

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA
MESTRADO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

FABRÍCIO NERY GARRAFIEL

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE VOLUMETRIA E CLASSIFICAÇÃO VISUAL DA ATROFIA
HIPOCAMPAL EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Porto Alegre
2024

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

FABRÍCIO NERY GARRAFIEL

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE VOLUMETRIA E CLASSIFICAÇÃO VISUAL DA
ATROFIA HIPOCAMPAL EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Gerontologia Biomédica ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr Lucas Porcello Schilling

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Benardi Soder

Porto Alegre

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

FABRÍCIO NERY GARRAFIEL

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE VOLUMETRIA E CLASSIFICAÇÃO VISUAL DA
ATROFIA HIPOCAMPAL EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do título de Mestre em Gerontologia Biomédica.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Mirna Wetters Portuguese

Prof. Dr. Marcio Luiz Figueiredo Balthazar

Porto Alegre

2024

AGRADECIMENTOS

“Se pude enxergar mais longe, foi porque me apoiei em ombros de gigantes.”

– Sir. Isaac Newton

Início meus agradecimentos com uma frase que me remete às grandes lutas que vencemos no nosso cotidiano e nas nossas trajetórias pessoais, profissionais e acadêmicas. Sou imensamente grato aos gigantes em que me apoiei ao longo da minha vida para chegar aonde cheguei.

Quero começar, cronologicamente, agradecendo àqueles que fizeram parte da minha formação acadêmica, pessoal e profissional, os quais são os meus pais. Sem eles, não teria chegado onde cheguei, não teria estudado como estudei e não teria alcançado as grandes conquistas baseadas em uma educação sólida e carinhosa.

Um agradecimento em especial à minha noiva, que esteve ao meu lado durante os últimos tempos, desde o início do mestrado, praticamente. Obtive um apoio incondicional, um apoio amoroso, uma segurança de poder ter alguém ao lado, mesmo que o resto dos acontecimentos tenha perspectivas de cenários negativos e impossíveis. Tenho ao meu lado uma mulher de valores preciosos, que demonstra a cada dia ser um exemplo de pessoa. Nós conseguimos, juntos, encarar os maiores desafios e seguiremos fortes um ao lado do outro.

Ao meu orientador, um profissional dedicado, ético, competente e uma pessoa exemplar, que me motivou e possibilitou que concluíssemos essa etapa da melhor forma. Junto, agradeço ao grupo de pesquisa de Neurologia Cognitiva e médicos radiologistas (Dr. Soder e Dr. Paganin) da PUCRS, que se mostraram um sólido alicerce da construção do meu conhecimento diante de reuniões e discussões enriquecedoras. Em especial à minha colega, Maria Rosa, que compartilha da mesma formação e me proporcionou muito apoio durante o mestrado.

Aos meus amigos, demais familiares, pessoas próximas que me incentivaram, acreditaram e apostaram nos meus sonhos, mesmo sem uma recompensa individual.

A todos vocês, que se comprometeram, apoiaram e dedicaram, obrigado por fazerem mais um sonho possível nesta trajetória. Essa é mais uma etapa que concluo e carrego comigo os aprendizados vividos e a sensação de vitória.

RESUMO

Uma das técnicas mais amplamente aplicadas para avaliação inicial de pacientes com declínio cognitivo é a imagem cerebral por ressonância magnética (RM). Como uma das principais ferramentas diagnósticas para doença de Alzheimer, a RM é capaz de identificar alterações características de processos neurodegenerativos, como a atrofia do hipocampo. O hipocampo é uma estrutura vital para a memória e seu volume tende a reduzir de tamanho em distúrbios cerebrais múltiplos, incluindo a doença de Alzheimer, por exemplo. A avaliação visual do neurorradiologista pode apresentar baixa sensibilidade, indicando a necessidade da realização de análise quantitativa. O presente estudo avaliou a relação entre os dados da classificação da escala MTA de imagens de RM obtidas pela análise de dois neurorradiologistas experientes com os dados obtidos por meio de volumetria do hipocampo da mesma amostra de imagens. A partir dos dados obtidos e coletados, foi feita uma análise de correlação entre os valores quantitativos da volumetria do hipocampo e a análise da escala MTA da mesma imagem.

Palavras-chave: Ressonância Magnética, Doenças Neurodegenerativas, Atrofia

ABSTRACT

One of the most widely applied techniques for the initial evaluation of patients with cognitive decline is brain imaging through magnetic resonance imaging (MRI). As one of the primary diagnostic tools for Alzheimer's disease, MRI can identify characteristic changes associated with neurodegenerative processes, such as hippocampal atrophy. The hippocampus is a vital structure for memory, and its volume tends to decrease in size in several brain disorders, including Alzheimer's disease. Visual assessment by a neuroradiologist may present low sensitivity, highlighting the need for quantitative analysis. The present study evaluated the relationship between MTA scale classification data from MRI images assessed by two experienced neuroradiologists and hippocampal volumetry data obtained from the same set of images. Based on the collected data, a correlation analysis was conducted between the quantitative hippocampal volumetry values and the MTA scale assessment of the same image.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging, Neurodegenerative Diseases, Atrophy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esperança de vida ao nascer, segundo o IBGE, estratificado por sexo da população.....	14
Figura 2 - Eventos fisiopatológicos da doença de Alzheimer.....	17
Figura 3 – Biomarcadores e as suas alterações ao longo do tempo decorrido.....	19
Figura 4 – Atrofia em caso de DA há mais de 4 anos. (A) Redução da substância cinzenta, (B) Visão coronal do hipocampo esquerdo no início do estudo e após 4 anos. (C) redução média do volume do hipocampo de 0,2mL por ano. (D) aumento médio do volume do ventrículo lateral de 2,7 mL/ano.....	20
Figura 5 – Desenho esquemático mostrando as medidas lineares do lobo temporal medial.....	22
Figura 6 – Aplicação da escala MTA na RM (acima) e na TC (abaixo).....	23
Figura 7 – Imagens representativas rotulada por cores do método utilizado pelo FreeSurfer.....	24
Figura 8 – Correlação entre a classificação do grau de atrofia (MTA) e o volume correspondente de cada lado do hipocampo para cada um dos dois radiologistas.....	31
Figura 9 – Exemplos de quatro indivíduos do estudo classificados, respectivamente, em graus de atrofia (MTA) 0, 1, 2, 3 e 4 e seus respectivos dados de diagnóstico (DX), idade (AGE), sexo (SEXO), e volumetria hipocampal direita e esquerda.....	33
Figura 10 – Distribuição dos dados de classificação do grau de atrofia entre os radiologistas para ambos os lados do hipocampo.....	34
Figura 11 – Distribuição dos indivíduos fora e dentro do limite, conforme média e dois desvios padrão com relação à volumetria hipocampal para cada lado do hipocampo e para cada radiologista.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos retirados do banco de dados dos indivíduos.....	28
Tabela 2 – Relação da escala MTA interpretada pelos radiologistas com a volumetria de ambos os lados do hipocampo.....	30
Tabela 3 – Média do grau de atrofia interpretado pelos radiologistas para cada classificação diagnóstica.....	32

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1	<i>Envelhecimento</i>	13
2.2	<i>Demência</i>	15
2.3	<i>Doença de Alzheimer</i>	15
2.3.1	<i>Biomarcadores</i>	16
2.3.2	<i>Beta amiloide (A)</i>	17
2.3.3	<i>Tau (T)</i>	18
2.3.4	<i>Neurodegeneração (N)</i>	18
2.4	<i>Hipocampo e Memória</i>	19
2.5	<i>Neuroimagem em Ressonância Magnética</i>	21
2.6	<i>Escala MTA</i>	21
2.7	<i>Volumetria do hipocampo</i>	23
3	OBJETIVOS.....	25
3.1	<i>Objetivo geral</i>	25
3.2	<i>Objetivos Específicos</i>	25
4	MÉTODO	26
4.1	<i>Delineamento do estudo</i>	26
4.2	<i>Amostra do estudo</i>	26
4.3	<i>Interpretação</i>	26
4.4	<i>Volumetria</i>	27
4.5	<i>Análise estatística</i>	27
4.6	<i>Aspectos éticos</i>	27
5	RESULTADOS	28
5.1	<i>Dados demográficos</i>	28
5.2	<i>Dados de volumetria</i>	28
5.3	<i>Relação entre a volumetria hipocampal e a escala MTA</i>	29
5.4	<i>Dados diagnósticos</i>	31
5.5	<i>Relação entre a volumetria e o diagnóstico</i>	32
5.6	<i>Correlação entre radiologistas</i>	33
5.7	<i>Valores atípicos</i>	34
6	DISCUSSÕES.....	36

7	CONCLUSÕES.....	38
8	REFERÊNCIAS	39
9	ANEXO E APÊNDICES	43

1. INTRODUÇÃO

Em doenças neurodegenerativas, que desencadeiam um quadro de demência, a ocorrência da atrofia do lobo temporal é comum, ainda que por vezes possa ser interpretado como uma consequência no envelhecimento normal. Em decorrência disso, é normal que haja variações no tamanho das estruturas temporais mediais, que serão interpretadas por médicos radiologistas e que estão sujeitas a variabilidade na forma de interpretação (Ringman, Pope e Salamon, 2010).

A imagem de ressonância magnética estrutural é capaz de distinguir e caracterizar diferentes doenças neurodegenerativas e o seu diagnóstico é baseado em classificações visuais, volumetria e morfometria local. Dentre os achados mais típicos que diferenciam os tipos de demência, estão: a preservação do volume do hipocampo e do lobo temporal medial, a atrofia específica da demência frontotemporal dos lobos frontal e da região neocortical do lobo temporal e a preservação relativa do hipocampo e das estruturas do lobo temporal na Demência com Corpos de Lewy (DCL) em comparação com a Doença de Alzheimer e alterações extensas da substância branca com infartos lacunares e corticais em demências vasculares (Koikkalainen et al, 2016). O protocolo padrão de investigação, para qualquer pessoa com suspeita de diagnóstico de doença de Alzheimer (DA), sugere a obtenção de uma imagem de Ressonância Magnética (RM) do cérebro. Ainda que a atrofia do hipocampo não seja o objetivo principal, como excluir causas de comprometimento cognitivo, a região hipocampal é a uma das primeiras a ser afetada pela neuropatologia de DA, que se torna perceptível na imagem de RM (Ahdidan et al., 2016).

