanto é importante referir que cada teste só tem validade se estiver adaptado à população à qual vai ser aplicado.

À população portuguesa só se podem aplicar os testes que já foram normalizados para esta mesma população. Estes testes agrupam-se em conjuntos de testes, chamados *Baterias*, que avaliam a função cognitiva geral.

Dentro das Baterias para a avaliação das demências, duas das mais utilizadas são:

- *Bateria de Lisboa* para a Avaliação de Demência (BLAD)
- *Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS)* (Mohs RC, 1983; Guerreiro M, Fonseca S, Barreto J,2003): o relatório entregue em anexo descreve a implementação desta bateria numa base de dados, com interface com utilizador.

Existem vários estudos de imagem cerebral que tentam relacionar as pontuações obtidas para cada capacidade, e relacioná-las com a área do cérebro responsável por essa capacidade.(referir aqui um ou outro estudo desses.)

2.4. Avaliação Psicológica

Nesta fase, registam-se alterações neuropsiquiátricas ou psicopatológicas, muito comuns na demência.

Normalmente dividem-se nos seguintes grupos:

- Alterações do afecto e humor
- Alterações da personalidade
- Delírio
- Alucinações
- Alterações do sono, do comportamento alimentar e sexual
- Alterações do comportamento motor

Para esta avaliação recorre-se frequentemente a escalas de avaliação dirigidas a cada uma destas manifestações, como por exemplo a Escala

Clínica de Demência (CDR) (Berg, 1988), ou a Escala de Deterioração Global (GDS) (Reisberg, 1982).

Por exemplo, a CDR varia a sua pontuação entre 0 e 5, sendo que 0 corresponde a indivíduos saudáveis, e 5 a demência severa. A CDR distingue pacientes com DCL (CDR=0,5), de pacientes saudáveis (CDR 0), e de pacientes com demência ligeira (CDR=1). No entanto, autores não concordam que esta escala seja usada como diagnóstico na prática clínica, pois acredita que por vezes um valor de 0,5 possa corresponder a uma demência ligeira (Petersen, 1999).

2.5. Estudos de Imagem Cerebral

Os estudos de imagem actualmente mais utilizados para diagnosticar a DA são estudos de:

- **Imagiologia estrutural**, que dá informação relativamente à forma, volume e conteúdo cerebral. Dentro das técnicas de imagiologia estrutural mais usadas na demência temos a Tomografia Axial Computorizada (TAC), e a Ressonância Magnética Nuclear (RMN);

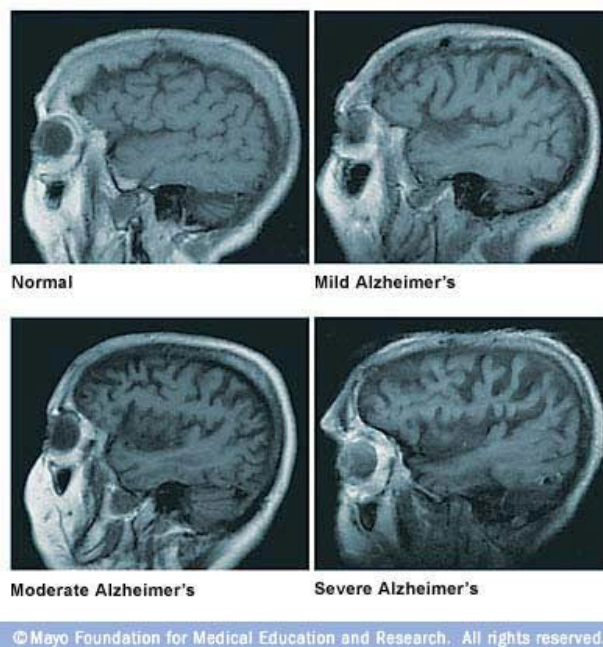


Figura 3 RMN cerebral em paciente normal, DA ligeiro, DA moderado, e DA severo³

³ Figura retirada de: <http://www.mayoclinic.com/health/alzheimers-disease/DS00161/DSECTION=5> em 15/8/07

- **Imagiologia funcional**, na qual a principal vantagem é providenciar informações acerca do metabolismo e perfusão sanguínea cerebral. Dentro das técnicas de imagiologia funcional cerebral destacam-se a Ressonância Magnética Funcional (fMRI), e as Tomografias de Emissão: Tomografia de Emissão de Positrões (PET) e a Tomografia de Emissão de Fotão Único (SPECT);

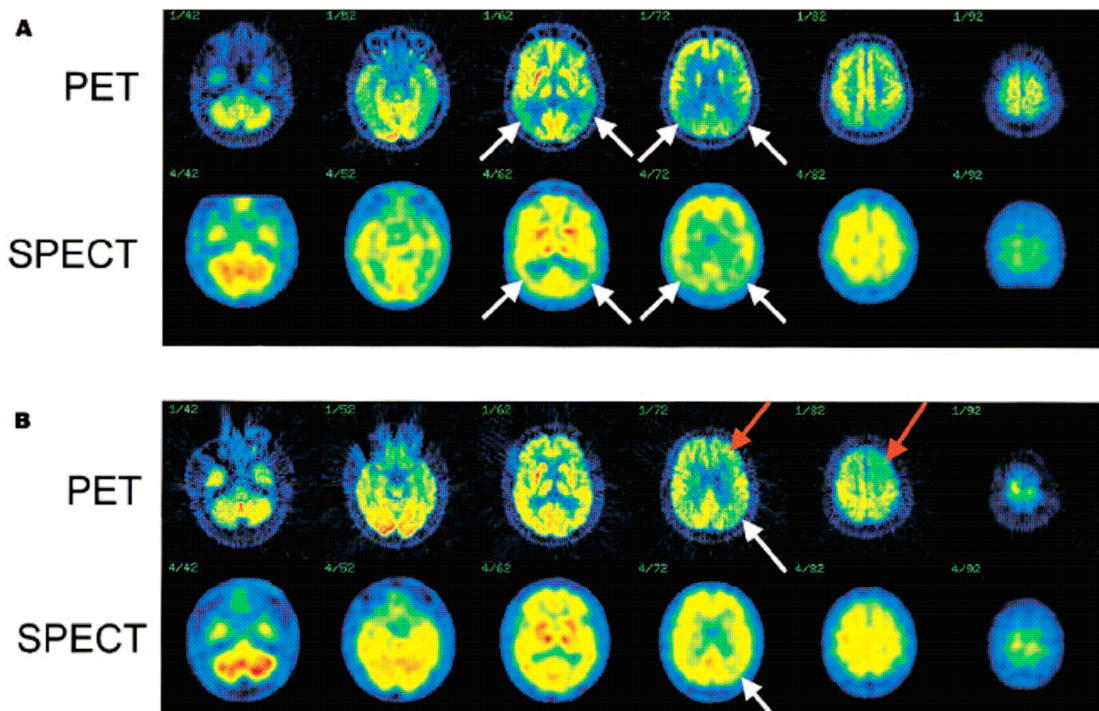


Figura 4 Comparação do PET e do SPECT na demência (Herholz et al. 2002)

As vantagens da imagiologia estrutural relativamente à funcional é a maior resolução. No entanto não permite observar parâmetros do metabolismo.

Relativamente à imagiologia funcional, nomeadamente as Técnicas Tomográficas de Emissão, uma das diferenças entre o PET e o SPECT, é que o PET permite estudos de metabolismo/actividade cerebral, enquanto que o SPECT mede indirectamente esse metabolismo, pois apenas permite estudar o fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF).

Estudos mostram que a PET tem melhores resultados relativamente à SPECT em caracterizar pacientes com DCL em risco de conversão para DA. No entanto, não pode ser aplicada a todos os pacientes, uma vez que a realização de um exame PET acarreta custos muito elevados.

Como tal, se se descobrir um ou vários marcadores com os quais a SPECT tivesse sucesso no diagnóstico precoce de DA, já seria de todo vantajoso em termos monetários usá-lo como exame de rotina nos pacientes em risco, como os com DCL, deixando a PET para casos mais específicos. Numerosos estudos de SPECT em relação com a DA e DCL têm sido feitos para esse efeito, No entanto a utilidade deste exame diagnóstico das demências continua ainda a ser muito contestada.

O exame SPECT na caracterização do DCL e DA é o ponto central deste relatório, como tal o próximo capítulo como tal será descrito com mais pormenor no próximo capítulo.

2.6. Exames Laboratoriais

Dentro dos exames laboratoriais destacam-se as análises ao sangue, e as análises ao líquido Céfalo-Raquídeo (LCR), extraído por punção lombar. O objectivo principal destes exames é excluir outras causas de demência, nomeadamente as que são reversíveis.

Para estes exames o número de variáveis que se podem estudar é muito grande, estando sempre a ser descobertas novos marcadores biológicos.

Podem incluir-se nos exames laboratoriais os **estudos genéticos**, entre eles a detecção de um dos principais factores de risco confirmados para DA esporádico – o alelo 4 da alipoproteína ϵ (ApoE ϵ 4) (Corder,1993). Estudos mostram que este alelo pode ser também ter um efeito *antecipador* da demência em pacientes com DCL.(Santana,I (2007)- ver anexo B) .

2.7. EEG

Na DA, o traçado do EEG apresenta geralmente um padrão de lentificação posterior ou difuso do ritmo de base, em fases moderadas a severas.

No entanto, os doentes nas fases iniciais de demência, como é o caso do DCL, não se diferenciam em termos individuais de idosos controlo (Brenner, Lopez, Markand citado por Sales, 2005).

