

Mariana Athaniel Silva Rodrigues

**ANÁLISE ESTRUTURAL E MICROESTRUTURAL (DIFUSÃO) DO
ENCÉFALO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E SUA
CORRELAÇÃO COM O DESEMPENHO COGNITIVO:
estudo de base populacional em São Paulo**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutora em Ciências
da Saúde.

São Paulo

2024

Mariana Athaniel Silva Rodrigues

**ANÁLISE ESTRUTURAL E MICROESTRUTURAL (DIFUSÃO) DO
ENCÉFALO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E SUA
CORRELAÇÃO COM O DESEMPENHO COGNITIVO:
estudo de base populacional em São Paulo**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutora em Ciências
da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro Junior

São Paulo

2024

Rodrigues, Mariana Athaniel Silva

Análise estrutural e microestrutural (difusão) do encéfalo por ressonância magnética e sua correlação com o desempenho cognitivo : estudo de base populacional em São Paulo / Mariana Athaniel Silva Rodrigues. -- São Paulo, 2024.
xvi, 80 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Structural and microstructural analysis (diffusion) of the brain by magnetic resonance imaging and its correlation with cognitive performance: a population-based study in São Paulo.*

1. Imagem de tensor de difusão. 2. Disfunção cognitiva. 3. Demência. 4. Neuroimagem. 5. Envelhecimento.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISREALITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

Mariana Athaniel Silva Rodrigues

**ANÁLISE ESTRUTURAL E MICRO-ESTRUTURAL (DIFUSÃO) DO
ENCÉFALO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E SUA CORRELAÇÃO
COM O DESEMPENHO COGNITIVO:
estudo de base populacional em São Paulo**

Presidente da banca: Prof. Dr. Edson Amaro Junior

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Profa. Dra. Adriana Bastos Conforto

Profa. Dra. Gisele Sampaio Silva

Profa. Dra. Aurea Beatriz Martins Bach

Membros suplentes:

Profa. Dra. Liana Guerra Sanches

Dr. Fabiano Moulin de Moraes

Dra. Maria Clara Zanon Zotin

Aprovada em: 29/01/2024.

Dedicatória

A minha mãe, Marli, grande colaboradora e incentivadora dessa tese.
Ao meu marido, Thiago, meus filhos, Ana Beatriz e Matheus, e ao meu
pai, Joel.

Minha admiração e amor por vocês são eternos.

Agradecimentos

O doutorado me permitiu aprender com a ciência, mas o de mais valioso será o aprendizado com as pessoas, as experiências e a convivência.

Dr. Edson Amaro Junior, orientador dedicado, empático, coerente, com enorme conhecimento e preciso nas suas considerações.

Aos meus familiares queridos, Marli, Joel, Thiago, Ana Beatriz e Matheus, pelo amor e compreensão do tempo dedicado à pesquisa.

Aos amigos da Universidade de Oxford, Aurea, Amy e Karla Muller, por me receberem e promoverem um ambiente inspirador para o estudo de pesquisa no curso de FSL.

Aos colegas da Neurorradiologia do Hospital Israelita Albert Einstein, pelas discussões e crescimento em conhecimento na neurorradiologia.

Aos colegas do Instituto do Cérebro, Raymundo, Joana Balardin, Paulo Bazan, Artur Paulo e Vanessa, pelo apoio na execução da pesquisa.

Ao Departamento de Imagem do Hospital Israelita Albert Einstein, Dr. Marcos Queiroz, Dr. Gilberto Szarf, Maria Angela, Rosemeire, Elaine, Fabiola, Kelly, Stephanie, pela organização e incentivo.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação, SGPP e equipe do Comitê de Ética pelo zelo e suporte à pesquisa, em especial Michele, Ana Claudia, Letícia, Soely, Laudiceia e Jaciele.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	xiii
Lista de abreviaturas	xiv
Resumo	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Participantes.....	1
1.2 Testes cognitivos.....	2
1.3 Imagem por ressonância magnética.....	3
1.3.1 Volume encefálico	4
1.3.2 Lesões de substância branca	6
1.3.3 Métricas da sequência de difusão	8
1.4 Objetivos.....	12
2 MÉTODOS	13
2.1 Participantes.....	13
2.2 Testes cognitivos.....	14
2.3 Imagens de ressonância magnética	15
2.3.1 Volume encefálico	16
2.3.2 Lesão de substância branca.....	16
2.3.3 Métricas da sequência de difusão	17
2.4 Análise estatística.....	18
3 RESULTADOS	20
3.1 Participantes.....	20
3.2 Testes cognitivos.....	21
3.3 Imagem por ressonância magnética.....	22
3.3.1 Volume encefálico	22
3.3.2 Carga de lesão de substância branca	24
3.3.3 Métricas da sequência de difusão	26
3.3.4 Comparação descritiva das métricas de difusão nas amostras dos estudos OCTAGENE e UK Biobank.....	30