A escala MTA (do inglês, Mesial Temporal Atrophy) para atrofia medial temporal é uma escala de cinco pontos de atrofia do hipocampo, sendo considerado os valores de 0 e 4, indicando de maneira crescente o grau de atrofia. Para indivíduos com menos de 75 anos de idade, um grau maior do que 1 é considerado anormal, enquanto em pessoas com mais de 75 anos, a anormalidade só é considerada quando o escore é maior do que 2. Nessas imagens são avaliadas, visualmente pelo neurorradiologista, a largura coroidal, largura do corno temporal e a altura da formação hipocampal, utilizando uma imagem de RM ponderada em T1 no plano coronal. A volumetria do hipocampo, apresentado como método quantitativo, pode ser feita por uma variedade

de métodos e vem sendo utilizada como prognóstico para prever a conversão de distúrbios cognitivos leves para DA (Park et al., 2021).

Um dos principais esforços em andamento está em desenvolver tratamentos que possam prevenir a DA ou retardar sua progressão. Apesar disso, a falta de biomarcadores in vivo práticos, capazes de demonstrar efeitos modificadores da doença e tratamentos potenciais, além de identificar pacientes que possuam maior probabilidade de se beneficiar com uma intervenção agressiva, são obstáculos encontrados. Métodos como a medição quantitativa da atrofia do cérebro vivo podem ser mais eficientes no combate aos obstáculos citados (Brewer, Magda e Smith, 2008).

Este projeto visou realizar uma comparação entre os valores da volumetria automática do hipocampo com os valores da escala MTA interpretada por dois neurorradiologistas experientes, a fim de analisar as possíveis variações, e seus impactos, entre as medidas quantitativas e qualitativas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 *Envelhecimento*

Embora o conceito de envelhecimento seja aparentemente simples e de conhecimento comum da população, sabemos que esta concepção é bastante explorada cientificamente devido a sua complexidade. A sua definição biológica pode ser dada pela perda progressiva da integridade fisiológica, que interfere diretamente em danos às funções, aumento da vulnerabilidade e resultando na morte. Em consequência a essa deterioração, os riscos de ocorrência das principais patologias humanas, como o câncer, a diabetes, os distúrbios vasculares e as doenças neurodegenerativas, são aumentados (López-Otin et al, 2013).

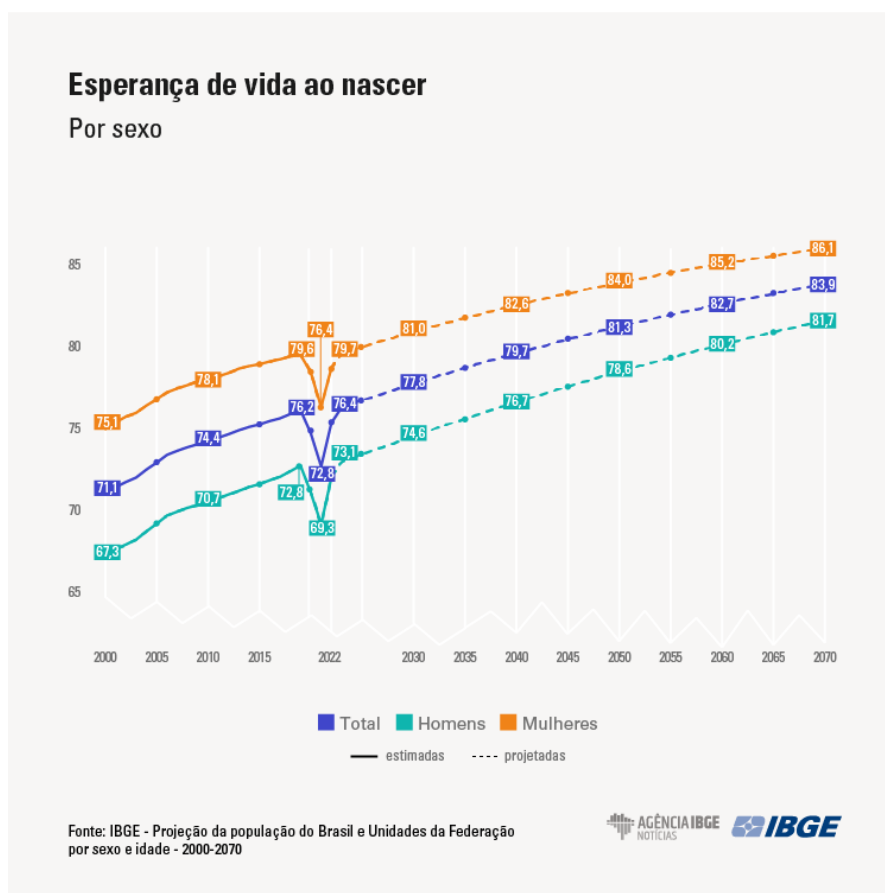
Segundo López-Antin et al. (2013), existem nove principais marcas do envelhecimento, que podem, ainda, ser subdivididas em três: marcas primárias, marcas antagônicas e marcas integrativas. As marcas primárias são gatilhos iniciais que implicam em consequências prejudiciais acumuladas ao longo do tempo, como o acúmulo de danos genéticos ao longo da vida. As marcas antagônicas, em princípio benéficas, tornam-se negativas por um processo progressivo que é promovido ou acelerado pelas marcas primárias, como, por exemplo, a senescência celular. Então, quando os mecanismos homeostáticos do tecido não compensam os danos causados pelas marcas primárias e antagônicas, são consideradas marcas integrativas, como a diminuição do potencial regenerativo dos tecidos.

Considerando a complexidade do envelhecimento e as suas implicações na saúde de quem atinge essa fase, o conhecimento e o desenvolvimento de tratamentos para melhoria da qualidade de vida dos idosos é essencial frente ao crescente aumento do quantitativo populacional de pessoas idosas. Segundo a *World Population Prospects (WPP)*, de 2024, a projeção das Nações Unidas (NU) indica um aumento da população de pessoas com 65 anos ou mais acima do número de pessoas menores de 18 anos para 2080. Estima-se que alcance 2,2 bilhões de pessoas, na população global, com 65 anos ou mais, ao final de 2070. Além disso, até meados de 2030, projeta-se que haverá 265 milhões de pessoas com 80 anos ou mais. Número, este, que será superior ao número de bebês (1 ano ou menos).

Devido ao envelhecimento populacional crescente, alguns impactos devem ser considerados e as respectivas ações frente a estes desafios. Alguns exemplos como a redução da força de trabalho e da produtividade econômica, a desigualdade de gênero considerando a maior longevidade da população do sexo feminino, a sobrecarga dos sistemas de seguridade social e previdência e o aumento significativo de doenças crônicas como diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, são apontadas por Bloom e McKinnon (2013 e Beard e Bloom (2015).

No Brasil, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a esperança de vida ao nascer subiu de 71,1 anos em 2000 para 76,4 anos em 2023, e deve chegar aos 83,9 anos em 2070 (figura 1). A idade média populacional em 2000 era de 28,3 anos e subiu para 35,5 anos em 2023 e deve chegar aos 48,4 anos em 2070.

Figura 1 – Esperança de vida ao nascer, segundo o IBGE, estratificado por sexo da população.



Fonte: IBGE, 2024.

Doenças crônicas responsáveis pela maioria das morbidades, hospitalizações, custo de saúde e mortalidade em todo o mundo são desencadeadas por diversos fatores preditivos, mas o principal fator é a idade. Além da maior prevalência destas doenças aumentarem com a idade, a tendência do seu acúmulo em indivíduos mais velhos é maior, levando à multimorbidade (Tchkonina e Kirkland, 2018).

2.2 Demência

A demência é um termo geral que se utiliza para denominar uma síndrome com características de declínio cognitivo que levam a limitação de execuções de tarefas cotidianas. Os sintomas da demência podem ser relacionados à dificuldade com memória, linguagem, resolução de problemas e habilidades de pensamento que afetam a capacidade da pessoa de realizar atividades do dia a dia (*Alzheimer's Disease: facts and figures*, 2024).

Segundo a *Alzheimer's Disease International*, uma pessoa desenvolve demência a cada 3 segundos no mundo, sendo 10 milhões de novos casos a cada ano e afetando principalmente pessoas idosas. Em 2020, cerca de 55 milhões de pessoas viviam com demência no mundo inteiro, sendo estimado que esse número seja de 78 milhões em 2030 e 139 milhões em 2050, quase dobrando o quantitativo a cada 20 anos. O custo global anual da demência em 2015 foi de US\$ 1,3 trilhão e estimado em US\$ 2,8 trilhões para 2030 (*Alzheimer's Disease International*, 2024).

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, atribuída a cerca de 60 a 80% dos casos de demência. Os indivíduos afetados por essa doença, na sua maioria, apresentam demência mista, que são alterações cerebrais associadas a uma ou mais causas de demência (*Alzheimer's Disease: facts and figures*, 2024).

2.3 Doença de Alzheimer

A idade é considerada o principal fator de risco para a DA, a prevalência da DA aumenta com a idade, variando de 0,16% entre 65-69 anos e 23,4% em indivíduos com mais de 85 anos. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, cerca de 2,46 milhões de pessoas vivem com alguma forma de demência e 100 mil novos casos são diagnosticados por ano, estimando-se chegar a 5,05 milhões em 2039 e 8,74 milhões em 2049 (Brasil, Ministério da Saúde, 2024). Devido à tendência do envelhecimento populacional, os estudos voltados para patologias associadas à idade tornam-se cada vez mais relevantes e impactantes para a saúde populacional.

Um dos principais efeitos da doença de Alzheimer é a danificação ou destruição das células nervosas (neurônios), principalmente em partes do cérebro envolvidas no pensamento, aprendizagem e memória (função cognitiva). Um indivíduo pode viver anos com sintomas de DA, mas com o passar do tempo ocorre o aumento da gravidade, até que interfiram na sua capacidade de realizar atividades cotidianas. Neste estágio do avanço da doença, diz-se que o indivíduo tem demência devido à DA, ou demência de Alzheimer (Jack Jr., 2016).