3. Spect

O SPECT, juntamente com o PET são actualmente as duas técnicas tomográficas de emissão em medicina nuclear. São ambas de elevada popularidade no campo do diagnóstico.

Uma tomografia (do Grego tomos=corte + grafia=gráfico,imagem) é uma técnica que permite obter imagens de tecidos ou órgãos sob um dado plano, ou fatia, eliminando ou diminuindo pormenores de outros planos. Na tomografia moderna, em vez de se obter dados de um só plano, recolhem-se dados segundo várias direcções, que vão ser processados através de um **algoritmo de reconstrução**, para depois obter vários planos de um dado corpo.

São técnicas de **emissão**, por contraposição às de transmissão. Nas técnicas de transmissão, há algum tipo de radiação que atravessa um dado corpo, e a radiação transmitida, vai ser detectada num sistema colocado no lado inverso do corpo. Na técnica de emissão, a radiação detectada vem de dentro do próprio corpo.

3.1. Radiofármacos

Para o corpo emitir essa radiação, é injectado por via intra venosa (i.v.) um radiofármaco. Um radiofármaco é composto por dois componentes: um átomo radioactivo ou radioisótopo, acoplado a uma molécula orgânica. Esta molécula deverá, após a injeção, fixar-se preferencialmente em um dado órgão ou tecido, e portanto, conduzir o radioisótopo para esse local.

Os radioisótopos possuem um núcleo instável, pois causa de terem demasiada energia. Como tal, têm tendência a libertar essa energia, através de um decaimento radioactivo, onde é libertada radiação. Este decaimento poderá demorar segundos ou até anos. Para a realização destes estudos tomográficos são escolhidos radioisótopos que decaiam rapidamente para não se acumularem no corpo do paciente causando danos.

O radiofármaco é escolhido mediante o problema clínico em questão: após a injeção, a distribuição da molécula orgânica que ele contém, dependerá da presença ou ausência da patologia alvo do estudo. Por exemplo, as células tumorais têm um elevado metabolismo, e por isso um

consumo de glicose superior ao normal. Uma molécula orgânica normalmente utilizada na detecção destas células é o Fluorodeoxyglucose (FDG), um derivado da glicose, normalmente acoplado ao Radioisótopo do Flúor, o ^{18}F .

Em SPECT de perfusão cerebral, no caso de demência, ou epilepsia, um radioisótopo normalmente usado é Tecnécio-99m ^{99}Tc (tempo de meia vida – 6,01 horas) (Brown, B H), tipicamente conjugado com as moléculas bioquímicas hexamethylpropylene amine oxime (^{99}Tc -HMPAO) ou ethyl cysteinate dimer (^{99}Tc -ECD).

3.2. Sistema de Detecção

A radiação é emitida de dentro do corpo do paciente à medida que o átomo radioactivo vai decaindo, no caso do SPECT através do decaimento gama, e no caso do PET através do decaimento por emissão de positrões. A radiação é detectada através de câmaras gama, tipicamente de dois ou três detectores.



Figura 5 Câmara Gama de 3 Detectores Fixos (Neurocam, GE) utilizada para estudos de imagem cerebral no Serviço de Medicina Nuclear dos HUC

III. METODOLOGIA

1. Tipo de Pesquisa

A presente investigação situa-se no âmbito das pesquisas do tipo Descritivo, porque se orienta para o aprofundamento das características de um dado grupo de estudo, o DCL.

2. População do Estudo

Pacientes

Pacientes com DCL e DA ligeiro foram escolhidos e examinados no Serviço de Neurologia / Serviço de Medicina Nuclear dos HUC, Coimbra, Portugal. Dentro destes pacientes, foram seleccionados os que fizeram exames SPECT. Ver Tabela 10 para a estatística descritiva da população do estudo.

O Diagnóstico dos Pacientes com DCL foi feito baseado nos seguintes critérios: segundo os critérios de AACD (Levy, 1994).

Para os pacientes com DA, os critérios de inclusão no estudo foram os da NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984).

Devido ao elevado custo e riscos associados, deste tipo de exame, não foi possível criar um grupo de controlo. Como tal, a caracterização comparativa dos Pacientes com DCL deverá ser relativa ao grupo dos Pacientes com DA.

Foram então incluídos no estudo 76 pacientes, dos quais 2 realizaram SPECT com ECD e não HMPAO, e 1 realizou um exame com artefactos. Estes pacientes foram, portanto, excluídos.

As características da população do estudo encontram-se representadas no seguinte quadro:

Sujeitos	DCL	DA Ligeiro
N (Total=73)	38	35
Sexo(M/F)	14/24	19/16
Idade - anos	69,26±8,76	68,50±8,66
Escala (min.-máx.)	47-83	51-80
Escolaridade (anos)	6,34±4,22	5,85±4,37
Escala (min.-máx.)	0-15	0-15
MMSE	26,55±3,08	21,45±3,84
Escala (min.-máx.)	18-30	13-30

Tabela 10 Estatística Descritiva da População do Estudo

Nota: Verificou-se que os valores de diferença entre a idade e a escolaridade dos grupos DCL e DA não mostraram significância estatística (Idade- $p=0,808$; Escolaridade- $p=0,631$). Como tal, estes grupos são comparáveis.

3. Instrumentos de Recolha de Dados

Para a recolha de dados foram utilizados os seguintes instrumentos:

- **MMSE**

Como referido no capítulo 2, MMSE é um teste neuropsicológico breve (duração de aproximadamente 10 minutos) que avalia de uma maneira geral a deterioração cognitiva de um indivíduo. A pontuação neste teste varia de 0 a 30, sendo que, para a população portuguesa, as pontuações limiar de diagnóstico para declínio cognitivo dependem do nível de escolaridade (ver Tabela 9).

- **ADAS-COG**

Secção cognitiva da ADAS. Esta secção avalia formalmente as áreas cognitivas mais sensíveis na DA:

- Evocação de palavras
- Nomeação de objectos e dedos
- Compreensão de ordens
- Capacidade Construtiva
- Praxia Ideativa
- Orientação
- Reconhecimento de palavras
- Recordar instruções do teste
- Linguagem oral
- Dificuldade em encontrar palavras no discurso espontâneo
- Compreensão da linguagem oral.

Cada prova é cotada de 0 a 5, sendo que quanto maior for a pontuação, maior é a deterioração cognitiva naquela área.

- **NEUROCAM**

A realização do exame SPECT de perfusão cerebral com ^{99m}Tc -HMPAO foi efectuada através da NeuroCam (GE Medical Systems, WI, USA), que é uma câmara gama de três detectores fixos, equipados com

colimadores de baixa energia, e alta resolução, dedicada a estudos tomográficos cerebrais (Figura.5 Pág.21)

- **NeuroGam (Neurology Processing Software)**

NEUROGAM é um software desenvolvido pela Segami Corporation (Columbia, USA). Este software permite a utilização de várias ferramentas para a análise quantitativa e qualitativa de imagens cerebrais SPECT ou PET.

4. Procedimentos

A avaliação dos pacientes consistiu na primeira consulta de demência no Serviço de Neurologia dos HUC aplicada por Neurologistas e/ou Psicólogos Clínicos especializados . Nesta consulta, todos os pacientes foram sujeitos a vários procedimentos, incluindo a História Clínica, um exame físico e mental geral, e a avaliação neuropsicológica através do MMSE e CDR.

Seguidamente, todos os pacientes foram sujeitos a um exame SPECT no Serviço de Medicina Nuclear dos HUC, aplicado por pessoal especializado do Serviço.

Foi determinado o genótipo ApoE aos pacientes com DCL, por especialistas Laboratório de Neuroquímica dos HUC.

Conforme a situação clínica assim o indicasse, foram efectuados outros procedimentos, incluindo outros exames laboratoriais, EEG, PET e RMN, e aplicado outro tipo de avaliação neuropsicológica, nomeadamente as baterias BLAD e a ADAS-COG (aplicada a todos os pacientes com DCL e à maioria dos pacientes com DA ligeiro).

4.1. Avaliação Neuropsicológica

O seguimento dos pacientes nas consultas, o exame físico e mental, e a avaliação Neuropsicológica foi realizada por Neurologistas e/ou Psicólogos Clínicos especializados.

4.2. SPECT de perfusão cerebral

O estudo cintigráfico, ou SPECT de perfusão cerebral foi realizado após uma injeção intravenosa (i.v.) de Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime (⁹⁹Tc -HMPAO) (Cerotec, Amersham International plc, Little Chalfont, UK), de actividade média de 740 MBq.

Durante a administração do radiofármaco assim como a aquisição, foram realizados evitando todos os estímulos para o paciente, em ambiente tranquilo, e com pouca luz.

As projecções foram adquiridas na NEUROCAM (GE).

A aquisição foi feita em matriz de 128*128 elementos, tendo cada projecção a duração de 30 segundos, e o exame uma duração total de aproximadamente 35 minutos.

A colimação foi paralela, e antes da reconstrução, os dados foram pré-processados usando um filtro Butterworth e correcção de atenuação através do método de Chang, não tendo sido aplicada correcção de dispersão. As imagens foram reconstruídas aplicando o método iterativo OSEM (Ordered-Subsets Expectation Maximization).

Todos estes procedimentos foram realizados por especialistas no Serviço de Medicina Nuclear dos HUC.