3.4 Análise de associações	40
3.4.1 Correlação entre volume encefálico, lesões na substância branca e medidas de tensores de difusão na substância branca com a idade	40
3.4.2 Correlação entre carga de lesões em substância branca e desempenho em testes cognitivos.....	46
3.4.3 Correlação entre medidas de tensores de difusão e parâmetros de carga lesional	51
3.4.4 Correlação entre medidas de tensores de difusão e testes cognitivos	57
3.4.4.1 Correlação entre medidas de tensores de difusão e testes cognitivos – análises multivariadas	60
4 DISCUSSÃO	63
4.1 Participantes.....	63
4.2 Testes cognitivos.....	63
4.3 Imagens de ressonância magnética	64
4.3.1 Volume encefálico	64
4.3.2 Lesões em substância branca.....	65
4.3.3 Imagem de tensores de difusão	65
4.4 Relação entre Difusão, testes cognitivos e lesões na substância branca	66
4.4.1 Análise de correlação entre volume encefálico e a carga de lesões de substância branca	66
4.4.2 Carga de lesão de substância branca e testes cognitivos	67
4.4.3 Correlação entre medidas de tensores de difusão e parâmetros de carga lesional	68
4.4.4 Correlação entre medidas de tensores de difusão e testes cognitivos	69
4.5 Limitações	71
5 CONCLUSÕES	73
6 REFERÊNCIAS	74
Abstract	
Apêndices	

Lista de figuras

Figura 1. Processamento de retirada dos volumes extracranianos das imagens em T1, realizado pela ferramenta BET do programa FSL (FMRIB Software Library), biblioteca do centro de pesquisa em ressonância magnética do grupo de análise da Universidade de Oxford, utilizado em nosso estudo	5
Figura 2. Exemplo de fluxo do processamento realizado pela ferramenta BET do programa FSL (FMRIB Software Library), utilizado em nosso estudo, onde por meio de máscara binária foi realizada a extração dos volumes extracranianos.....	5
Figura 3. Imagens axiais do encéfalo ponderadas em T1 e FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) demonstrando áreas em amarelo como exemplo de hiperintensidades de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca encefálica segmentadas pela ferramenta de segmentação de lesões	8
Figura 4. Exemplo de fluxo do processamento das imagens de difusão realizado pela ferramenta estatística especial baseada em tratos do programa biblioteca de programas do centro de ressonância magnética do cérebro	10
Figura 5. Possibilidades de imagens-fonte para o processamento dos valores de largura do pico de difusividade média	10
Figura 6. Distribuição do número de indivíduos em relação às idades (anos).....	20
Figura 7. Distribuição da pontuação no teste mini exame do estado mental por número de indivíduos	21
Figura 8. Distribuição da pontuação no teste mini exame do estado mental modificado por número de indivíduos	22
Figura 9. Distribuição do volume encefálico em relação ao número de indivíduos participantes	23
Figura 10. Distribuição do número de participantes em relação ao volume intracraniano (mm ³).....	23
Figura 11. Distribuição do número de indivíduos em relação ao número de grupamentos de hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados)	24
Figura 12. Distribuição do volume de grupamentos de hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) por número de indivíduos	25
Figura 13. Número de grupamentos de hiperintensidades de sinal de substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) em relação ao sexo.....	25