Inicialmente, os sintomas mais comuns são dificuldade de lembrar conversas recentes, nomes e eventos, bem como desenvolvimento de depressão. Em seguida, com a evolução da doença, ocorrem problemas na comunicação, confusão e mudanças comportamentais. Por fim, no estágio mais avançado, a dificuldade de caminhar, falar e deglutir.

O cérebro de um adulto possui bilhões de neurônios, que possuem extensões longas e ramificadas, permitindo a formação de conexão com outros neurônios. As sinapses, como são chamadas essas conexões, são locais de fluxo de informações na forma de pulsos de substâncias químicas de comunicação entre neurônios. Esses sinais formam a base para memórias, pensamentos, sensações, emoções, movimentos e habilidades. Quando há problemas de conexões, como na doença de Alzheimer, essas funções são comprometidas e resultam em sintomas como a perda de memória, por exemplo (*Alzheimer's Disease: facts and figures*, 2024).

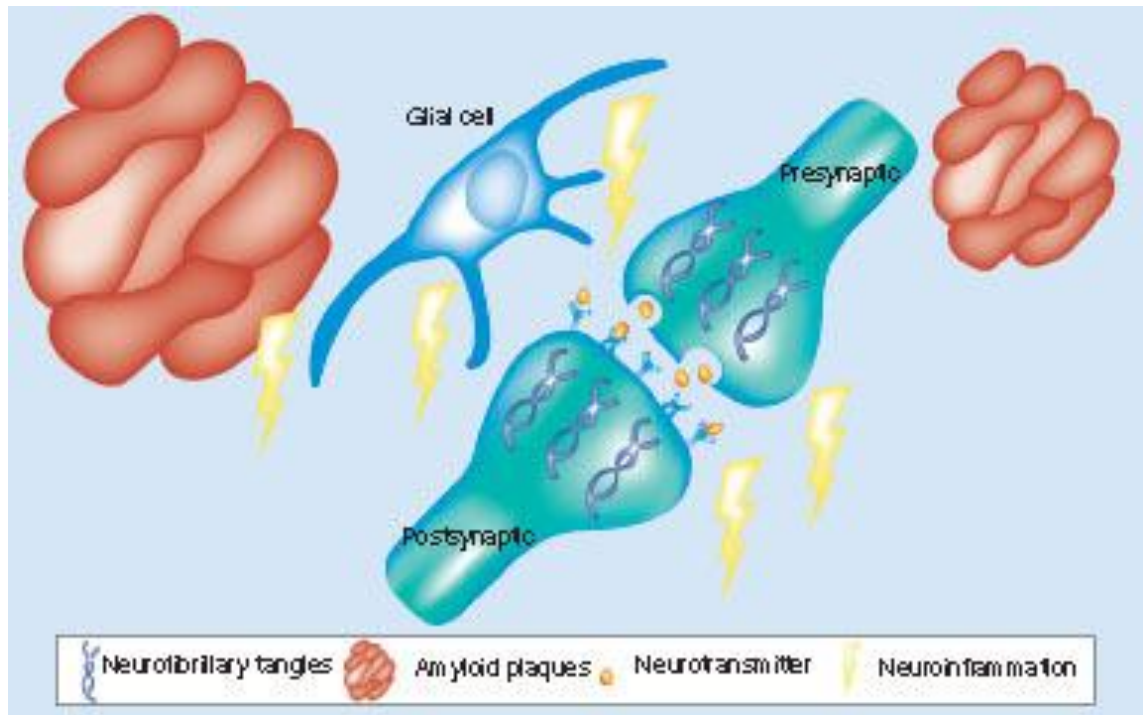
2.3.1 Biomarcadores

Embora o diagnóstico da DA seja baseado em sintomas clínicos, investigações cognitivas e outras etiologias da demência, os biomarcadores medidos a partir do CSF indicam o *status* da doença e monitoram as mudanças patológicas em pacientes que vivem com DA (Mankhong et al., 2022). A importância do reconhecimento de biomarcadores da DA em seus estágios pré-clínicos se dá pela otimização do sucesso de compostos com efeitos modificadores da doença a fim de prevenir ou retardar o início clínico e a progressão da DA antes que alcance em estágio irreversível (Hampel et al., 2021).

Existem duas principais mudanças cerebrais que estão associadas à doença de Alzheimer que interferem na sinalização química e resultam em problemas de pensamento, aprendizado e funcionamento do cotidiano. Essas mudanças estão

relacionadas ao acúmulo de placas de proteína beta-amiloide extra-celular aos neurônios e emaranhados (figura 2) de formas anormais da proteína tau dentro dos neurônios (*Alzheimer's Disease: facts and figures*, 2024).

Figura 2 - Eventos fisiopatológicos da doença de Alzheimer



Fonte: Schilling et al, 2014

Jack Jr. et al., propuseram que há três principais biomarcadores usados na pesquisa da Doença de Alzheimer e podem ser divididos em categorias binárias baseadas na natureza da fisiopatologia subjacente que cada uma mede. As categorias referem-se ao valor de um biomarcador de beta amiloide ($A\beta$), ao valor de um biomarcador de patologia tau (emaranhados neurofibrilares) e biomarcadores quantitativo ou topográfico de neurodegeneração ou lesão neuronal. Esse sistema é denominado como AT(N).

2.3.2 Beta amiloide (A)

A proteína maior, chamada proteína precursora de beta amiloide (APP, do inglês, *beta amyloid precursor protein*), é uma proteína encontrada em células normais. O seu fragmento, o peptídeo $A\beta$, quando acumulado na forma de depósitos extracelulares,

constitui as placas amiloides. A principal via metabólica da APP, em células normais, envolve uma proteína chamada α -secretase, responsável pela produção do APP solúvel. Na DA, devido ao aumento na produção do peptídeo A β , ele se acumula e se agrega em folhas pregueadas β insolúveis, formando a base das placas amiloides (Gelb, 2024, p. 249).

2.3.3 Tau (T)

Localizados no axônio dos neurônios, os emaranhados neurofibrilares são compostos por filamentos torcidos entre si em uma estrutura helicoidal. Esses filamentos são formados por proteínas tau hiper fosforiladas associadas aos microtúbulos, com a função de estabilização dos microtúbulos. Em um cérebro saudável, grupos fosfatos são removidos da proteína tau por fosfatases, ao contrário do caso de pacientes com doença de Alzheimer, onde a proteína tau nos filamentos helicoidais é relativamente resistente à desfosforilação. Como consequência, o excesso de fosforilação interfere na região ligada aos microtúbulos e desestabiliza estes e gera anomalias nos mecanismos de transporte celular (Gelb, 2024, p. 249).

2.3.4 Neurodegeneração (N)

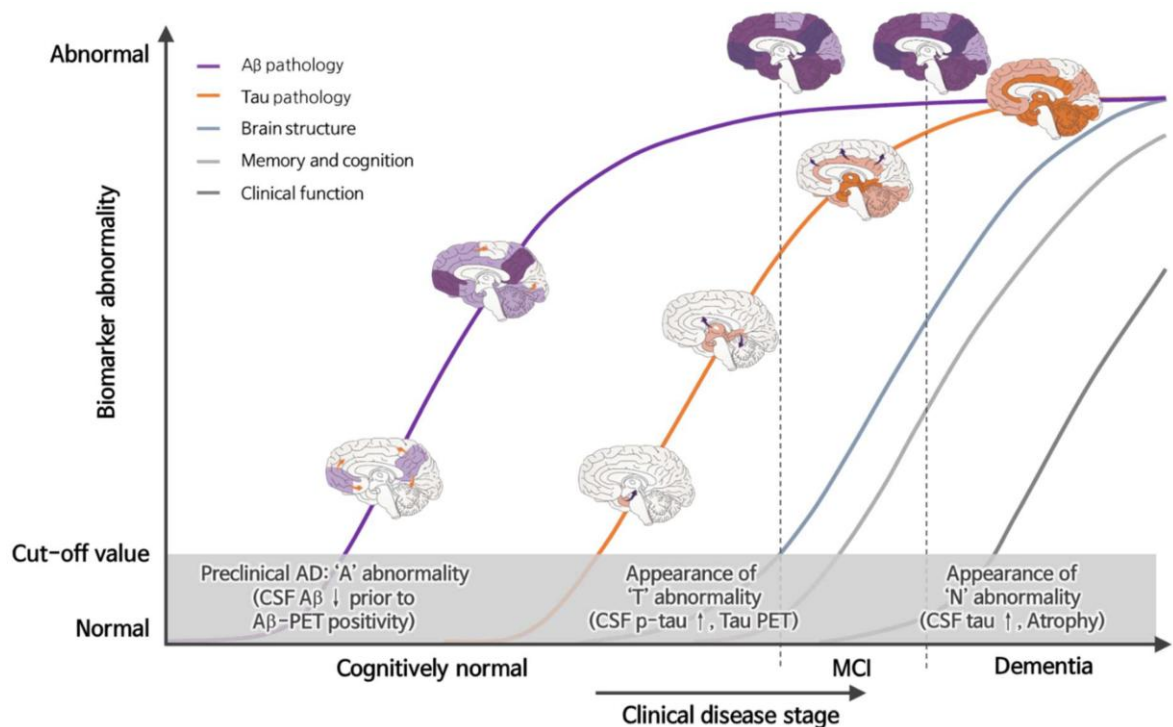
Mecanismos como o acúmulo do peptídeo A β estão associados à previsão do início do acúmulo de proteínas tau. Este acúmulo se desenvolve muitos anos, ou até décadas, antes do aparecimento dos sintomas clínicos. A perda neuronal, consequência mais tardia do processo, está relacionada, principalmente, em localização, onde há formação dos emaranhados, e a gravidade da demência está correlacionada à extensão da formação dos emaranhados.

Doenças neurodegenerativas, em geral, são caracterizadas pela disfunção e morte neuronal. A DA é uma doença neurodegenerativa complexa e multifatorial caracterizada por uma demência progressiva e severa com sintomas neuropsiquiátricos (Moya-Alvarado, 2015).

O sistema AT(N) é capaz de informar pipelines de desenvolvimento de medicamentos guiados por biomarcadores para utilização de abordagens terapêuticas, além de ter o potencial de contribuir em todas as etapas do paciente com Alzheimer, desde triagens populacionais em larga escala até diagnóstico, avaliação prognóstica e tomada de decisões terapêuticas (Hampel et al., 2021).