4.3. Processamento de Imagem (Neurogam)

Seguidamente, fez-se o processamento das imagens obtidas, com o software NEUROGAM (Segami, Columbia, USA). Este processamento constou:

- na transformação das imagens cerebrais do domínio espacial, para o espaço de Talairach;
- na quantificação da perfusão sanguínea cerebral de todas as zonas e áreas cerebrais referenciadas ao cerebelo (Talbot PR et al., 1994):

Treino do Observador

A transformação das imagens cerebrais do domínio espacial para o espaço de Talairach (Fig. 5) é uma operação que depende do treino e perícia do observador. Como tal, foi efectuado um treino antes sua da aplicação aos 73 pacientes. Para tal foram escolhidos dois pacientes, um com DA, e um controlo externo ao estudo. Para cada um destes pacientes, efectuou-se 3 vezes a definição das linhas de Talairach e a quantificação de todas as zonas e áreas cerebrais. Este procedimento foi repetido em dois dias diferentes, num total de 6 observações por paciente.

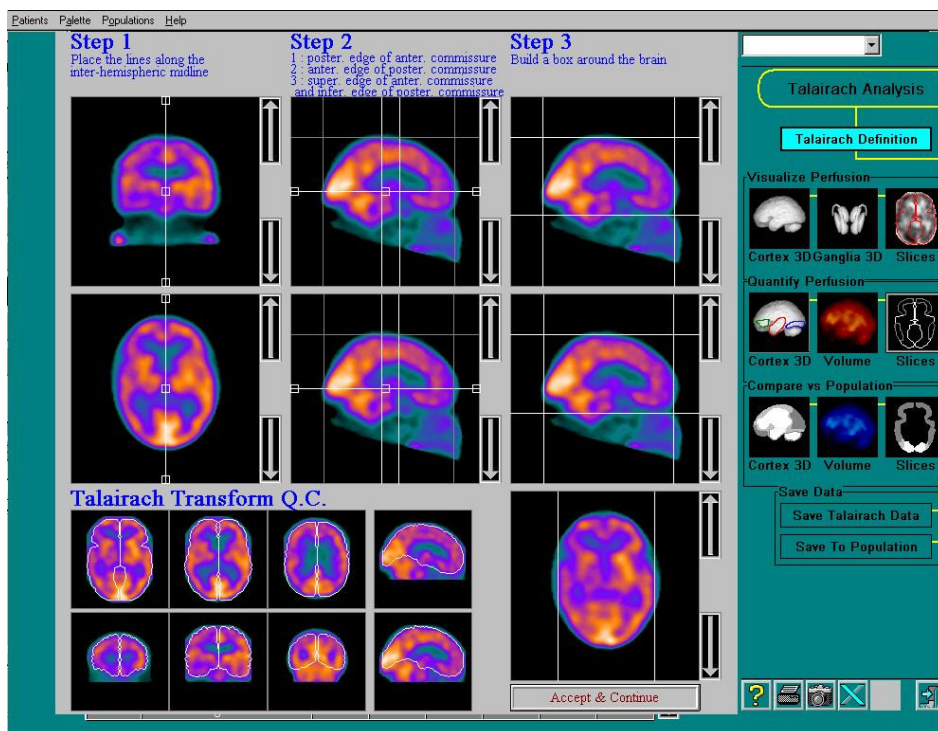


Figura 6 Definição correcta das "Talairach Lines"

Após estas medições verificou-se que os valores obtidos eram relativamente constantes, e que à medida que o treino do observador aumentava, os valores obtidos tendiam a aproximar-se, o que foi um indício de que o treino foi eficaz, e se poderia passar aos restantes casos.

Zonas/ Áreas Cerebrais	Lado
	Esquerdo/Direito/Total
Zonas Cerebrais	
Caudate Nucleus / Núcleos da Base	Esquerdo e Direito
Cerebellum / Cerebelo	Esquerdo e Direito
Cerebral Cortex / Córtex Cerebral	TOTAL
Entire Brain / Cérebro	TOTAL
Entire Cerebrum / Encéfalo	TOTAL
Frontal Lobe / Lobo Frontal	
Occipital Lobe / Lobo Occipital	
Parietal Lobe / Lobo Parietal	Esquerdo e Direito
Putamen / Putamen	
Temporal Lobe / Lobo Temporal	
Thalamus / Tálamo	
Áreas de Broadmann	
Area 1,2,3	
Area 4 a 11	
Area 17 a 25	Esquerdo, Direito e
Area 28	Total
Area 31 e 32	Total
Area 36 a 40	
Area 44 a 47	

Tabela 11 Zonas/Áreas Cerebrais para as quais foi medido o rCBF.

Aplicou-se então as mesmas técnicas às imagens de todos os 73 pacientes, e extraíram-se os valores da perfusão sanguínea cerebral para as zonas/áreas apresentadas na Tabela 11.

5. Tratamento dos Dados

Os dados foram tratados com técnicas Estatísticas Elementares, com base no t de Student, em e Excel, e com base na análise de clusters, através de um *software* de livre acesso e código aberto: VISRED (Data Visualization by Space Reduction).

IV. ANÁLISE E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

A análise dos resultados que se seguem, no que diz respeito à localização das áreas de Broadman, e sua localização nos lobos cerebrais, foi efectuada através da pesquisa nos seguintes sites na Internet :

http://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area em 5/9/07

http://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area em 5/9/07

Referências adicionais, encontram-se assinaladas dentro do texto.

1. Análise Estatística

1.1. Comparação entre DCL e DA – t-student

Aplicou-se o teste estatístico t de Student para comparar as médias dos dois grupos de pacientes, DCL e DA, em todas as zonas e áreas cerebrais, idade, escolaridade e MMSE. No anexo B, encontra-se a totalidade dos resultados para todas as variáveis. As que se apresentam na tabela 12 são as que revelaram diferenças estatisticamente significativas: a vermelho, muito significativas ($p < 0,02$), e a laranja, significativas ($p < 0,05$).

Como já foi referido no capítulo da metodologia, estes dois grupos não apresentam diferenças significativas para a idade, e escolaridade, o que nos dá a garantia de os podermos considerar como grupos comparáveis.

Numa primeira análise geral da Tabela 12 pode observar-se que os pacientes com DA apresentam valores do rCBF sempre mais baixos que os do grupo DCL. Mesmo quando não se verificam diferenças significativas (ver Anexo B), os pacientes com DA revelam sempre uma maior hipoperfusão média (menor rCBF), em todas as zonas e áreas de Brodmann, sem excepção.

Este resultado já seria de esperar, uma vez que a DA é causada por uma profunda degeneração dos sistemas de neurotransmissão, que são um dos sistemas influenciadores do rCBF.

Estes sistema é também o causador do declínio cognitivo na progressão da doença, cujo teste cognitivo MMSE é também um indicador. Observa-se também a já esperada diferença do MMSE entre os dois grupos, com um grau de significância máxima ($p = 0,000$).

Group Statistics					Independent Samples Test
Variável	DCL		DA		Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
MMSE	26,55	3,08	21,45	3,84	0,000
rCBF nas Zonas/Áreas Cerebrais					
CerebralCortexL	65,91	4,05	63,57	5,23	0,035
EntireBrain	64,64	3,62	62,33	5,02	0,027
EntireCerebrum	63,92	3,89	61,44	5,29	0,025
OccipitalLobeR	74,08	4,74	70,80	8,12	0,037
ParietalLobeL	65,32	4,63	61,25	6,94	0,004
ParietalLobeR	63,07	5,09	59,58	7,56	0,023
TemporalLobeL	67,71	4,32	63,13	6,12	0,000
TemporalLobeR	67,32	3,38	63,64	6,63	0,003
Area5B	66,59	5,24	63,35	6,63	0,023
Area5L	67,36	5,23	64,15	6,57	0,024
Area5R	65,80	5,60	62,57	7,16	0,034
Area17R	78,29	4,69	75,04	8,21	0,039
Area20B	65,04	4,20	61,32	6,15	0,003
Area20L	64,43	4,73	60,19	6,47	0,002
Area20R	65,64	4,43	62,43	6,95	0,020
Area21B	71,73	3,60	66,83	6,56	0,000
Area21L	72,38	4,61	67,00	6,83	0,000
Area21R	71,07	3,22	66,64	7,11	0,001
Area22B	70,91	4,71	66,79	7,20	0,005
Area22L	72,14	5,51	67,55	7,73	0,004
Area22R	69,69	4,65	66,04	7,50	0,014
Area23B	61,23	6,13	54,90	10,37	0,002
Area23L	63,03	6,06	57,16	10,56	0,004
Area23R	59,44	6,64	52,65	10,55	0,001
Area24B	56,67	5,32	52,44	7,43	0,006
Area24L	56,27	4,99	52,33	7,49	0,010
Area24R	57,08	5,86	52,54	7,56	0,005
Area25B	63,51	4,86	59,55	7,95	0,012
Area25R	64,32	4,82	59,63	8,72	0,005
Area28B	62,77	5,12	59,81	6,70	0,037
Area28L	61,47	5,93	58,47	6,54	0,044
Area28R	64,06	5,04	61,13	7,36	0,050
Area31B	72,23	4,97	67,84	8,67	0,009
Area31L	73,87	4,97	69,67	8,47	0,011
Area31R	70,58	5,43	66,03	9,42	0,013
Area37B	69,29	4,76	64,10	8,37	0,002
Area37L	70,99	5,04	64,95	8,69	0,000
Area37R	67,59	5,13	63,27	8,80	0,012
Area39L	63,93	6,69	60,39	7,71	0,039
Area40B	65,04	5,70	60,91	7,30	0,008
Area40L	65,75	6,58	61,27	7,72	0,009
Area40R	64,34	6,02	60,55	7,35	0,018
Area47B	69,78	5,15	66,67	5,83	0,018
Area47L	70,57	6,54	67,07	5,93	0,020
Area47R	68,97	4,38	66,26	6,43	0,037

Tabela 12 Diferenças estatisticamente significativas entre DA e DCL

Este resultado vem reforçar mais uma vez a relação entre um maior declínio cognitivo, e a diminuição do rCBF, o que pode ser um indicador da fiabilidade dos resultados do presente estudo.