Figura 14. Volume total dos grupamentos de hiperintensidades de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) entre os sexos.....	26
Figura 15. Distribuição do número de indivíduos em relação ao valor de anisotropia fracionada.....	26
Figura 16. Distribuição do número de indivíduos em relação ao valor de difusividade média.....	27
Figura 17. Distribuição do número de indivíduos em relação ao valor de largura do pico de difusividade média.....	28
Figura 18. Curva ROC para o desfecho de pontuação do mini exame do estado mental menor ou igual à 17	29
Figura 19. Curva ROC para o desfecho de pontuação do mini exame do estado mental menor ou igual à 23	30
Figura 20. <i>Boxplot</i> de distribuição de idades de indivíduos nos grupos de estudo OCTAGENE e UK Biobank.....	31
Figura 21. Distribuição dos valores de anisotropia fracionada por diferentes tratamentos de substância branca nos estudos OCTAGENE e UK Biobank	34
Figura 22. Distribuição dos valores de difusividade média por diferentes tratamentos de substância branca nos estudos OCTAGENE e UK Biobank	35
Figura 23. <i>Boxplot</i> de distribuição de idades de indivíduos nos grupos de estudo OCTAGENE e UK Biobank após o ajuste do grupo etário de 60 a 75 anos.....	36
Figura 24. Distribuição dos valores de anisotropia fracionada médios por diferentes tratamentos de substância branca nos estudos OCTAGENE e UK Biobank, para indivíduos com idade de 60 a 75 anos.....	39
Figura 25. Distribuição dos valores de difusividade média por diferentes tratamentos de substância branca nos estudos OCTAGENE e UK Biobank, para indivíduos com idade de 60 a 75 anos.....	39
Figura 26. Relação entre idades (anos) e volumes encefálicos totais	40
Figura 27. Relação entre idade e número de grupamentos hipersinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados).....	41
Figura 28. Relação entre idades e volume de hipersinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados).....	41
Figura 29. Relação entre idades (anos) e valores globais de anisotropia fracionada (u.a)	42
Figura 30. Relação entre idades (anos) e valores globais de difusividade média (u.a)	42

Figura 31. Relação entre idades (anos) e valores globais de largura do pico de difusividade média (u.a)	43
Figura 32. Relação entre idades (anos) e a pontuação na classificação Fazekas de lesões de substância branca profunda	44
Figura 33. Relação entre idades (anos) e a pontuação na classificação Fazekas de lesões de substância branca periventricular	44
Figura 34. Relação entre o volume encefálico e o número de grupamentos de hiperintensidades de sinal na substância branca	45
Figura 35. Relação entre o volume encefálico e o volume de grupamentos de hiperintensidades de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca	45
Figura 36. Relação entre o teste cognitivo (mini exame do estado mental modificado) e o número de grupamentos de hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca.....	46
Figura 37. Relação entre o teste cognitivo (mini exame do estado mental modificado) e o volume de grupamentos de hipersinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados).....	47
Figura 38. Correlação entre o número de grupamentos de hipersinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) e os valores de anisotropia fracionada global.....	48
Figura 39. Relação entre a pontuação no teste mini exame do estado mental e o volume de hipersinal na substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados).....	48
Figura 40. Relação entre a pontuação no teste mini exame do estado mental modificado e a pontuação na escala Fazekas	49
Figura 41. Relação entre a pontuação no teste mini exame do estado mental modificado e a pontuação na escala Fazekas	49
Figura 42. Relação entre a pontuação no teste mini exame do estado mental e a pontuação na escala Fazekas de lesões de substância branca profunda.....	50
Figura 43. Relação entre a pontuação no teste mini exame do estado mental e a pontuação na escala Fazekas de lesões de substância branca periventricular	51
Figura 44. Relação entre as medidas globais de anisotropia fracionada e o número de grupamentos de hipersinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados)	52