Para qualquer patologia, o diagnóstico preciso é essencial para ser aplicada a conduta adequada de tratamento. No caso da Doença de Alzheimer (DA), além da necessidade do diagnóstico preciso e oportuno, quando conhecemos o padrão do espaço-temporal com os biomarcadores (molecular de imagem), o cuidado e as estratégias de tratamento se tornam mais eficazes. Segundo Mankhong et al. (2022), biomarcadores e mudanças no padrão espaço-temporal de A β (beta amiloide) e emaranhados neurofibrilares (*Neurofibrillary Tangles* - NFT) são identificados durante a cascata da doença em estágios pré-clínicos. Anormalidades no A β 42 do líquido e na A β -PET (anormalidade 'A') são biomarcadores no estágio pré-clínico, seguidas por anormalidades no p-tau do CSF ou Tau-PET e anormalidade 'N' (aumento do T-tau no LCR e atrofia hipocampal) (figura 3).

Figura 3 – Biomarcadores e as suas alterações ao longo do tempo decorrido.



Fonte: Mankhong et al., 2022.

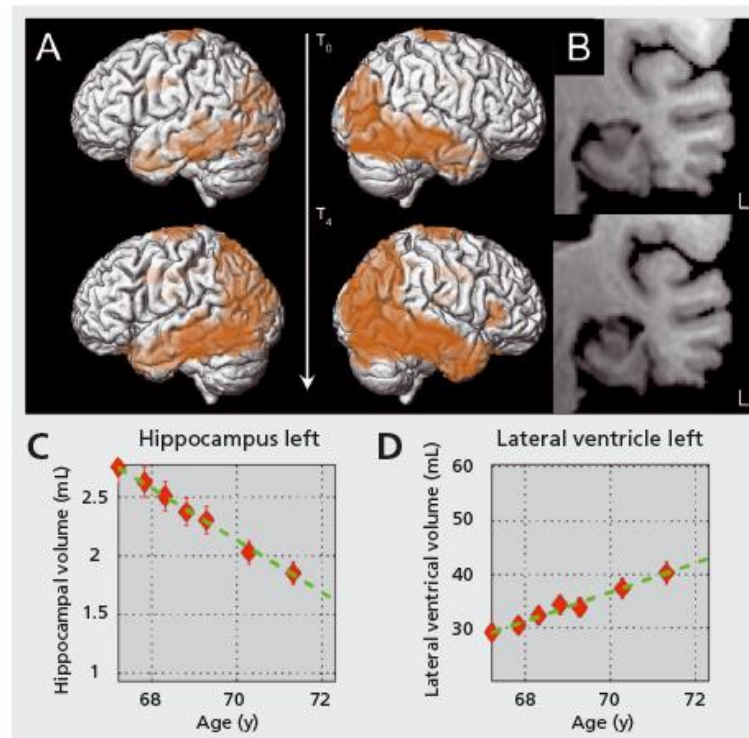
2.4 Hipocampo e Memória

A neurodegeneração atinge os neurônios de uma forma geral, na estrutura cerebral. No hipocampo, essas alterações morfológicas, como a redução volumétrica por neurodegeneração, apresentam consequências clínicas mais específicas, como a

perda de memória. Essa região do cérebro é uma das mais amplamente estudadas, devido às consequências clínicas da sua atrofia. Ele é a estrutura mais precocemente e mais gravemente afetada em distúrbios psiquiátricos como a doença de Alzheimer e, também, a epilepsia (Anand e Dhikav, 2012).

A atrofia cerebral acontece naturalmente com o envelhecimento, mas de maneira mais lenta em um envelhecimento saudável, cerca de 0,2% a 0,41% do volume cerebral diminui por ano. Enquanto em pacientes de DA a taxa pode ser até 10 vezes maior, e, especialmente em regiões como o hipocampo (figura 4), a atrofia ocorre de forma mais devastadora, podendo atingir taxas de 10% da perda volumétrica por ano (Jahn, 2013).

Figura 4 – Atrofia em caso de DA há mais de 4 anos. (A) Redução da substância cinzenta, (B) Visão coronal do hipocampo esquerdo no início do estudo e após 4 anos. (C) redução média do volume do hipocampo de 0,2mL por ano. (D) aumento médio do volume do ventrículo lateral de 2,7 mL/ano



Fonte: Jahn, 2013.

2.5 Neuroimagem em Ressonância Magnética

A imagem cerebral estrutural, por ressonância magnética, é o método de análise comumente utilizado para diagnóstico em caso de suspeita de doença de Alzheimer (DA) ou demência devido à DA. Um dos padrões neurodegenerativos relacionados à DA é a atrofia hipocampal e cortical nas regiões temporal e parietal. Além disso, a imagem de RM, pode fornecer evidências de outras condições clínicas não relacionadas à DA.

A partir da obtenção de imagens estruturais neurológicas por meio da Ressonância Magnética, é possível compreender as diferentes regiões do cérebro e como podem estar associadas a processos cognitivos e comportamentais, bem como os pontos principais deste estudo como atenção, memória, linguagem, entre outros (Elam et al., 2021).

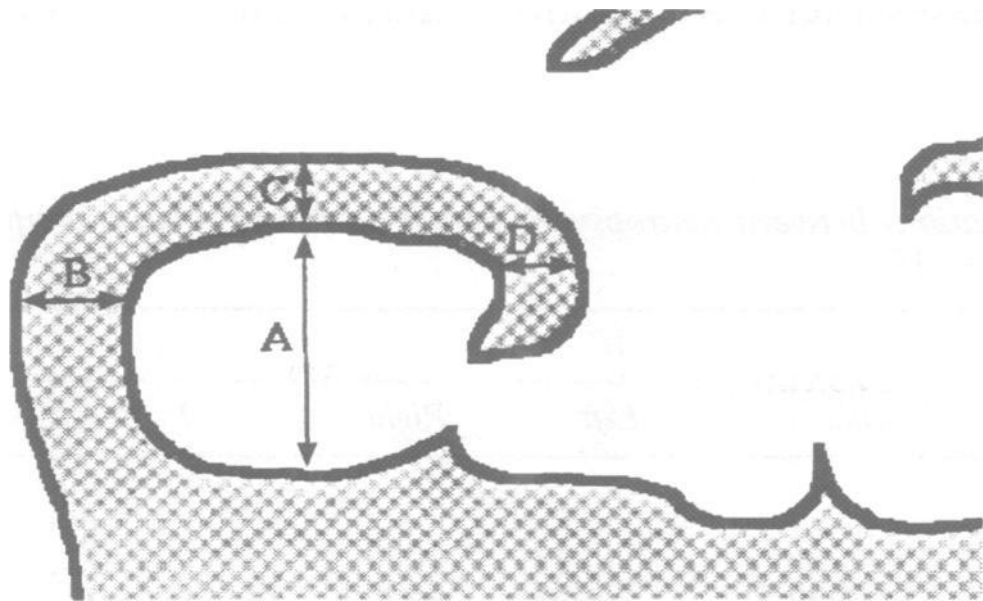
Os avanços tecnológicos recentes nas técnicas de neuroimagem por RM permitem, aos pesquisadores e profissionais da prática clínica, a investigação mais detalhada e precisa da estrutura e função cerebral. Esse avanço se dá, por exemplo, à possibilidade de aquisição de imagens de alta resolução espacial que permitem detalhamento de regiões submilimétricas do córtex (Zeng et al., 2022).

Estudos de neuroimagem por RM apresentam resultados fundamentais para compreensão aprofundada das alterações estruturais e funcionais cerebrais de indivíduos com distúrbios neurológicos como a Doença de Alzheimer (Schwarz, 2021). Devido a processos como a deposição anormal de proteínas, o cérebro do indivíduo com DA demonstra degeneração do hipocampo, que é uma região vital da memória, além de mostrar neurogênese adulta (Rao et al, 2021).

2.6 Escala MTA

Entre as escalas de classificação visual mais comumente usadas está a escala MTA (do inglês *Medial Temporal Atrophy*) (Mårtensson et al., 2019). A escala é classificada em cinco pontuações diferentes, referido como score MTA. A análise é feita por meio de quatro medidas lineares (A, B, C e D, conforme figura 5) do lobo medial temporal, sendo calculada nos dois hemisférios (direito e esquerdo).

Figura 5 – Desenho esquemático mostrando as medidas lineares do lobo temporal medial.

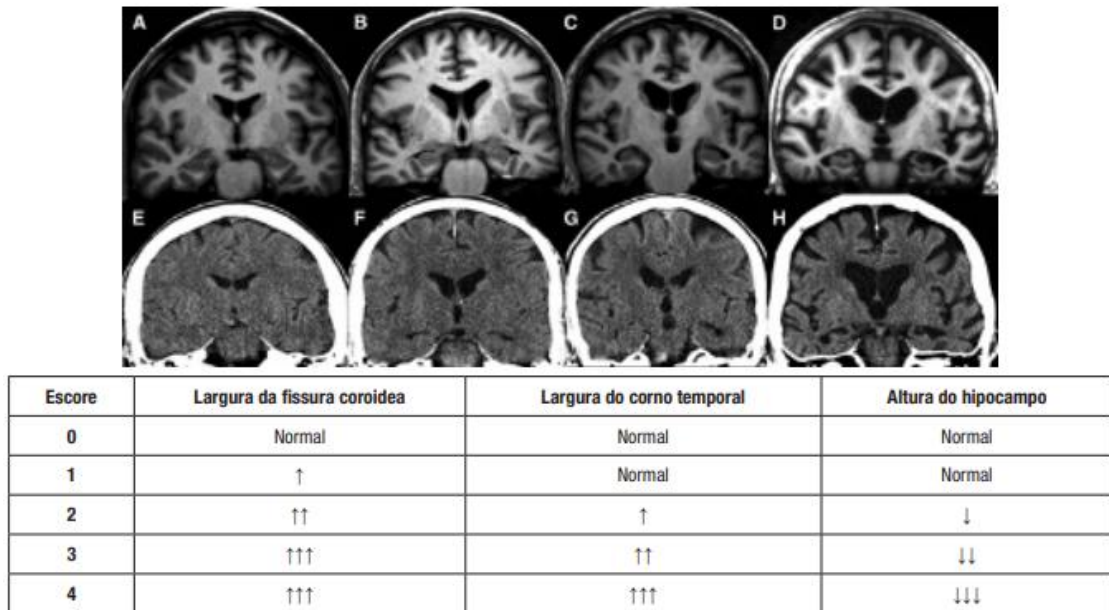


Fonte: Scheltens et al., 1992.