Numa segunda análise, relativa às zonas cerebrais, observa-se que as diferenças muito significativas entre o DCL e a DA ocorrem ao nível dos Lobos Temporal e Parietal. Existem também diferenças ao nível da perfusão cerebral geral, do Córtex Esquerdo e do Lobo Occipital Direito.

Relativamente às áreas de

Broadmann, encontram-se diferenças muito significativas entre o DCL e a DA nas seguintes áreas:

diferenças se encontram a nível interno. O Córtex Cingulado (A23, A24, A25, A31) é também responsável por diferenças muito significativas nos dois grupos. Alguns autores apontam estas áreas como diferenciadoras entre os DCL que converteram e os que não converteram (Huang, et al. 2002).

Uma observação interessante, é a de que os pacientes com DA apresentam diferenças significativas de perfusão em todas as áreas que compõem a área de Wernicke (A22, A39, A40). Esta área relaciona-se com a linguagem, e compreensão, e um declínio nesta área poderá ser causador de afasia. Uma hipótese que poderá resultar desta observação é a de que o declínio para DA poderá estar relacionado com um declínio a nível da linguagem, compreensão e discurso, enquanto que os pacientes com DCL não têm este declínio, ou então não está tão acentuado. Recorrer testes Neuropsicológicos que testem estas capacidades, seria uma questão interessante a aprofundar em futuros estudos.

Existe também uma área localizada a nível frontal (A47), que apresenta diferenças significativas. No entanto, é uma área já bastante próxima dos lobos temporais. Poderá pôr-se a hipótese de que o aumento da degeneração no DA ligeiro, se esteja a alastrar ao lobo frontal.

Observa-se também uma propensão para maiores diferenças no lado esquerdo do que no lado direito.

Em termos absolutos é difícil estabelecer conclusões ao nível dos valores das percentagens, pois embora saibamos que existem diferenças significativas em certas áreas, não podemos saber se o DCL apresenta uma hipoperfusão comparando com os controlos nessas áreas. Também é possível que certas áreas a nível mesial que não tenham apresentado diferenças significativas, apresentem níveis de hipoperfusão igualmente baixos em ambos os grupos.

Por exemplo, seria de esperar que, as áreas que rodeiam o hipocampo (A34 ,A35 ,A36) apresentassem uma hipoperfusão acentuada, relativamente aos controlos, uma vez que são as primeiras a ser afectadas(Leon,2001). No entanto, e apesar de o software Neurogam apenas permitir medir o rCBF na área 36, esta não apresentou diferenças significativas entre DA e DCL. Se houvesse uma comparação com um grupo controlo, poderia determinar-se se esta área apresentava uma hipoperfusão igualmente elevada nos dois grupos, e por isso estes não se diferenciam.

1.2. Comparações dentro do Grupo DCL

Após o estudo comparativo entre DCL e DA, procedeu-se a uma análise mais cuidada dentro do grupo com DCL. O estudo que se fez, pretendeu estudar o DCL a nível do genótipo ApoE: comparando os grupos dos portadores do alelo E4 , com os não portadores.

Sujeitos	Portadores do E4	Não portadores do E4
N (Total=33)	18	15
Sexo	M=7 F=11	M=7 F=8
Idade/anos	méd.= 68,33 $\sigma=11,19$	méd.= 70,53 $\sigma=5,38$
Margem de variação	min.=47 máx.=83	min.=57-80
Escolaridade (anos)	méd.= 7,06 $\sigma=4,87$	méd.= 5,00 $\sigma=2,75$
Escala (min. - máx.)	min.=0 máx.=15	min.=2 máx.=12
Idade de Início dos Sintomas	méd.= 65,94 $\sigma=10,07$	méd.= 68,27 $\sigma=5,40$
Escala (min.-máx.)	min.=42 máx.=80	min.=53 máx.=77
MMSE	méd.= 26,72 $\sigma=3,49$	méd.= 26,07 $\sigma=2,99$
Escala (min.-máx.)	min.=19 máx.=30	min.=18 máx.=30
Adas-Cog	méd.= 10,00 $\sigma=4,87$	méd.= 11,87 $\sigma=3,98$
Escala (min.-máx.)	min.=4 máx.=21	min.=3 máx.=19

Tabela 13 Características Demográficas da População DCL: c/E4 e s/E4

Dos 38 pacientes com DCL, 5 não tinham feito estudos genéticos ou esses estudos genéticos não foram encontrados. As características da população do estudo (N, sexo, idade, escolaridade, idade de início dos sintomas, MMSE, e Adas-Cog) encontram-se representadas na Tabela 13. Verificou-se que a diferença entre a idade e a escolaridade dos grupos DCL com E4, e DCL sem E4 não mostrou significância estatística ($p < 0,05$: $p_{idade} = 0,492$; $p_{escolaridade} = 0,157$). Como tal, podemos considerar estes grupos como comparáveis.

Group Statistics					Independent Samples Test
Variável	Sem F4		Com F4		Sig. (2-tailed)
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
Variáveis Demográficas MMSE e Variáveis de Testes Neuropsicológicos					
Idade	68,33	11,19	70,53	5,38	0,492
Escolaridade	7,06	4,87	5,00	2,75	0,157
MMSE	26,72	3,49	26,07	2,99	0,571
História familiar	0,33	0,49	0,50	0,52	0,381
Idade de Início dos Sintomas	65,94	11,07	68,27	5,40	0,465
AdasCog	10,00	4,87	11,87	3,98	0,244
Evocação	4,28	2,14	5,07	1,98	0,284
Nomeação	0,33	0,49	0,20	0,41	0,408
Compreensão	0,50	0,86	0,33	0,49	0,510
Capacidade Construtiva	0,78	1,00	0,40	0,51	0,196
Praxias	0,56	0,78	0,27	0,59	0,250
Orientação	0,94	1,35	1,33	1,11	0,380
Reconhecimento	2,33	1,64	3,53	2,64	0,121
Recordar a Instrução	0,11	0,27	0,10	0,28	0,909
Capacidade Linguística Oral	0,11	0,27	0,03	0,13	0,321
Encontrar Palavras no discurso	0,03	0,12	0,07	0,26	0,571
Compreensão Linguística Oral	0,00	0,00	0,13	0,52	0,280
Variáveis que representam a percentagem do rCBF normalizado ao cerebelo					
Area11	70,48	3,44	67,73	4,24	0,048
Area11 esq.	71,00	4,09	67,13	4,84	0,018
Area11 dto.	69,97	3,34	68,33	4,03	0,211
Area25	65,92	4,70	62,05	3,83	0,016
Area25 esq.	65,42	5,22	60,92	5,34	0,021
Area25 dto.	66,42	4,57	63,21	3,63	0,035
Area28	65,02	3,56	60,64	5,67	0,011
Area28 esq.	64,06	4,41	59,06	6,70	0,015
Area28 dto.	65,98	3,98	62,21	5,26	0,026
Area47	71,66	4,07	68,12	4,50	0,024
Area47 esq.	73,02	5,76	68,79	5,21	0,036
Area47 dto.	70,27	3,05	67,47	4,56	0,044

Tabela 14 Variáveis Demográficas, MMSE, Adas-Cog. rCBF nas áreas significativas entre DCL e4(+) e DCL e4(-)

Após uma observação dos resultados, verifica-se que existem diferenças significativas ($p < 0,05$) da perfusão sanguínea nas seguintes áreas cerebrais:

- Área 11 (pertence ao córtex orbitofrontal no Lobo Frontal) no lado Esquerdo ($p = 0,018$)
- Área 25 (Subgenual area no córtex cingulado) em ambos os lados ($p \text{ total} = 0,016$, $p \text{ esq.} = 0,021$ $p \text{ dir.} = 0,035$)

- Área 28 (Posterior Entorhinal Cortex no Lobo Temporal) em ambos os lados (p total=0,011, p esq.= 0,015 p dir.= 0,026)
- Área 47 (pertence ao córtex orbitofrontal no Lobo Frontal) em ambos os lados (p total=0,024; p esq.= 0,036; p dir.= 0,044)

Observa-se também que, nas áreas onde existem diferenças significativas, a percentagem do rCBF é sempre menor nos pacientes que têm a presença do Alelo E4, do que os que não têm essa presença.

A Figura 8⁵ apresenta a localização destas áreas no cérebro:

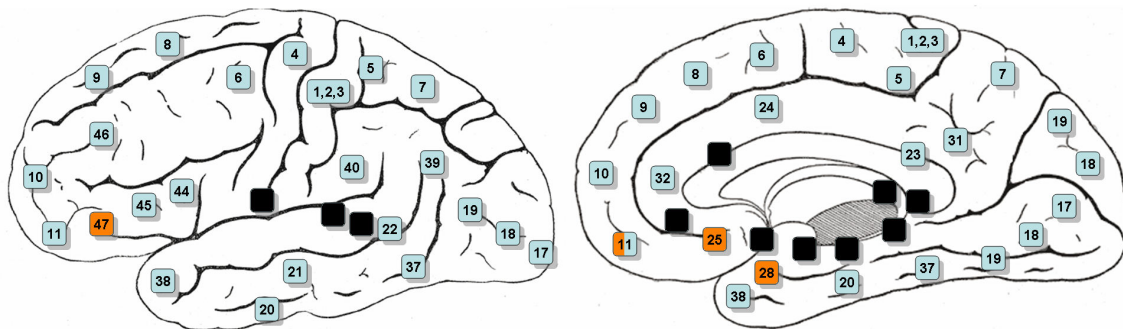


Figura 8 e4 no DCL: Áreas de Brodmann(diferenças significativas). As áreas pintadas a preto são as que não foi possível calcular através do software NeuroGam.