Figura 45. Relação entre as medidas globais de difusividade média o número de hiperintensidades de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca	52
Figura 46. Relação entre as medidas globais de largura do pico de difusividade média e o número de grupamentos de hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca.....	53
Figura 47. Relação entre as medidas globais de anisotropia fracionada e o volume de hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca	54
Figura 48. Relação entre as medidas globais de difusividade média e o volume de hiperintensidades de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca	54
Figura 49. Relação entre as medidas globais de largura do pico de difusividade média e o volume hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca	55
Figura 50. Relação entre os valores de anisotropia fracionada e a pontuação na escala Fazekas de lesões de substância branca profunda.....	56
Figura 51. Relação entre os valores de anisotropia fracionada e a pontuação na escala Fazekas de lesões de substância branca periventricular	56
Figura 52. Relação entre a medida de anisotropia fracionada global e a pontuação no teste mini exame do estado mental	57
Figura 53. Relação entre a medida de anisotropia fracionada global e o resultado no teste mini exame do estado mental modificado.....	58
Figura 54. Relação entre a medida de difusividade média global e o resultado no teste mini exame do estado mental.....	58
Figura 55. Relação entre a medida de difusividade média global e o resultado no teste mini exame do estado mental modificado	59
Figura 56. Relação entre os valores globais de largura do pico de difusividade média e o resultado no teste mini exame do estado mental	59
Figura 57. Relação entre os valores globais de largura do pico de difusividade média e o resultado no teste mini exame do estado mental modificado	60
Figura 58. Relação entre o volume de hiperintensidades de sinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) e dos valores globais de anisotropia fracionada, difusividade média e largura do pico de difusividade média.....	68

Lista de tabelas

Tabela 1. Área sob a curva da curva ROC e intervalo de confiança para desfecho da pontuação no mini exame do estado mental maior ou igual à 17 dos valores globais de anisotropia fracionada, largura do pico de difusividade média e largura do pico de difusividade média.....	29
Tabela 2. Área sob a curva da curva ROC e intervalo de confiança para desfecho da pontuação no mini exame do estado mental maior ou igual à 23 dos valores globais de anisotropia fracionada, largura do pico de difusividade média e largura do pico de difusividade média.....	30
Tabela 3. Valores de anisotropia fracionada em tratos de substância branca distribuídos por regiões de interesse nos estudos OCTAGENE e UK Biobank.....	32
Tabela 4. Valores de difusividade média em tratos de substância branca distribuídos por regiões de interesse nos estudos OCTAGENE e UK Biobank.....	33
Tabela 5. Distribuição de médias de idade após ajuste para idade mínima de 60 anos nos estudos OCTAGENE e UK Biobank.....	35
Tabela 6. Distribuição de sexos feminino e masculino após ajuste das idades nos estudos OCTAGENE e UK Biobank.....	36
Tabela 7. Valores de anisotropia fracionada em tratos de substância branca distribuídos por regiões de interesse para a população de 60-75 anos nos estudos OCTAGENE e UK Biobank.....	37
Tabela 8. Valores de difusividade média em tratos de substância branca distribuídos por regiões de interesse para a população de 60-75 anos nos estudos OCTAGENE e UK Biobank.....	38
Tabela 9. Valores de intensidade de interação da análise multivariada da anisotropia fracionada em tratos de substância branca corrigido por sexo, idade e escolaridade, distribuídos por regiões de interesse nos estudos OCTAGENE.....	61
Tabela 10. Valores de intensidade de interação da análise multivariada da difusividade média em tratos de substância branca corrigido por sexo, idade e escolaridade, distribuídos por regiões de interesse no estudo OCTAGENE.....	62