As medidas lineares são feitas em: A, sendo a maior altura da formação hipocampal, definido como giro denteado; B, a maior largura entre a formação do hipocampo e o tronco cerebral; C, a largura vertical da fissura coroide centrada no ponto médio do hipocampo; e D, a largura do corno temporal (Scheltens et al., 1992).

Os valores de pontuação são divididos em 5. Uma pontuação igual a 0 sugere que não há atrofia, a pontuação 1 mostra alargamento da fissura coroide, pontuação 2 inclui alargamento do corno temporal do ventrículo lateral e altura do hipocampo ligeiramente diminuída, pontuação 3 inclui perda moderada do volume do hipocampo e 4 mostra o estágio final do aumento de todos esses achados. Considerando o desfecho clínico, a escala classifica alterações sendo uma pontuação, por exemplo, de 0 a 1, considerada normal em todas as idades e uma pontuação de 4 é considerada anormal em todas as idades (Velickaite et al., 2018). Uma exemplificação das alterações visuais na região do hipocampo em imagens de RM e Tomografia Computadorizada (TC) são apresentadas na figura 6.

Figura 6 – Aplicação da escala MTA na RM (acima) e na TC (abaixo).



Fonte: Schilling et al., 2022

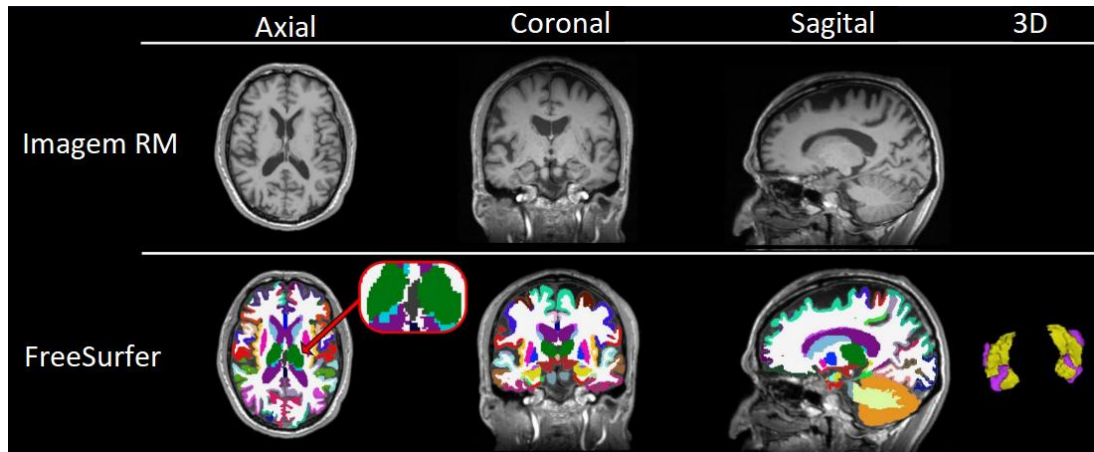
2.7 Volumetria do hipocampo

Dos efeitos neuropatológicos causados pela doença de Alzheimer, a redução de volume do hipocampo é visível em imagens de RM (Killiany et al., 2002) e a extensão dessa atrofia é fortemente relacionada com os efeitos na função cognitiva (Keslak, Nalcioglu e Cotman, 1991). Métricas quantitativas do volume de medida do tamanho de estruturas do lobo temporal medial podem ser empregadas para diferenciar pacientes com DA de pacientes controle (Ringman, Pope e Salamon, 2010).

Existem técnicas de volumetria do cérebro a partir de imagens de RM, como a Morfometria Baseada em Voxels (MVB), que permite a investigação de diferenças entre regiões de uma mesma região. Alternativamente, a volumetria manual pode ser utilizada para medir estruturas cerebrais por meio de uma região de interesse (ROI, do inglês Region Of Interest) que oferece maior variabilidade interobservador devido à subjetividade da técnica (Keslak, Nalcioglu e Cotman, 1991).

Um dos *softwares* automáticos mais utilizados de volumetria cerebral é o FreeSurfer. Este software é capaz de realizar uma reconstrução cortical e segmentação volumétrica baseada em um conjunto de análise de imagens, conforme figura 7, além de ser gratuito, disponível para execução em sistemas operacionais como Linux e MacOS.

Figura 7 – Imagens representativas rotulada por cores do método utilizado pelo FreeSurfer.



Fonte: Adaptado de Lee et al, 2024.

No acompanhamento da evolução da DA, a variação do volume do hipocampo em curtos períodos, pode não apresentar variação significativa. Sendo essa alteração relacionada à deterioração do desempenho cognitivo, a volumetria do hipocampo, pode ser benéfica em ensaios clínicos para avaliação da eficácia de um determinado tratamento (Giorgio e Stefano, 2013). Um dos principais fatores limitantes para a avaliação precisa da volumetria hipocampal é ser operador-dependente (médico radiologista), e devido a esta característica, por vezes, não apresentar correlação deste método qualitativo (grau de atrofia) com o método quantitativo (volumetria). Portanto, a pesquisa realizada neste estudo traz informações iniciais relevantes para a exploração do tema e abre espaço para possíveis avanços na precisão do diagnóstico por imagem por RM em casos de atrofia hipocampal.

3 OBJETIVOS

3.1 *Objetivo geral*

O objetivo principal desta pesquisa foi investigar a relação entre o método quantitativo, pela volumetria do hipocampo, e o método qualitativo, pela interpretação de médicos radiologistas, de indivíduos com Demência de Alzheimer, Comprometimento Cognitivo Leve e Cognitivamente Normais utilizando imagens de ressonância magnética.

3.2 *Objetivos Específicos*

- Obter a volumetria do hipocampo em imagens de RM de indivíduos classificados como cognitivamente normais, comprometimento cognitivo leve e demência de Alzheimer.
- Realizar a interpretação radiológica da escala MTA em imagens de RM de indivíduos controle saudáveis e portadores de doença de Alzheimer com o auxílio de dois médicos neurorradiologistas experientes.
- Analisar a relação entre a volumetria hipocampal e a interpretação radiológica dos médicos neurorradiologistas.
- Identificar indivíduos cuja classificação não corresponde aos valores médios de volumetria esperados pela classificação e possíveis fatores associados.

4 MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo transversal baseado no uso de imagens do banco de dados de imagens públicas de Ressonância Magnética de crânio, volumétricas, ponderadas em T1, conforme a metodologia original.

4.2 Amostra do estudo

Foram utilizados dados e imagens de 677 indivíduos portadores de DA, CCL e controles, que realizaram exames de RM obtidos no Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI, <http://adni.loni.usc.edu/>), banco americano de dados para o estudo da DA. O critério de classificação clínica foi estabelecido com base em características específicas para cada grupo de indivíduos. O grupo CN (controle normal) incluiu aqueles com preservação cognitiva e pontuação igual a 0 na Escala Clínica de Demência (CDR – *Clinical Dementia Rating*). Os indivíduos classificados como CCL (comprometimento cognitivo leve) apresentavam queixas cognitivas e CDR igual a 0,5. Já a classificação como DA (doença de Alzheimer) seguiu os critérios NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) e considerou indivíduos com CDR entre 0,5 e 1,0.

O estudo do ADNI é dividido em várias fases de acordo com diferentes objetivos. Para o presente estudo, foi utilizada a fase “ADNI 3”. A escolha da fase se deu, principalmente, pela padronização do uso do software FreeSurfer® na versão 6.0, utilizado para quantificação da volumetria hipocampal e intracranial. Além disso, foram selecionados indivíduos que se encontravam na mesma etapa do estudo, classificada pelo ADNI como “sc” (sigla do inglês *screening*).

4.3 Interpretação

As imagens foram igualmente disponibilizadas a dois médicos neurorradiologistas, a fim de que fosse avaliado o grau de atrofia hipocampal, classificado qualitativamente segundo critérios da escala Scheltens (MTA score), conforme a metodologia original. A fim de evitar interferência na interpretação, nenhuma informação demográfica ou diagnóstica foi relevada aos radiologistas antes da classificação da escala do grau de atrofia.

4.4 Volumetria

Os dados de volumetria foram extraídos já quantificados e disponibilizados no banco de dados do ADNI. Todas as volumetrias foram realizadas de maneira automática pelo software FreeSurfer®, versão 6.0. Foram obtidos os dados de volumetria hipocampal para ambos os lados, direito e esquerdo, separadamente e normalizados a partir da volumetria total intracranial.

4.5 Análise estatística

Para correlação dos dados, utilizou-se a correlação de Pearson. Os dados correlacionados foram entre a volumetria do hipocampo e o grau de atrofia do hipocampo baseado na escala de Scheltens, utilizado como método padrão pelos radiologistas, e, também, foram correlacionados os dados entre radiologistas, a fim de observar o grau de concordância. O software utilizado para realização das análises estatísticas foi o RStudio (<https://www.r-project.org/>).

4.6 Aspectos éticos

Todas as informações dos indivíduos foram tratadas de forma totalmente anônima, conforme disponibilizado no banco de dados. Cada paciente possui uma identificação anonimizada, de forma que não tivemos acesso ao nome e nem dados sensíveis.

5 RESULTADOS

Para as análises, após a interpretação dos radiologistas, consideraram-se alguns fatores principais fornecidos pelo banco de dados, como idade, sexo e diagnóstico, para exploração das estatísticas. Estes dados estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos retirados do banco de dados dos indivíduos.