É interessante notar que as áreas onde se encontram diferenças significativas, se localizam no lobo frontal (A11, A47), ou em regiões pré frontais próximas deste lobo, como é o caso da área subgenua (A25). Diferenças entre os portadores e não portadores do E4, foram também encontradas nas mesmas áreas no estudo de Mosconi et al.(2004).

Pode-se afirmar que os pacientes com DCL portadores do alelo E4 estão mais próximos da DA nestas áreas, relativamente aos não portadores. Estudos indicam (ver Anexo B) que o gene E4 poderá causar o aumento da velocidade de conversão para a demência no DCL, como tal, poderá abrir-se a hipótese destas poderem ser as primeiras áreas a serem afectadas na conversão para DA. O aprofundamento desta questão pode ser uma interessante pista para futuros estudos.

Verifica-se também que, como na análise anterior, de uma maneira geral, as diferenças são maiores do lado esquerdo do que do lado direito.

⁵ Adaptado de http://en.wikipedia.org/wiki/Brodman_area em 5/9/07

Nesta análise levanta-se novamente a questão da comparação do rCBF com os controlos. Não é possível comparar o grupo DCL com o de Controlo, com vista a detectar quais serão as áreas com maior hipoperfusão no DCL. As áreas onde estas diferenças seriam esperadas, são as tipicamente relacionadas com a DA: áreas temporoparietais. Foi apenas encontrada diferença significativa na A28, no Lobo Temporal. Poderá pôr-se a hipótese de restantes diferenças não terem sido encontradas, pelo facto de ambos os grupos DCL (E4(+),E4(-)) estarem já afectados de uma maneira semelhante nestas áreas. Julgamos que a confirmação desta hipótese poderá ser uma outra pista para um futuro estudo.

2. Análise de Clusters

Nota Explicativa

Para a análise qualitativa dos dados, e numa tentativa da classificação do DCL e DA em dois grupos distintos, decidimos a aplicação do software VisRed. Este programa permite que dados representados por mais de 3 variáveis (neste caso poderiam chegar a ser mais de 100 variáveis), possam ser representados no espaço a 2 ou 3 Dimensões. Cada caso, ou paciente, passaria então a ser representado por um ponto neste espaço, em que a posição do ponto depende do valor das variáveis que cada paciente tem.

O resultado ideal da aplicação desta análise, seria o de que os pontos com características diferentes ficassem em zonas do espaço distintas: neste caso os pacientes com DCL ficariam numa zona do espaço distinta da dos pacientes com DA, para que depois pudessem ser classificados em dois grupos (clusters).

A utilização do software VisRed divide-se basicamente em duas partes:

- na primeira faz-se a redução de dimensões - pontos que sejam representados por n variáveis, passam a ser representados por 2 ou 3, obtidas por combinações das anteriores, para que seja possível a sua representação no espaço bidimensional, ou tridimensional respectivamente.

Notar que há sempre uma percentagem de informação perdida;

- na segunda, faz-se uma agregação em clusters, dos pontos que ficaram representados em zonas próximas no espaço, no passo anterior;

Metodologia e Resultados

A análise dos resultados iniciou-se com o primeiro passo: a redução de dimensões. O número de variáveis que entraram na análise variou:

- 110 variáveis - foi feita uma análise inicial com todas as variáveis que representavam o rCBF, em todas as zonas, e áreas de Broadman.
- 20 variáveis - fez-se uma segunda análise apenas as variáveis que representam as zonas cerebrais.

Aplicou-se a redução de dimensões com o programa VisRed, tendo-se variado os seguintes parâmetros: *Normalization*, *Dissimilarities Metric*, *Initial Reduction*. Não se utilizou algoritmo de optimização. Visualizou-se a representação no espaço dos pontos, e os melhores resultado obtidos após observação visual foram os representados nas seguintes Figuras:

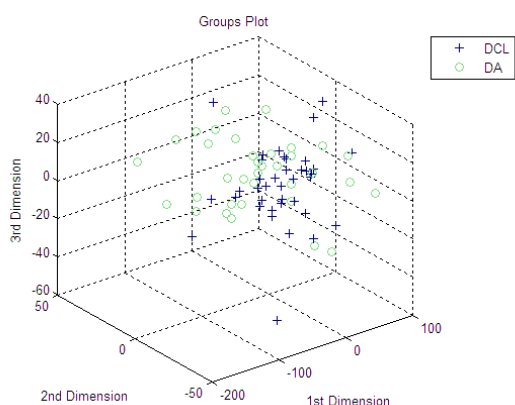


Figura 9 VisRed: zonas cerebrais

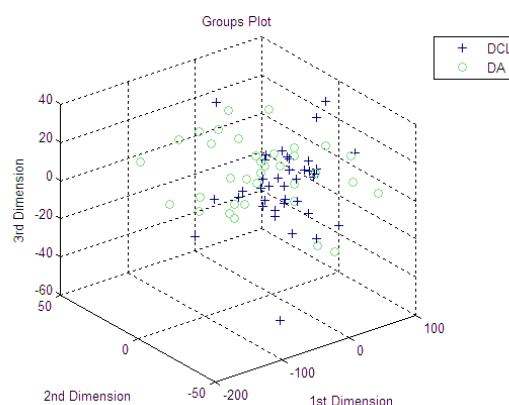


Figura 10 VisRed: zonas e áreas cerebrais

Como se pode verificar, os pontos que representam os pacientes com DCL(+), estão representados conjuntamente com os que representam DA(o), ou seja, visualmente não se observa uma separação entre os dois grupos, independentemente do número de variáveis que entrou na análise.

Após estas duas abordagens iniciais, fez-se uma outra tentativa utilizando um outro conjunto de variáveis: inseriram-se apenas as que

revelaram diferenças significativas entre os dois grupos DCL e DA na análise estatística 1.1.

- numa primeira análise inseriram-se todas as variáveis que revelaram diferenças significativas ($p < 0,05$)
- em última análise, apenas as variáveis que revelaram diferenças muito significativas ($p < 0,02$)

Em ambos os casos, após uma observação visual geral dos pontos no espaço a 3 Dimensões, verificou-se os gráficos eram semelhantes aos que estão representados nas Figuras 9 e 10.

Uma vez que os pontos a nível visual não se separavam em dois grupos, decidiu-se que não se aplicaria a fase dois do programa – análise de clusters.

Pode concluir-se que, usando uma redução de dimensões, não é possível separar os grupos DCL e DA em dois grupos distintos.

3. Limitações do Estudo

Este estudo, como a maioria das investigações, debate-se com limitações que não puderam ser resolvidas no seu percurso, mas convém assinalar:

- Apesar do facto de os resultados obtidos poderem ser confirmados por estudos já efectuados, admite-se a existência de erros sistemáticos na definição das linhas de Talairach, e consequentemente, na medição do valor do rCBF;
- O valor percentual do rCBF foi obtido comparativamente ao cerebelo, uma vez que esta estrutura é aceite como uma das que sofre menos alterações com a DA. Apesar de ser este o procedimento realizado na maioria dos estudos, existem algumas discórdias neste ponto, e alguns autores apontem para uma comparação com certas áreas no córtex visual, admitindo que o cerebelo também possa sofrer uma degeneração. De qualquer forma, software utilizado (Neurogam) não permite uma comparação com essas áreas;
- Os valores do rCBF nas áreas muito pequenas como a 25, poderão ter sofrido maiores erros de cálculo do que as áreas maiores;

- Não existe um grupo de controlo, o que poderia ter ajudado na detecção de áreas igualmente afectadas entre o DA e o DCL, e entre os grupos DCL e4(+) e DCL e4(-). Como tal, as diferenças significativas que se podem apontar, são sempre entre estes grupos específicos, e não relativamente a grupos de controlo;
- Existe um baixo número de pacientes com DCL;
- A grande maioria dos pacientes com DCL estão sob o efeito de medicação, que poderá influenciar os resultados aumentando a perfusão cerebral. Como tal, estes pacientes poderão apresentar uma actividade cerebral superior ao que seria esperado no caso de não estarem medicados.

4. Implicações para Futuros Estudos

Ao longo do nosso estudo deparámo-nos com temáticas que deveriam merecer um maior aprofundamento, e que nos parece importante sugerir como futuros estudos:

- O aprofundamento do estudo do grupo portador do genótipo ApoE e4, como grupo mais próximo da DA em áreas frontais, e pré-frontais, relativamente ao não portador;
- Partindo de um número mais elevado de pacientes do grupo DCL, que converteram para DA, realizar um estudo longitudinal que compare o rCBF inicial entre o grupo que converteu e o que não converteu ao fim de um certo tempo. Dentro desta questão poderia constatar-se de que modo o alelo e4 influencia essa conversão;
- Seria interessante aprofundar o estudo da ADAS-Cog nos pacientes com DCL, com vista a determinar uma correlação entre as pontuações obtidas nos subtestes cognitivos que medem determinadas capacidades cognitivas, e as áreas cerebrais responsáveis por essas capacidades. No entanto seria recomendável um maior número de casos de estudo para o aprofundamento desta questão;

- Aprofundar uma comparação cuidada entre as zonas cerebrais esquerda e direita, uma vez que na maioria das vezes, o lado esquerdo apresenta um maior declínio a nível do rCBF;
- Aprofundar o estudo da área de Wernicke entre o DCL e a DA;
- Para futuros estudos, ou até mesmo como complemento do presente estudo, recomenda-se a existência de controlos. Desta forma, poderia confirmar-se se certas áreas que não apresentaram diferenças significativas, apresentam uma hipoperfusão relativamente a um grupo saudável.