Lista de abreviaturas

3MS	Mini exame do estado mental modificado (<i>Modified Mini-mental State</i>)
CCI	Índice de mudança cognitiva (<i>Cognitive Change Index</i>)
DICOM	Imagens digitais e comunicação em Medicina (<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>)
ECog	Escala de cognição diária (<i>Everyday Cognition Scale</i>)
FA	Anisotropia fracionada (<i>Fractional Anisotropy</i>)
FLAIR	Recuperação de inversão de fluidos atenuados (<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>)
FSL	Biblioteca de programas do centro de ressonância magnética do cérebro (<i>FMRIB's Software Library</i>)
LST	Ferramenta de segmentação de lesões (<i>Lesion Segmentation Tool</i>)
MD	Difusividade média (<i>Mean diffusivity</i>)
MDDW	Difusão multidimensional não-gaussiana (<i>Multidimensional non-Gaussian Diffusion-weighted</i>)
MMSE	Mini exame do estado mental (<i>Mini-mental State Examination</i>)
MoCA	Avaliação cognitiva de Montreal (<i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
NIfTI	Interface de rede para transferência de arquivos (<i>Network Interface to File Transfer</i>)
PSMD	Largura do pico de difusividade média (<i>Peak Width of Skeletonized Mean diffusivity</i>)
OCTAGENE	Estudo de correlação de ressonância magnética com variantes genéticas em octagenários saudáveis
SPM	Mapa estatístico paramétrico (<i>Statistical Parametric Mapping</i>)
TBSS	Estatística espacial baseada em tratos (<i>Tract-based Spatial Statistics</i>)
UK Biobank	Banco de dados biológicos do Reino Unido (<i>United Kingdom Biomedical Database</i>)
WMH	Hiperintensidades de sinal na substância branca (<i>White matter hyperintensity</i>)

Resumo

Introdução: A redução do desempenho cognitivo nos idosos é um tema importante devido a sua grande prevalência, impacto na sociedade e ao crescente interesse na preservação da saúde no envelhecimento. Como método diagnóstico, a ressonância magnética tem se mostrado de grande valor na avaliação dos efeitos do envelhecimento no sistema nervoso central, com possibilidade de um melhor entendimento dos fatores de risco associados e de análises comparativas de intervenções terapêuticas. No entanto, a correlação entre os achados estruturais de exames de ressonância magnética e escalas cognitivas ainda requer melhor entendimento. Estudos com amostra de base populacional que possam ser utilizados para esta análise são bastante escassos na literatura, particularmente no Brasil. **Objetivos:** Avaliar se há correlação dos resultados de testes de cognição em idosos com parâmetros obtidos por imagens de RM, incluindo: quantificação do volume cerebral, quantificação das alterações de sinal na substância branca em recuperação de inversão de fluidos atenuados e quantificação de difusividade na substância branca. **Métodos:** Análise retrospectiva de dados obtidos em amostra epidemiológica de base populacional de idosos da cidade de São Paulo submetidos a exame de ressonância magnética encefálica em equipamentos 3T (estudos SABE e OCTAGENE). O processamento das imagens estruturais (T1 3D e recuperação de inversão de fluidos atenuados) e microestruturais (difusão) do cérebro foi realizado por programas de domínio público. As imagens de difusão foram analisadas por meio do programa *FMRIB Software Library*, com as ferramentas de correção de distorções induzidas por suscetibilidade magnética (TOPUP), de correção das correntes de Eddy (EDDY), ajuste dos tensores de difusão (DTIFIT), estatística espacial baseada em tratos e análise final dos valores para o cérebro todo e por *voxels* seguido por avaliação em conjunto de anisotropia fracionada e MD nos tratos de substância branca. Os dados de largura do pico da difusividade média do cérebro total foram processados por meio de *script* publicamente disponível (PSMD Marker, Version 1.0; <http://www.psmd-marker.com>). As análises quantitativas de alteração de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) foram realizadas pela ferramenta *Lesion Segmentation Tool*, do programa *Statistical Parametric Mapping* e pela escala Fazekas e as imagens T1 foram processadas pelo programa *FreeSurfer* (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). O desempenho cognitivo foi avaliado pelos questionários Mini exame do estado mental