Característica	Indivíduos, média (DP)			
	CN (n = 366)	CCL (n = 233)	DA (n = 78)	Geral (n = 677)
Idade, média (SD)	65,4 (8,2)	72,1 (6,7)	75,8 (5,5)	71,1 (7,4)
Sexo				
Masculino	131	127	45	303
Feminino	235	106	33	374
Educação	16,7 (2,2)	16,5 (2,4)	15,5 (2,4)	16,5 (2,3)
Volume hipocampal direito em cm ³ (DP)	3,880 (0,42)	3,630 (0,53)	2,978 (0,54)	3,691 (0,55)
Volume hipocampal esquerdo em cm ³ (DP)	3,756 (0,39)	3,492 (0,50)	2,822 (0,52)	3,558 (0,53)
MTA (radiologista 1)	1,2 (0,7)	1,7 (0,8)	2,6 (0,8)	1,6 (0,9)
MTA (radiologista 2)	1,30 (0,7)	1,7 (0,9)	2,7 (0,9)	1,5 (1,0)

Abbreviations: CN, cognitivamente normal; CCL comprometimento cognitivo leve; DA, doença de Alzheimer; DP, desvio padrão.

5.1 Dados demográficos

A idade média dos indivíduos é de 71,06 anos ($\pm 7,44$), sendo a mínima de 50,50 e a máxima de 90,30. A maioria dos indivíduos é do sexo feminino (374), sendo a idade média da categoria de 69,85 anos ($\pm 7,52$), havendo pouca diferença de quantitativo com relação ao sexo masculino (303), com idade média de 72,55 anos ($\pm 7,07$).

5.2 Dados de volumetria

Considerando todos os indivíduos do estudo, o volume médio total intracranial (ICV, do inglês *Intracranial Volume*) foi de 1468,8 cm³ ($\pm 0,18$). Além disso, para fins de análise de atrofia hipocampal, especificamente, foram extraídos os dados do volume hipocampal direito e esquerdo, separadamente, sendo a média geral do volume hipocampal direito de 3,690 cm³ ($\pm 0,55$) e 3,557 cm³ ($\pm 0,53$).

Considerando o dado da volumetria intracranial e da volumetria hipocampal como informações independentes, optamos pela realização da normalização do

volume hipocampal em relação ao intracranial. Para isso, segundo Veovodskaya (2014), o método de abordagem residual, que utiliza uma regressão linear entre o VOI (do inglês, *volume of interest*) e o ICV (do inglês, *intracranial volume*), prevê um ajuste adequado pelo ICV. Os cálculos utilizados foram feitos da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
 Volume_{ajustado,i} &= Volume_{raw,i} - \beta (ICV_{raw,i} - ICV_{mean}) \\
 &= \underbrace{Volume_{raw,i} - \beta \cdot ICV_{raw,i}}_{\text{VOI} - E(\text{VOI}) = \text{residual}_i} - \underbrace{\beta \cdot ICV_{mean}}_{\text{volume médio}}
 \end{aligned} \tag{1}$$

A partir da equação 1, foi possível obter o valor do volume ajustado de cada hipocampo, de ambos os lados, para cada paciente, considerando o volume intracranial de cada um e o volume intracranial médio da amostra. O valor de β representa o coeficiente extraído da correlação linear da amostra. A partir dessa normalização, todas as análises utilizaram os volumes de hipocampos ajustados.

Os valores da volumetria hipocampal, considerando a categoria de diagnóstico, representaram valores menores para indivíduos com diagnóstico de DA ($2978,93 \text{ mm}^3 \pm 545,88$, para o lado direito e $2822,35 \text{ mm}^3 \pm 523,40$ para o lado esquerdo), bem como um volume maior para indivíduos classificados como CN ($3880,18 \text{ mm}^3 \pm 424,80$, para o lado direito e $3756,23 \text{ mm}^3 \pm 394,53$ para o lado esquerdo).

5.3 Relação entre a volumetria hipocampal e a escala MTA

A principal análise deste estudo está relacionada à comparação do volume hipocampal com a escala MTA interpretada pelos médicos radiologistas. Na tabela 2, podemos ver que, à medida que o grau de atrofia aumenta, o volume diminui, de maneira proporcional, conforme esperado. Observa-se uma diferença significativa entre o volume médio do grau de atrofia 0 ($4105,75$ e $4091,28 \text{ mm}^3$) e o volume médio do grau de atrofia 4 ($2489,87$ e $2608,69 \text{ mm}^3$), quando olhamos para a volumetria do hipocampo esquerdo.

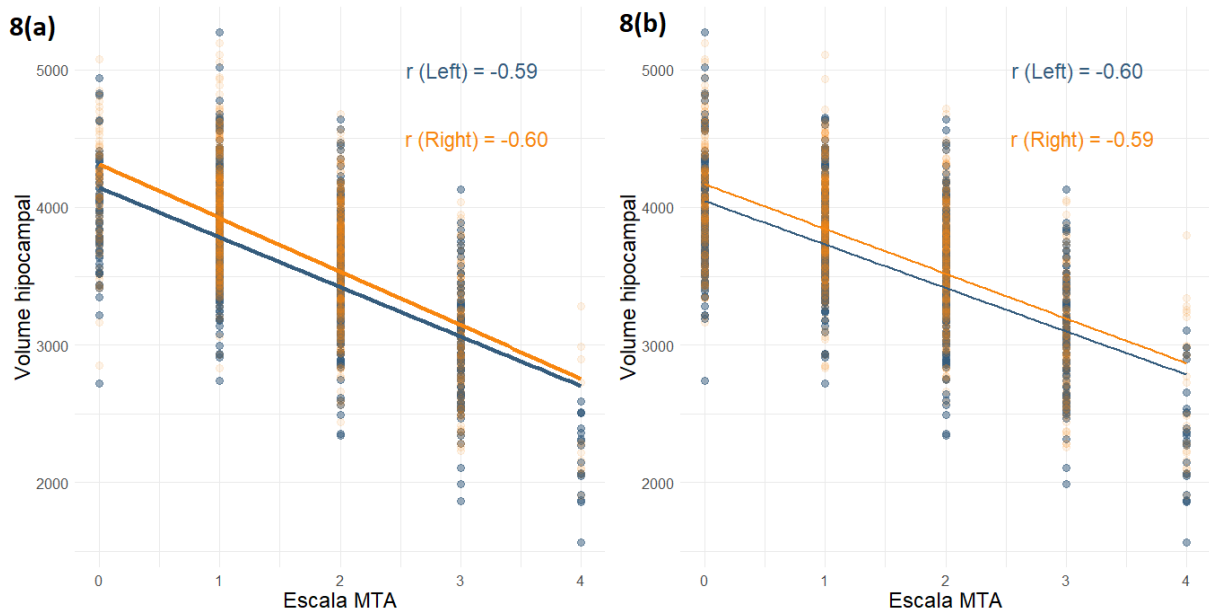
Tabela 2 – Relação da escala MTA interpretada pelos radiologistas com a volumetria de ambos os lados do hipocampo.

Hipocampo	Escala MTA	Radiologista 1	Radiologista 2
		Volume em mm ³ (desvio padrão)	Volume em mm ³ (desvio padrão)
Esquerdo	0	4105,75 (392)	4091,28 (419)
	1	3948,78 (392)	3889,26 (358)
	2	3635,88 (404)	3640,00 (420)
	3	3102,40 (409)	3188,56 (398)
	4	2489,87 (285)	2608,69 (416)
Direito	0	4113,74 (421)	4063,33 (421)
	1	3957,58 (399)	3897,44 (390)
	2	3610,80 (419)	3610,92 (414)
	3	3040,39 (440)	3093,45 (458)
	4	2416,35 (440)	2662,65 (507)

Fonte: Garrafiel (2024)

Além disso, podemos observar na figura 8, que a correlação entre a classificação e o volume hipocampal de cada um dos radiologistas apresentou uma forte correlação. Nesta análise, foi feita a correlação de Spearman entre o volume hipocampal e a classificação MTA feita pelo radiologista, e para todas as correlações entre cada lado do hipocampo e a sua respectiva classificação e para ambos os radiologistas, a correlação foi de, aproximadamente, -0,60.

Figura 8 – Correlação entre a classificação do grau de atrofia (MTA) e o volume correspondente de cada lado do hipocampo para cada um dos dois radiologistas, sendo: 8(a) radiologista 1 e 8(b) radiologista 2.



Fonte: Garrafiel (2024)

5.4 Dados diagnósticos

Os indivíduos foram previamente classificados entre os diagnósticos de Doença de Alzheimer (DA), Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e Cognitivamente Normal (CN). A distribuição entre indivíduos, conforme diagnóstico, se dá em 366 indivíduos CN, 233 indivíduos CCL e 78 classificados como DA. A média de idade é de 69,94 ($\pm 6,78$) para os indivíduos CN, 71,99 ($\pm 7,64$) para os indivíduos CCL e 74,91 ($\pm 8,07$) para os indivíduos com DA.

Foi possível observar, também, a concordância do grau de atrofia com relação ao diagnóstico dos indivíduos, visto que a relação é de maior atrofia para pacientes com DA e menor para os pacientes classificados em CN. Podemos ver na tabela 3 a média das classificações para ambos os lados, conforme o diagnóstico classificado.

Tabela 3 – Média do grau de atrofia interpretado pelos radiologistas para cada classificação diagnóstica.

	Classificação MTA Radiologista 1	Classificação MTA Radiologista 2
CN	1,28 (0,76)	1,30 (0,77)
CCL	1,74 (0,84)	1,75 (0,89)
DA	2,64 (0,86)	2,77 (0,91)

Fonte: Garrafiel (2024)

Com base nos dados apresentados anteriormente, fomos conduzidos a uma investigação relacionada a correlação de Pearson do grau de atrofia em relação à volumetria separando por classificação diagnóstica. Nesta análise, observou-se que a correlação é menor em indivíduos classificados como CCL e CN, em relação aos indivíduos classificados como DA.

5.5 Relação entre a volumetria e o diagnóstico

Como mencionado anteriormente, um dos padrões da doença de Alzheimer é a atrofia hipocampal. Ainda que não haja qualquer sinal de demência, a atrofia é uma resposta normal ao envelhecimento, em diferentes velocidades de avanço, conforme a condição fisiológica do paciente. Portanto, é esperado que indivíduos com DA possuam um volume hipocampal mais reduzido quando comparados aos indivíduos CN e, até mesmo, aos MCI. É possível observar na figura 9, a relação do diagnóstico com a volumetria hipocampal qualitativa (visual) e quantitativa (volumetria em milímetros cúbicos), com base na imagem e informações de uma amostra de 4 indivíduos utilizados para este estudo.