CONCLUSÕES

O presente estudo centrou-se na temática do DCL como grupo de risco para conversão para DA, e teve como objectivo geral o de caracterizar o DCL, através do estudo de algumas variáveis de diagnóstico, e do seu valor preditivo da evolução. Para isso constituímos dois grupos de estudo caracterizados por pacientes com DCL e com DA, tendo-se seguidamente subdividido o grupo com DCL em dois subgrupos, um portador do alelo e4 no gene da ApoE, e outro não portador.

Como instrumentos de avaliação neuropsicológica, aplicámos o MMSE, e a ADAS-Cog. Como métodos complementares, realizou-se o SPECT de perfusão cerebral com 99Tc-HMPAO, e a determinação do genótipo ApoE.

As principais conclusões são as seguintes:

- As áreas cerebrais onde os pacientes com DA apresentaram uma hipoperfusão significativa relativamente aos com DCL, localizam-se a nível interno nos lobos Temporal (A20, A21, A22, A28, A37), e Parietal (A5, A7, A39, A40), e no Córtex Cingulado (A23, A24, A25, A31), ou seja nas zonas onde a degeneração é típica na DA;
- As áreas que compõem a área de Wernicke (A22, A39, A40), apresentam também diferenças significativas entre estes dois grupos, o que poderá ser um dos indícios que mostram que o DCL ainda não está tem um declínio tão elevado ao nível da linguagem e compreensão, como o DA;
- Relativamente aos grupos DCL portador do alelo E4, e não portador, encontram-se diferenças significativas essencialmente em áreas frontais e pré-frontais (A11, A25, A47), o que poderá ser um indício da maior parecença dos portadores deste alelo com a DA nestas áreas;
- O lado esquerdo do cérebro apresento, no geral, sempre maiores diferenças entre os grupos comparados;
- O programa VisRed não os considerou dois grupos separáveis.

Apesar das limitações do estudo, a que já nos referimos, pensamos ter dado mais um contributo para a compreensão de uma problemática que afecta um número crescente de pessoas.

ANEXO A – Tabelas Inteiras

5. estudos entre grupos dcl e da

5.1. t-test entre os grupos DCL e DA

Group Statistics					Independent
Variável	DCL		DA		Samples Test
	Mean	Std.	Mean	Std. Deviation	Sig. (2-tailed)
Variáveis Demográficas e MMSE					
Idade	69,47	8,57	68,97	8,98	0,808
Escolaridade	6,34	4,22	5,85	4,37	0,631
MMSE	26,55	3,08	21,45	3,84	0,000
Variáveis que representam a perfusão sanguínea nas diferentes áreas cerebrais					
CaudalateNucleousLeft	50,48	8,68	47,53	7,93	0,135
CaudalateNucleousRight	51,87	8,29	50,19	8,49	0,396
CerebellumL	76,05	3,61	75,37	4,04	0,446
CerebellumR	75,01	2,81	74,07	4,08	0,251
CerebralCortexL	65,91	4,05	63,57	5,23	0,035
CerebralCortexR	64,89	4,01	62,91	5,27	0,073
EntireBrain	64,64	3,62	62,33	5,02	0,027
EntireCerebrum	63,92	3,89	61,44	5,29	0,025
FrontalLobeL	64,55	4,32	63,03	5,02	0,170
FrontalLobeR	64,34	4,20	63,21	4,64	0,276
OccipitalLobeL	76,34	5,47	73,55	7,73	0,077
OccipitalLobeR	74,08	4,74	70,80	8,12	0,037
ParietalLobeL	65,32	4,63	61,25	6,94	0,004
ParietalLobeR	63,07	5,09	59,58	7,56	0,023
PutamenL	73,86	7,54	72,46	6,54	0,399
PutamenR	75,78	6,58	74,83	6,92	0,551
TemporalLobeL	67,71	4,32	63,13	6,12	0,000
TemporalLobeR	67,32	3,38	63,64	6,63	0,003
ThalamusL	62,63	10,15	60,75	8,77	0,401
ThalamusR	65,08	9,88	64,59	10,11	0,834
Area123B	64,36	5,27	62,45	5,92	0,149
Area123L	65,28	5,57	63,25	5,95	0,136
Area123R	63,43	5,48	61,66	6,51	0,210
Area4B	65,57	4,66	64,32	5,08	0,276
Area4L	65,89	4,72	64,37	5,25	0,196
Area4R	65,28	4,80	64,29	5,17	0,398
Area5B	66,59	5,24	63,35	6,63	0,023
Area5L	67,36	5,23	64,15	6,57	0,024
Area5R	65,80	5,60	62,57	7,16	0,034
Area6B	66,85	4,66	65,91	5,04	0,411
Area6L	66,74	4,67	65,48	5,47	0,293
Area6R	66,96	4,94	66,37	4,83	0,607
Area7B	66,35	5,74	63,55	7,53	0,076
Area7L	67,14	5,92	64,16	7,36	0,060
Area7R	65,54	5,91	62,95	8,08	0,120
Area8B	65,29	5,36	64,95	5,75	0,792
Area8L	64,67	5,80	64,19	6,43	0,741
Area8R	65,92	5,64	65,69	5,53	0,863
Area9B	66,96	5,31	66,12	5,87	0,525
Area9L	66,98	5,55	65,74	6,63	0,387
Area9R	66,91	5,48	66,49	5,37	0,744
Area10B	68,98	5,55	67,99	5,90	0,464
Area10L	69,23	6,14	67,87	6,57	0,361
Area10R	68,71	5,25	68,11	5,55	0,636
Area11B	68,84	4,51	67,88	5,36	0,408
Area11L	68,65	5,22	68,23	5,09	0,727
Area11R	69,04	4,29	67,53	5,93	0,214
Area17B	79,28	5,66	76,49	7,79	0,082
Area17L	80,27	8,17	77,94	7,82	0,218
Area17R	78,29	4,69	75,04	8,21	0,039
Area18B	75,78	5,38	73,12	7,94	0,095
Area18L	77,30	6,49	74,64	8,04	0,123
Area18R	74,28	5,39	71,61	8,26	0,104
Area19B	68,77	4,91	65,80	7,71	0,052
Area19L	70,28	4,75	67,37	7,72	0,054
Area19R	67,26	5,60	64,26	8,15	0,069
Area20B	65,04	4,20	61,32	6,15	0,003
Area20L	64,43	4,73	60,19	6,47	0,002
Area20R	65,64	4,43	62,43	6,95	0,020
Area21B	71,73	3,60	66,83	6,56	0,000
Area21L	72,38	4,61	67,00	6,83	0,000

Area21R	71,07	3,22	66,64	7,11	0,001
Area22B	70,91	4,71	66,79	7,20	0,005
Area22L	72,14	5,51	67,55	7,73	0,004
Area22R	69,69	4,65	66,04	7,50	0,014
Area23B	61,23	6,13	54,90	10,37	0,002
Area23L	63,03	6,06	57,16	10,56	0,004
Area23R	59,44	6,64	52,65	10,55	0,001
Area24B	56,67	5,32	52,44	7,43	0,006
Area24L	56,27	4,99	52,33	7,49	0,010
Area24R	57,08	5,86	52,54	7,56	0,005
Area25B	63,51	4,86	59,55	7,95	0,012
Area25L	62,71	5,62	59,46	8,31	0,052
Area25R	64,32	4,82	59,63	8,72	0,005
Area28B	62,77	5,12	59,81	6,70	0,037
Area28L	61,47	5,93	58,47	6,54	0,044
Area28R	64,06	5,04	61,13	7,36	0,050
Area31B	72,23	4,97	67,84	8,67	0,009
Area31L	73,87	4,97	69,67	8,47	0,011
Area31R	70,58	5,43	66,03	9,42	0,013
Area32B	64,26	4,84	62,16	5,63	0,090
Area32L	63,84	4,77	61,78	5,90	0,105
Area32R	64,67	5,19	62,53	5,58	0,094
Area36B	63,38	4,93	60,57	7,06	0,051
Area36L	62,11	5,56	59,19	7,15	0,054
Area36R	64,65	4,97	61,97	7,50	0,074
Area37B	69,29	4,76	64,10	8,37	0,002
Area37L	70,99	5,04	64,95	8,69	0,000
Area37R	67,59	5,13	63,27	8,80	0,012
Area38B	57,20	4,46	55,27	5,85	0,117
Area38L	56,91	5,57	54,86	6,44	0,149
Area38R	57,49	4,43	55,70	6,26	0,161
Area39B	61,78	6,44	59,27	7,40	0,126
Area39L	63,93	6,69	60,39	7,71	0,039
Area39R	59,64	7,38	58,15	7,66	0,400
Area40B	65,04	5,70	60,91	7,30	0,008
Area40L	65,75	6,58	61,27	7,72	0,009
Area40R	64,34	6,02	60,55	7,35	0,018
Area44B	68,90	4,60	67,55	5,89	0,277
Area44L	69,80	5,12	68,03	6,94	0,217
Area44R	68,01	5,25	67,08	5,49	0,461
Area45B	70,46	5,14	68,82	6,03	0,212
Area45L	71,80	6,33	69,70	6,63	0,170
Area45R	69,13	4,90	67,94	5,98	0,352
Area46B	68,66	5,60	67,89	6,14	0,581
Area46L	68,69	6,27	67,97	6,99	0,645
Area46R	68,63	5,46	67,80	5,91	0,533
Area47B	69,78	5,15	66,67	5,83	0,018
Area47L	70,57	6,54	67,07	5,93	0,020
Area47R	68,97	4,38	66,26	6,43	0,037