e Mini exame do estado mental modificado, escalas com ampla validação na América Latina. A relação entre essas mensurações foi avaliada através de medidas de associação levando-se em conta variáveis de controle (idade, sexo e escolaridade) e comparadas com análises de amostra semelhante da população do Reino Unido (UK Biobank). **Resultados:** A amostra final do estudo foi composta de 504 indivíduos. Observamos correlação positiva entre a carga de lesões de substância branca na sequência de recuperação de inversão de fluidos atenuados (escala Fazekas, volume e número de lesões) e a idade dos participantes ($r = 0,597$, $p < 0,001$). Houve correlação negativa entre a carga de lesões de substância branca na sequência de recuperação de inversão de fluidos atenuados (escala Fazekas, volume e número de lesões) e pontuação nos cognitivos ($r = -0,251$, $p < 0,001$). Houve correlação negativa entre as medidas de anisotropia fracionada (global) e os parâmetros de carga lesional ($r = -0,630$; $p < 0,001$). Observou-se correlação positiva entre as medidas de anisotropia fracionada (global) e parâmetros de desempenho neuropsicológico ($r = 0,314$, $p < 0,001$). A diferença das medidas de anisotropia fracionada e difusividade média dos estudos OCTAGENE e UK Biobank foram de 0,00 e 0,02%, respectivamente, nos grupos estudados. **Conclusão:** Os achados em nossa amostra populacional foram similares aos da literatura tanto em análise estruturais e microestruturais. E em particular observamos similaridades microestruturais entre as amostras do Brasil e Reino Unido. Houve correlação negativa entre o volume cerebral com a idade e positiva de hiperintensidades de sinal da substância branca em recuperação de inversão de fluidos atenuados com a idade. Houve correlação entre as medidas de organização microestrutural da substância branca (positiva no caso de medidas de anisotropia fracionada e largura do pico de difusividade média e negativas no caso de medidas de difusividade média) e testes cognitivos. A observação de que houve correlação entre os valores quantitativos de ressonância magnética cerebral e testes cognitivos em nossa amostra, mesmo quando ajustados para idade, escolaridade e sexo, mostra que esta técnica pode ser um biomarcador de processos de envelhecimento normal e alterado.

Descritores: Imagem de tensor de difusão; Disfunção cognitiva; Demência; Neuroimagem; Envelhecimento

1 INTRODUÇÃO

1.1 Participantes

A redução de desempenho cognitivo é um fenômeno comum que continua sendo observado durante o processo de envelhecimento da nossa espécie, mesmo considerando o avanço nos cuidados de saúde e tentativas de desacelerar sua instalação.⁽¹⁾

O declínio cognitivo nos idosos é um tema complexo resultante da interação de marcos biológicos do envelhecimento, como o processo de senescência celular, modificações epigenéticas, disfunção metabólica; fenótipos de envelhecimento cerebral, como a disfunção vascular, inflamação e desregulação lipídica; que interagem com os processos relacionados com a idade no sistema nervoso central.⁽²⁾

Quando o declínio cognitivo é intenso e compromete as atividades de vida diárias, é caracterizada a demência, que tem a doença de Alzheimer como causa mais comum⁽³⁾ e a doença cerebrovascular como segunda principal causa.⁽⁴⁾

A doença de Alzheimer historicamente está entre as seis principais causas de morte no mundo, e nos Estados Unidos, entre os anos de 2000 e 2019, teve um aumento de casos de mais de 145%, enquanto os acidentes vasculares cerebrais, doenças cardíacas e HIV reduziram seus números.⁽⁵⁾

Devido a sua grande prevalência e impacto na sociedade, o efeito da cognição nos idosos é um tema frequente de estudos, e mesmo em formas mais leves, também está correlacionado com a mortalidade, assim como demonstrado por Cao et al., que em uma análise de métricas de envelhecimento, ao incorporar métricas de funções cognitivas e físicas, obtiveram uma maior consistência e poder de estratificação de risco de morte.⁽⁶⁾

Desfechos positivos, como a definição de envelhecimento com sucesso, também consideram a cognição com um dos critérios definidores.⁽⁷⁾

1.2 Testes cognitivos

A avaliação dos domínios da cognição e sua classificação é tipicamente dividida em subdomínios, que envolvem testes para a caracterização de processos e habilidades para a execução de construções maiores, que inicialmente eram ligados a áreas do cérebro onde os processos tinham localização principal, mas com o seu maior entendimento passaram a ser correlacionados com a concepção de circuitos, focada na ativação e interação desses circuitos.⁽⁸⁾

A abordagem da cognição envolve diversos componentes como memória, linguagem, visoespacial, atenção, velocidade de processamento, função executiva e função motora. E, considerando suas diversas particularidades no indivíduo, deve ter suas inconsistências minimizadas com a avaliação em conjunto de potenciais associações já conhecidas. Crum et al., na análise de 18056 adultos em um estudo de base populacional nos Estados Unidos, identificaram idade e nível de educação como ajustes necessários na avaliação das escalas cognitivas.⁽⁹⁾