Nos dados coletados neste trabalho, observamos esse padrão de forma adequada. Indivíduos classificados como CN apresentaram um volume médio hipocampal direito de $3880,18 \text{ mm}^3 (\pm 424,80)$ e esquerdo de $3756,23 \text{ mm}^3 (\pm 394,53)$. Os indivíduos classificados como CCL apresentaram um volume médio hipocampal direito igual a $3630,98 \text{ mm}^3 (\pm 534,41)$ e esquerdo igual a $3492,67 \text{ mm}^3 (\pm 508,13)$. E, por fim, os indivíduos classificados como DA apresentaram os menores volumes, correspondendo a uma provável atrofia hipocampal, sendo o volume hipocampal

direito médio igual a 2978,94 mm³ ($\pm$ 545,87) e o volume hipocampal esquerdo médio igual a 2822,35 mm³ ($\pm$ 523,40).

Figura 9 – Exemplos de quatro indivíduos do estudo classificados, respectivamente, em graus de atrofia (MTA) 0, 1, 2, 3 e 4 e seus respectivos dados de diagnóstico (DX), idade (AGE), sexo (SEXO), e volumetria hipocampal direita e esquerda.



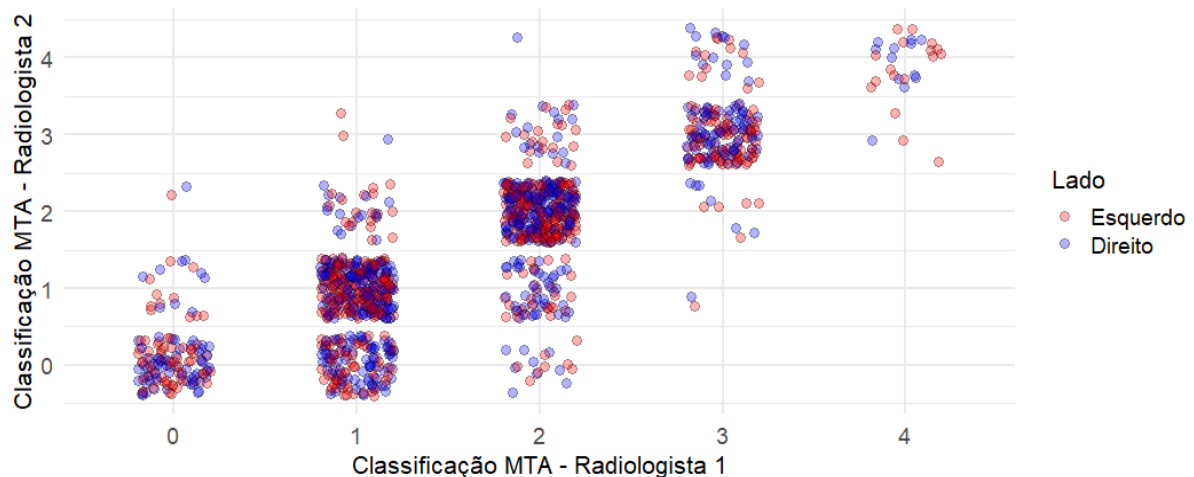
Fonte: Garrafiel (2024)

5.6 Correlação entre radiologistas

A análise de correlação entre os radiologistas, considerando a interpretação das imagens quanto ao grau de atrofia do hipocampo, foi outro dado importante que demonstrou coerência entre a metodologia de análise de ambos os profissionais. O índice de correlação entre os radiologistas para a classificação do MTA score para o lado esquerdo do hipocampo foi de 0,87 e para o lado direito foi de 0,85, que é

considerada uma alta concordância absoluta. Na figura 10, podemos observar uma análise geral da correlação, considerando ambos os lados do hipocampo, entre os dois radiologistas.

Figura 10 – Distribuição dos dados de classificação do grau de atrofia entre os radiologistas para ambos os lados do hipocampo.



Fonte: Garrafiel (2024)

Entretanto, os dados que apresentaram uma diferença de classificação maior do que 2, quanto ao grau de atrofia, entre os radiologistas, foram analisados separadamente. Nesta análise, foi observado cada grau de atrofia, de 0 a 4, para cada radiologista, e a diferença, considerando maior do que 2, quanto ao outro radiologista.

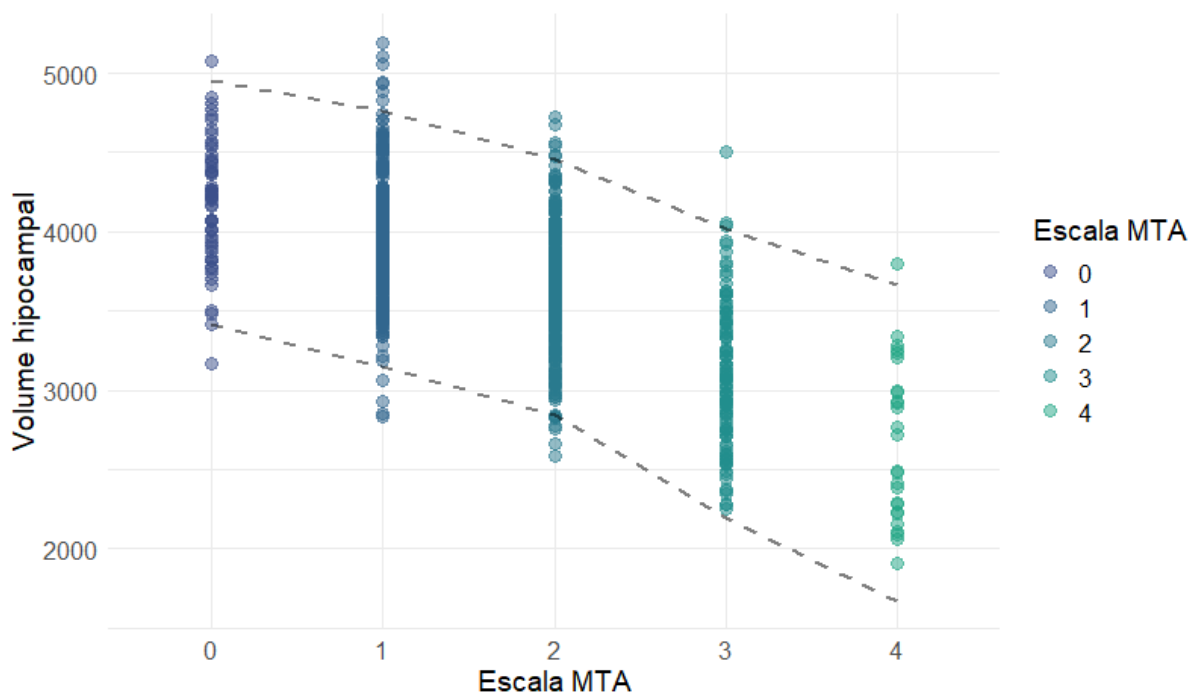
Quando comparadas as diferenças de classificação do grau de atrofia para um mesmo indivíduo entre os radiologistas, observaram-se algumas discrepâncias. De toda a amostra, 13 indivíduos obtiveram uma diferença de classificação 2 graus de atrofia ou mais entre os radiologistas. Desta amostra de 13 indivíduos, observou-se que a classificação clínica é distribuída entre 9 indivíduos classificados em MCI e 4 em CN.

5.7 Valores atípicos

Considerando os dados completos obtidos e o tamanho da amostra, foi possível analisar valores atípicos que apresentaram discordância em relação aos valores esperados. Para obtermos estes resultados, foi calculada a média da volumetria hipocampal para cada uma das categorias de grau de atrofia e obtido o valor do desvio

padrão. Dada a significância estatística, foram extraídos os valores dos volumes, para cada grau, que estavam além de 2 unidades do desvio padrão, que representam menos de 5% da amostra. Os dados obtidos sobre os valores foram demonstrados na tabela X e podemos observar na figura 11, na forma de gráfico. Foram encontrados, para cada radiologista, 56 e 68 indivíduos fora do limite, para o radiologista 1 e 2, respectivamente.

Figura 11 – Distribuição dos indivíduos fora e dentro do limite, conforme média e dois desvios padrão com relação à volumetria hipocampal.



Fonte: Garrafiel (2024).

6 DISCUSSÕES

Conforme citado anteriormente, o envelhecimento é um fator biológico natural acompanhado da atrofia cerebral (Jahn, 2013). Nos dados obtidos neste estudo, podemos observar que há concordância com relação a essa informação na amostra analisada. Podemos observar que o aumento da idade é marcado pela atrofia hipocampal, concordando com a naturalidade do processo biológico.

Entretanto, devido à aceleração do processo de atrofia em pacientes com DA, observamos que o comportamento da volumetria se torna potencialmente maior quando analisados os dados levando em consideração o diagnóstico de cada indivíduo. Conforme demonstrado anteriormente na tabela 3, pôde-se observar a classificação mais elevada do grau de atrofia em pacientes com DA e uma classificação reduzida em pacientes diagnosticados como CN.

O grupo de pacientes diagnosticados como CCL, entretanto, apresenta um comportamento mais distribuído entre volumes maiores e menores, assim como maior variação entre os graus de atrofia hipocampal. A essa variação, atribuímos que a subjetividade do estágio patológico pode influenciar nestes dados, visto que o desenvolvimento da patologia cognitiva continua indefinido e pode desenvolver uma patologia que, não necessariamente, esteja relacionada à atrofia cerebral ou mesmo hipocampal. Segundo Petersen (2016), este estágio é considerado um estado de funcionamento cognitivo entre o envelhecimento normal e a demência, sendo assim um possível fator influente nos dados analisados nesta pesquisa.

Além disso, não podemos desconsiderar os fatores de erros possíveis por parte do software de processamento da imagem, que adquire os dados relacionados à volumetria hipocampal e intracranial. Segundo Schuck et al (2023), podem ocorrer variabilidades de medição por segmentação automática, especialmente em situações de estruturas pequenas, como lesões e na presença de ruído. O mesmo estudo apontou que, em relação a outros 3 softwares, as medições de volumetria do FreeSurfer apresentaram maior diferença em relação ao valor nominal do objeto de estudo. Essa condição nos apresenta uma provável limitação do estudo associada ao software que pode ter influenciado na precisão da análise estatística dependente do valor de volumetria hipocampal e intracranial.