6. Estudos dentro do grupo dcl

6.1. t-test entre os grupos DCL com alelo e4, e DCL sem alelo e4

Group Statistics					Independent
Variável	Sem F4		Com F4		Samples Test
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Sig. (2-tailed)
Variáveis Demográficas MMSE e Variáveis de Testes Neuropsicológicos					
Idade	68,33	11,19	70,53	5,38	0,492
Escolaridade	7,06	4,87	5,00	2,75	0,157
MMSE	26,72	3,49	26,07	2,99	0,571
História familiar	0,33	0,49	0,50	0,52	0,381
Idade de Início dos Sintomas	65,94	11,07	68,27	5,40	0,465
AdasCog	10,00	4,87	11,87	3,98	0,244
AdasClass	0,67	1,68	0,73	1,28	0,900
Evocação	4,28	2,14	5,07	1,98	0,284
Nomeação	0,33	0,49	0,20	0,41	0,408
Compreensão	0,50	0,86	0,33	0,49	0,510
Capacidade Construtiva	0,78	1,00	0,40	0,51	0,196
Praxias	0,56	0,78	0,27	0,59	0,250
Orientação	0,94	1,35	1,33	1,11	0,380
Reconhecimento	2,33	1,64	3,53	2,64	0,121
Recordar a Instrução	0,11	0,27	0,10	0,28	0,909
Capacidade Linguística Oral	0,11	0,27	0,03	0,13	0,321
Encontrar Palavras no discurso	0,03	0,12	0,07	0,26	0,571
Compreensão Linguística Oral	0,00	0,00	0,13	0,52	0,280
Variáveis que representam a perfusão sanguínea nas diferentes áreas cerebrais					
CaudateNucleousLeft	49,28	8,67	51,26	8,88	0,524
CaudateNucleousRight	51,96	7,98	51,88	8,73	0,979
CerebellumL	76,28	3,73	76,58	2,60	0,793
CerebellumR	76,03	2,21	74,71	2,91	0,149
CerebralCortexL	65,97	3,66	65,96	3,37	0,996
CerebralCortexR	64,60	3,07	65,25	2,98	0,542
EntireBrain	64,83	2,89	64,62	3,05	0,842
EntireCerebrum	64,07	3,19	63,88	3,25	0,865
FrontalLobeL	64,84	4,17	64,27	3,47	0,672
FrontalLobeR	63,97	3,68	64,78	3,37	0,520
OccipitalLobeL	75,92	6,23	77,29	3,97	0,469
OccipitalLobeR	74,86	3,09	73,97	2,97	0,409
ParietalLobeL	65,30	4,40	65,48	3,66	0,900
ParietalLobeR	62,53	4,03	63,67	3,72	0,409
PutamenL	74,33	8,69	73,71	6,04	0,817
PutamenR	77,06	6,66	75,28	4,39	0,382
TemporalLobeL	68,25	3,63	67,18	5,02	0,483
TemporalLobeR	68,01	2,55	66,66	3,28	0,193
ThalamusL	62,27	11,20	62,42	8,36	0,965
ThalamusR	64,33	10,86	65,40	8,49	0,759
Area123B	63,08	4,64	65,33	4,99	0,190
Area123L	64,47	5,19	65,87	5,32	0,453
Area123R	61,69	4,92	64,81	5,03	0,082
Area4	64,65	4,37	66,29	4,30	0,289
VAR00026	65,17	4,59	66,21	4,18	0,502
VAR00027	64,12	4,35	66,43	4,49	0,144
Area5	66,07	5,15	67,19	4,48	0,516
VAR00029	67,16	5,56	67,82	4,82	0,719
VAR00030	64,96	5,02	66,54	4,37	0,348
Area6	66,08	4,57	67,38	4,18	0,405
VAR00032	66,29	4,71	66,84	4,11	0,728
VAR00033	65,87	4,79	67,91	4,44	0,219
Area7	65,32	5,55	67,45	3,05	0,193
VAR00035	66,39	6,35	67,88	3,39	0,420
VAR00036	64,23	5,17	67,01	3,09	0,078
Area8	64,36	5,14	66,21	4,05	0,266
VAR00038	63,78	5,56	65,25	4,69	0,424
VAR00039	64,91	5,85	67,17	3,90	0,212
Area9	66,57	5,07	67,49	4,08	0,573
VAR00041	66,77	5,35	67,31	4,52	0,759
VAR00042	66,34	5,30	67,68	4,08	0,431
Area10	69,71	4,77	68,56	4,71	0,495
VAR00044	70,38	5,44	68,41	5,37	0,306
VAR00045	69,01	4,54	68,71	4,27	0,848
Area11	70,48	3,44	67,73	4,24	0,048
VAR00047	71,00	4,09	67,13	4,84	0,018
VAR00048	69,97	3,34	68,33	4,03	0,211

Area17	79,38	5,65	79,94	5,50	0,775
VAR00050	79,39	9,62	82,17	7,00	0,360
VAR00051	79,37	3,51	77,72	4,46	0,244
Area18	76,15	5,05	76,27	3,13	0,935
VAR00053	77,07	7,44	78,41	3,81	0,533
VAR00054	75,23	4,48	74,17	2,86	0,432
Area19	68,88	3,70	68,92	3,06	0,972
VAR00056	70,34	4,60	70,39	3,68	0,971
VAR00057	67,41	3,48	67,46	2,73	0,965
Area20	65,52	3,73	64,35	4,40	0,417
VAR00059	64,76	4,14	63,71	5,41	0,533
VAR00060	66,26	4,25	64,99	3,87	0,381
Area21	72,12	3,00	71,40	3,87	0,551
VAR00062	72,51	4,12	72,21	5,12	0,854
VAR00063	71,71	2,76	70,58	3,12	0,280
Area22	70,40	3,94	71,75	4,91	0,386
VAR00065	71,58	4,66	73,28	6,26	0,378
VAR00066	69,23	4,31	70,22	3,95	0,499
Area23	62,19	5,53	61,19	7,00	0,649
VAR00068	64,23	5,66	62,95	6,94	0,563
VAR00069	60,17	5,91	59,41	7,19	0,741
Area24	58,54	5,45	55,47	4,40	0,089
VAR00071	58,16	5,08	55,03	4,56	0,075
VAR00072	58,94	5,98	55,90	4,36	0,112
Area25	65,92	4,70	62,05	3,83	0,016
VAR00074	65,42	5,22	60,92	5,34	0,021
VAR00075	66,42	4,57	63,21	3,63	0,035
Area28	65,02	3,56	60,64	5,67	0,011
VAR00077	64,06	4,41	59,06	6,70	0,015
VAR00078	65,98	3,98	62,21	5,26	0,026
Area31	72,20	4,38	72,39	4,69	0,907
VAR00080	74,13	5,20	73,97	4,81	0,928
VAR00081	70,28	3,97	70,80	4,71	0,732
Area32	65,18	5,06	63,81	3,30	0,377
VAR00083	65,03	5,01	63,21	3,34	0,240
VAR00084	65,31	5,41	64,38	3,67	0,576
Area36	64,42	3,82	62,69	5,25	0,284
VAR00086	63,28	4,44	61,13	6,35	0,264
VAR00087	65,54	4,35	64,25	4,58	0,413
Area37	69,09	3,32	68,95	3,68	0,909
VAR00089	70,53	4,52	70,57	4,24	0,983
VAR00090	67,68	3,06	67,33	3,58	0,763
Area38	57,76	3,70	56,81	5,55	0,562
VAR00092	57,68	5,07	56,17	6,73	0,466
VAR00093	57,84	3,97	57,45	5,11	0,809
Area39	61,88	5,44	61,49	5,76	0,845
VAR00095	64,30	6,25	63,96	6,10	0,876
VAR00096	59,44	6,78	59,04	5,80	0,859
Area40	64,42	4,85	65,49	4,67	0,526
VAR00098	65,60	6,31	65,79	5,40	0,929
VAR00099	63,25	5,53	65,18	4,66	0,293
Area44	68,53	3,41	69,58	4,69	0,462
VAR00101	69,96	4,85	70,07	5,10	0,952
VAR00102	67,09	4,32	69,10	4,78	0,215
Area45	70,52	3,89	70,53	5,07	0,995
VAR00104	72,33	5,46	71,79	6,43	0,796
VAR00105	68,72	4,00	69,25	4,21	0,714
Area46	68,22	4,50	68,77	5,06	0,743
VAR00107	68,76	5,49	68,26	6,13	0,808
VAR00108	67,70	4,17	69,31	4,55	0,298
Area47	71,66	4,07	68,12	4,50	0,024
VAR00110	73,02	5,76	68,79	5,21	0,036
VAR00111	70,27	3,05	67,47	4,56	0,044

ANEXO B

Defeito Cognitivo Ligeiro e progressão para Demência (Doença de Alzheimer)

Isabel Santana, Ana Rodrigues, Joana Magalhães, Raquel Lemos, Catarina Cunha,

Beatriz Santiago, Catarina Oliveira

Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

Introdução:

O Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) é actualmente considerado um estado intermediário (transicional) entre o envelhecimento saudável e a Demência do tipo Alzheimer (DA). Os doentes com DCL apresentam défices cognitivos subtis em um ou mais domínios cognitivos e/ou um declínio progressivo em testes de avaliação neuropsicológica, mantendo em larga medida intactas a sua cognição e as actividades da vida diária (Winblad, 2004). Existe um grande interesse clínico na identificação dos principais preditores ou de eventuais perfis de risco de evolução para demência.