Entretanto, quando comparamos a variação dos dados de volumetria obtidos por um software que utiliza segmentação automática com a análise qualitativa do médico neurorradiologista, ainda que experiente, observamos que há maior quantidade de variáveis possíveis influenciadoras no resultado. Dentre elas, a variação interobservador, que depende de fatores como experiência do profissional, prática clínica específica na classificação de atrofia hipocampal, entre outras. Conforme demonstrado por Rau e Urbach (2021), os estudos que compararam a classificação MTA com a volumetria hipocampal demonstraram que ambas se mostram consistentes, sendo a classificação do médico o método mais confiável ainda. Porém, a essa comparação, está associada à limitação de estudos relacionados ao desenvolvimento tecnológico de métodos de quantificação de imagens de ressonância magnética relacionados à volumetria. Além disso, outra limitação importante demonstrada pelos autores está ligada a fatores relacionados à idade e gênero dos indivíduos analisados, visto que há pontos de corte diferentes em relação a estes fatores.

Finalmente, a partir da análise dos resultados de correlação entre a volumetria e classificação do grau de atrofia, investigamos os resultados dos indivíduos que apresentaram maior discrepância com relação à média da amostra. Observamos que, aproximadamente, 10% da amostra, para cada radiologista, estava fora do ponto de corte estabelecido, apresentado anteriormente. Em uma análise mais individual destes casos, solicitamos uma revisão dos radiologistas nestas imagens a fim de encontrar possíveis anomalias secundárias que pudessem ter influenciado em uma classificação que distorce do padrão volumétrico da amostra. Após a avaliação das imagens, os médicos neurorradiologistas não identificaram fatores de influência, nos levando a acreditar que a influência está, possivelmente, na incerteza da medida da volumetria obtida.

7 CONCLUSÕES

Findadas as análises clínicas e estatísticas, observamos alguns pontos que concluem este estudo de maneira parcial, havendo a necessidade de evolução na pesquisa para aperfeiçoamento da análise, precisão nos dados e elaboração de um método robusto que atenda a este propósito.

A consolidação do método de classificação, MTA, é robusta e amplamente citada na literatura, bem como a evolução dos métodos quantitativos, estão presentes e em constante estudo para futuras implementações clínicas, além da teoria. O presente estudo apresentou uma forte correlação entre a volumetria hipocampal, método quantitativo, em relação à classificação do grau de atrofia (MTA), método qualitativo. Essa forte correlação nos leva a possíveis novos estudos que devem estabelecer um critério mais quantitativo quanto à classificação do grau de atrofia, de forma que a conduta clínica seja tomada com base em um diagnóstico preciso. Essa análise quantitativa possui um potencial de ser utilizada na prática clínica, podendo, também, ser expandida a diferentes aplicabilidades relacionadas a atrofia em geral.

Os principais pontos de atenção que compõem a conclusão deste estudo são: a necessidade de um software de precisão para volumetria, a otimização das imagens de ressonância magnética com avanços tecnológicos, a carência de um método quantitativo mais preciso do grau de atrofia que considere os fatores da volumetria, idade e sexo.

8 REFERÊNCIAS

1. RINGMAN, John Matthew; POPE, Whitney & SALAMON, Noriko. Insensitivity of visual assessment of hippocampal atrophy in familial Alzheimer's disease. *J Neurol* 257, 839–842 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5436-4>
2. KOIKKALAINEN, Juha. et al. Differential diagnosis of neurodegenerative diseases using structural MRI data. *Neuroimage: Clinical*, Vol. 11, 435-449 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.019>.
3. AHDIDAN, Jamila et al. "Quantitative Neuroimaging Software for Clinical Assessment of Hippocampal Volumes on MR Imaging." *Journal of Alzheimer's disease : JAD* vol. 49,3 (2016): 723-32. <https://doi:10.3233/JAD-150559>
4. PARK, Ho Young., et al. Diagnostic performance of the medial temporal lobe atrophy scale in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology* 31, 9060-9072 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08227-8>
5. BREWER, James, et al. "Fully-automated quantification of regional brain volumes for improved detection of focal atrophy in Alzheimer disease." *AJNR. American journal of neuroradiology* vol. 30,3 (2009): 578-80. doi:10.3174/ajnr.A1402.
6. LÓPEZ-OTÍN, Carlos et al. "The hallmarks of aging." *Cell* vol. 153,6 (2013): 1194-217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
7. UNITED NATIONS. World Population Prospects 2022. *Population Division*. Disponível em: <https://population.un.org/wpp/>.
8. BLOOM, David & MCKINNON, Roddy. The design and implementation of public pension systems in developing countries: Issues and options. *International Social Security Review*, 66(4), 3-25, 2013.
9. BEARD, John e Bloom, David. Towards a comprehensive public health response to population ageing. *Lancet*, 385(9968), 658-661, 2015. doi:10.1016/S0140-6736(14)61461-6.
10. TCHKONIA, Tamra e KIRKLAND, James. Aging, Cell Senescence, and Chronic Disease: Emerging Therapeutic Strategies. *Scientific Discovery and the Future of Medicine*, 320(13), 1319-1320, 2018. doi:10.1001/jama.2018.12440.

11. Alzheimer's Association. 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimers Dement. Disponível em: <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>.
12. Ministério da Saúde (BR). Relatório Nacional sobre Demência no Brasil. Ministério da Saúde. 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_nacional_demencia_brasil.pdf.
13. JACK Jr., Clifford et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. Neurology 87(5), 539-547, 2016. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>.
14. MANKHONG, Sakulrat et al. Development of Alzheimer's Disease Biomarkers: From CSF- to Blood-Based Biomarkers. Biomedicines, 10(4), 850, 2022. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040850>
15. HAMPEL, Herald et al. Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. Nature, 17, 580-589, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00520-w>.
16. SCHILLING, L. P., et al. (2014). Nonamyloid Pet Biomarkers and Alzheimer'S Disease: Current and Future Perspectives. Future Neurology, 9(6), 597–613. <https://doi.org/10.2217/fnl.14.40>
17. GELB, Douglas J. Introduction to Clinical Neurology, 6 ed. New York, 2024, pág. 249.
18. MOYA-ALVARADO, Guilherme, et al. Neurodegeneration and Alzheimer's disease (AD). What Can Proteomics Tell Us About the Alzheimer's Brain? 15(2): 409-25, 2016. doi: 10.1074/mcp.R115.053330.
19. MANKHONG, Sakulrat, et al. Development of Alzheimer's Disease Biomarkers: From CSF- to Blood-Based Biomarkers. Biomedicines 10(4), 850, 2022. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040850>.
20. ANAND, Kuljeet Singh e DHIKAV, Vikas. Hippocampus in health and disease: An overview. Annals of Indian Academy of Neurolog, 15(4): 239-46, 2012. doi: 10.4103/0972-2327.104323.
21. JAHN, Holger. Memory loss in Alzheimer's Disease. Clinical Research, 15(4):445-54, 2013. doi: 10.31887/DCNS.2013.15.4/hjahn
22. PETERSEN, Ronald. Mild Cognitive Impairment. Continuum (Minneap Minn). 2016 Apr;22(2 Dementia):404-18. doi: 10.1212/CON.0000000000000313.

23. ELAM, Jennifer Stine, et al. The Human Connectome Project: A retrospective. *Neuroimage*, 244: 118543, 2021. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.118543.
24. ZENG, Chudai, et al. Advanced high resolution three-dimensional imaging to visualize the cerebral neurovascular network in stroke. *International Journal of Biological Sciences*, 18(2):552-571, 2022. doi:10.7150/ijbs.64373.
25. RAO, Y. Lakshmisha, et al. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*, 12:55, 2022. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03123-4>.
26. MARTENSSON, Gustav, et al. Medial temporal atrophy in preclinical dementia: Visual and automated assessment during six year follow-up. *NeuroImage: Clinical*, (27), 102310, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102310>.
27. SCHELTENS, Philip, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(10), 967-72, 1992. doi: 10.1136/jnnp.55.10.967.
28. VELICKAITE, Vilma, et al. Medial temporal lobe atrophy ratings in a large 75-year-old population-based cohort: gender-corrected and education-corrected normative data. *European Radiology*, 28, 1739-1747 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5103-6>.
29. SCHILLING, Lucas Porcello, et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, 16 (3 supply 1), 25-39, 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT>.
30. KILLIANY, Ronald, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*, 58(8), 1188-1196, 2002. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.8.1188>.
31. KESSLAK, Patrick, NALCIOGLU, Orhan e COTMAN, Carl. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*, 41(1), 51, 1991. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.1.51>
32. LEE, H., KIM, H.W., LEE, M. et al. Evaluating brain volume segmentation accuracy and reliability of FreeSurfer and Neurophet AQUA at variations in MRI magnetic field strengths. *Sci Rep* 14, 24513 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74622-y>

33. FreeSurfer Wiki. Methods citation for brain segmentation tools. Disponível em: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferMethodsCitation>.
34. GIORGIO, Antonio, STEFANO, Nicola De. Clinical use of brain volumetry. Journal of Magnética Ressonance Imaging, 37(1), 1-14, 2012. <https://doi.org/10.1002/jmri.23671>
35. SCHUCK, Phelipi, et al. Volumetric measurements of brain in multiple sclerosis: comparison of segmentation methods in simulated MRI data. Medical Imaging 2023: Image Processing, Vol 1246436, 2023. <https://doi.org/10.1117/12.2654417>.
36. RAU, Alexander, URBACH, Horst. The MTA score—simple and reliable, the best for now? European Radiology, 31: 9057-9059, 2021. Vol.:(0123456789)13<https://doi.org/10.1007/s00330-021-08340-8>.

9 ANEXO E APÊNDICES

ANEXO A – Carta de aprovação da comissão científica.



SIPESQ
Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 11506

Porto Alegre, 10 de agosto de 2023.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE VOLUMETRIA E CLASSIFICAÇÃO VISUAL DA ATROFIA HIPOCAMPAL EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA".

Atenciosamente,

Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Av. Ipiranga, 6681 – Prédio 1 – Térreo
Porto Alegre – RS – Brasil
Fone: (51) 3320-3513
E-mail: propesq@pucrs.br
Site: www.pucrs.br