Métodos:

□ **População:** Indivíduos dos dois sexos com DCL (segundo os Critérios de Consenso, 2004) Investigados prospectivamente nos últimos 5 anos e com avaliação neuropsicológica compreensiva (BLAD- Garcia, 1994).

□ Foram incluídos na análise 95 doentes, dos quais 9 faleceram precocemente ou encontraram-se incontactáveis. Em 51 dos casos existe avaliação de controlo. Da população em análise (86), 13 converteram para DA (15,1%), correspondendo a 26% dos casos com reavaliação.

□ **Escalas e testes utilizados na análise:** *Mini-Mental-State Examination (MMSE)* e *Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog)* – 2 avaliações; *Clinical Dementia Rating (CDR)*, *Disability Assessment for Dementia Scale (DAD)* e *Blessed Scale* – na avaliação posterior.

□ Determinação dos alelos APOE

□ **Análise estatística:** Comparação de médias (teste t de Student para amostras independentes) e Fisher's Exact Test para variáveis qualitativas; Correlação de Pearson, Regressão de Cox e Análise de Sobrevida de Kaplan Meier.

Objectivos:

Identificar variáveis clínicas (idade de início da doença e tempo de evolução, história familiar, perfil molecular (presença do alelo $\epsilon 4$) e neuropsicológicas (avaliação por escalas objectivas), determinantes para a conversão de DCL para DA.

	População	Conversão Positiva	Conversão Negativa
N	86	13 (15,1%)	73 (84,9%)
Escolaridade	6,5	7,3	6,1
Idade 1ª Avaliação	70,1 [47 e 88]	71,2 [52 e 84]	69,5 [47 e 88]
Idade 2ª Avaliação	73,6 [55 e 88]	74,2 [55 e 88]	73,1 [57 e 88]

Resultados – Avaliação Inicial

	Conversão Positiva (13)	Conversão Negativa (73)	F
História Familiar (+)	6 (46%)	26	0,509
APOE $\epsilon 4$	6 (38%)	26	0,729

	Conversão Positiva	Conversão Negativa	p
Idade Início dos sintomas	71,60	63,38	0,077
Tempo de Evolução	1,60	2,97	0,085

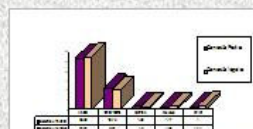


Gráfico 1- Evolução de Avaliação - MMSE, ADAS-Cog, CDR4, e DAD segundo o grupo de evolução

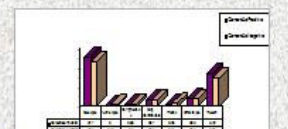


Gráfico 2- Sub-testes de ADAS-Cog segundo o grupo de evolução

Resultados – Estudo de Evolução

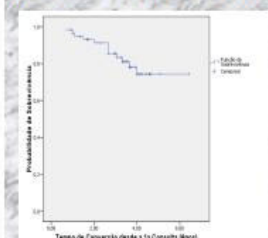


Gráfico 3- Curva de Kaplan-Meier de todos os Pacientes (conversão para demência)

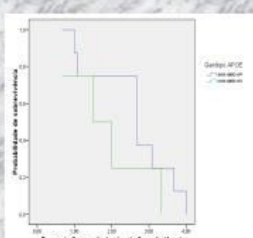


Gráfico 4- Curva de Sobrevida do doente que converteu-se para Demência. O fator de agregação e a presença do alelo $\epsilon 4$

Evolução do Desempenho (2ª Aval. – 1ª Aval.)	Conversão	p (<0,05*/ <0,01**)
MMSE	0,489	0,000**
ADAS-Cog	0,558	0,000**
Evocação	0,297	0,045*
Nomeação	0,299	0,044*
Compreensão	0,245	0,100
Cap. Construtiva	0,142	0,345
Praxias	0,066	0,662
Orientação	0,518	0,000**
Reconhecimento	0,398	0,006**

Mediana dos Tempos de Sobrevida				
	N	Missing	Mediana	Desvio Padrão
Com alelo $\epsilon 4$	4	1	1,75	1,11
Sem alelo $\epsilon 4$	8	0	2,67	1,08
TOTAL	12	1	2,64	1,10

Discussão:

□ A análise de Kaplan Meier indica que a mediana de conversão é $2,6 \pm 1,1$ anos, verificando-se uma tendência da presença do alelo APOE $\epsilon 4$ no genótipo para antecipar este evento.

□ Quando comparámos os sub-grupos de doentes de acordo com a evolução, não foram encontradas diferenças significativas nas variáveis – demográficas, clínicas, neuropsicológicas ou moleculares, não se delineando assim preditores de conversão na nossa população.

□ Analisando a evolução do desempenho (entre as duas avaliações) verificamos que a conversão se relaciona com a variação (no sentido da severidade) nas pontuações globais do MMSE, da ADAS-COG e alguns sub-testes da ADAS-COG - Evocação, Nomeação, Orientação e Reconhecimento.

Conclusão:

Neste estudo, com pouco tempo de follow up e ainda com número limitado de casos com reavaliações classificativas, não foi possível identificar preditores clínicos de prognóstico, mas o genótipo APOE $\epsilon 4$ mostra uma tendência para a antecipação da conversão. A deterioração nos scores cognitivos globais e nos domínios da memória, orientação e linguagem confirmam-se como marcadores de deterioração no sentido da demência.

Bibliografia:

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
 Garcia, C. (1994). *Alzheimer's disease: difficulties in clinical diagnosis*. Ph.D. Dissertation, Faculty of Medicine, University of Lisbon.
 Levy, R. on behalf of the Aging-Associated Cognitive Decline Working Party. (1994). Aging-associated cognitive decline. *Int. Psychogeriatr.* 6, 83-86.
 Petersen, R., et al. (2004). *Defeito Cognitivo Ligeiro, o envelhecimento e a Doença de Alzheimer*. Lisboa: Clinical Editors.
 Winblad, B., et al. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversy, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 256, 240-246.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4 rd ed.) Washington, DC: American Psychiatric Association.

Berg L. Clinical dementia rating (CDR). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 637-639.

Blennow, K; Leon, M ; Zetterberg, H (2006) *Alzheimer's Disease*. *Lancet* 2006; 368: 387-403

Brown, B H, et al. (1999) *Medical Physics and Biomedical Engineering*, Institute of Physics Publishing Bristol and Philadelphia, London

Cardoso, S, Moreira, P, Resende, C (2006) in *Psicogeriatría*. *Psiquiatria clínica*, pp:395-407

Corder E H, et al. (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261(5123):921-3

(ADAS-COG – versão portuguesa) Guerreiro M, Fonseca S, Barreto J, et al. In: *Escalas e Testes na Demência. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência* (eds), 2003, pp 33-49.

(MMSE - versão portuguesa) Guerreiro M, Silva AP, Botelho MA, et al. *Avaliação Breve do Estado Mental: Escalas e Testes na Demência. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência* (eds); 2003a, pp 27-32.

Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, Thomas RG, Aisen PS, Bennett DA, Foster NL, Jack CR Jr, Galasko DR, Doody R, Kaye J, Sano M, Mohs R, Gauthier S, Kim HT, Jin S, Schultz AN, Schafer K, Mulnard R, van Dyck CH, Mintzer J, Zamrini EY, Cahn-Weiner D, Thal LJ; *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials*. *Arch Neurol*. 2004;61:59-66.

Herholz, K, et al. *Direct Comparison of Spatially Normalized PET and SPECT Scans in Alzheimer's Disease*, *J Nucl Med* 2002; 43:21-26

Huang, C, et al. (2002) Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment, *BMC Neurology*, 2:9

Leon, M, et al. (2001) Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron-emission tomography (FDGyPET), *Psychology*, vol.98

Levy, R. on behalf of the and Aging-Associated Cognitive Decline Working Party (1994). Aging-associated cognitive decline. *Int. Psychogeriat*. 6, 63-68.

Marques, L, Firmino, H, Ferreira, L in *Psicogeriatrics. Psiquiatria clínica*, pp:357-375

McKhann et. al. *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; 4: 939-944.

Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. *The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for assessing treatment efficacy*. *Psychopharm Bull* 1983; 19: 448-50.

Mosconi L, Pupi A, De Cristofaro MT, Fayyaz M, Sorbi S, Herholz K. (2004) Functional interactions of the entorhinal cortex: an ¹⁸F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. *J Nucl Med.*;45:382-392

Nitrini, R; Caramelli P; Bottino, C; Damasceno, Benito; Brucki, S; Anghinah, (2005) *Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares*. *Arq Neuropsiquiatr* 63, 713-719

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, C. S., Ivnik, R.J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome*. *Arch Neurol*, 56, 303-308.

Petersen, R. C. (2003). *MCI: Conceptual overview*. In R. C. Petersen (Ed.), *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's disease*. (pp.1-14). New York: Oxford University Press.

Petersen, RC, (2005). *Diagnosis of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment*, *US Neurology Review*

Reisberg, B., Ferris, S. H. & Leon, M.J. (1982). *The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia*. *Am J Psychiatry*, 139, 1136-1139.

Sales, (2005), in Santana & Cunha *Demência(s): Manual para Médicos*. Grunenthal, pp. 38-39

Santana, I (2003). *O Defeito Cognitivo Ligeiro: Entre o envelhecimento e a demência*. *Psychologica*, 34, 99-115

Santana, I; Cunha, L (2005). *Demência(s): Manual para Médicos*. Grunenthal

World Health Organization (1992). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, (ICD-10) (10th revision)*. Geneva: World Health Organization.