Da mesma forma, conforme visto por Berezuk et al., no estudo de 7871 pacientes com comprometimento cognitivo leve, praticamente todos os componentes da cognição foram correlacionados com a escolaridade, com efeitos variando entre leve e moderado.⁽¹⁰⁾

Na avaliação da cognição, os testes cognitivos têm papel fundamental, e o Mini Exame do Estado Mental (MMSE) é o teste com maior validação na literatura, especialmente para a população idosa, com ampla aplicação internacional e na população brasileira.⁽¹¹⁾

Após 45 anos de sua apresentação para a comunidade científica, Gallegos et al. mostraram que a versão inicial do MMSE persiste como a mais utilizada, mesmo após a publicação de diversos testes alternativos motivados pela melhora na avaliação de habilidades cognitivas e inclusão de aspectos que o formato inicial não incluía. Os autores comentam que esta observação é provavelmente devido ao fato de que as novas versões ainda não demonstraram claramente contribuições diferentes da publicação original e pelo peso da grande utilização da versão original que permite comparação com maior número de estudos.⁽¹¹⁾

Ainda assim, Ryan et al. estudaram o teste mini-mental modificado (3MS) em uma população de idosos com mais de 19.000 indivíduos. Eles encontraram

pontuações maiores das mulheres em relação aos homens na maioria das idades e categorias de educação, mostrando também ser necessária a avaliação por sexo.⁽¹²⁾

1.3 Imagem por ressonância magnética

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são os exames mais utilizados como avaliação complementar de pacientes com quadros demenciais na rotina clínica.⁽¹³⁾ A escolha do momento ideal e técnica para realização desses exames foi explorada por Wahlund, que ressalta que a diferença na acurácia diagnóstica é pequena, o que tornaria questionável a justificativa da ressonância, que apresenta maior custo, porém com melhor caracterização na imagem de lesões cerebrovasculares e lesões junto à base do crânio.⁽¹⁴⁾

Atualmente outras modalidades de neuroimagem também podem contribuir na investigação de pacientes com demência, incluindo: PET com FDG, amiloide e tau; a ressonância magnética funcional; espectroscopia e mesmo o eletroencefalograma. Esses exames correlacionados com o exame do estado mental, podem auxiliar no diagnóstico da doença de Alzheimer.⁽¹⁵⁾ Entretanto, para a finalidade de análise de parâmetros cerebrais durante envelhecimento, é praticamente hegemônica a escolha de imagens de RM.⁽¹⁶⁾

A avaliação do sistema nervoso por meio de ressonância magnética para a caracterização dos quadros demenciais *in vivo* permite o entendimento dos fatores de risco, avaliação de seus efeitos no sistema nervoso central e análises de comparativas de intervenções terapêuticas.⁽¹⁷⁾

O estudo ARIC, em análise prospectiva de mais de 15.000 participantes, observou que marcadores da doença de Alzheimer na ressonância magnética e sinais de doença cerebral de pequenos vasos, foram fatores de risco independentes para a demência em pacientes idosos.⁽¹⁸⁾

Na avaliação multifatorial, o uso da inteligência artificial por meio de redes neurais de convolução, com uso de grandes amostras imagem (*datasets*), tem demonstrado potencial como marcador de idade cronológica, com um fenótipo que pode ter alta acurácia e confiabilidade.⁽¹⁹⁾

Em avaliações mais específicas de cognição, com análise voltada para a performance de memória, Soch et al. demonstraram que a avaliação da substância cinzenta é uma boa variável preditora da idade cronológica.⁽²⁰⁾

Topiwala et al. em análise de 20.729 participantes do estudo UK Biobank, encontraram correlação de quantificação de ferro cerebral, consumo de álcool e declínio cognitivo, por meio de análise de tempo de resposta a testes cognitivos e testes de fluidez da inteligência, mostrando que a deposição de ferro também aparenta ter efeito sobre a cognição.⁽²¹⁾

A definição de padrões de normalidade por neuroimagem é importante na prática clínica, conforme demonstrado por Rodrigues et al., que em análise do volume encefálico por ressonância magnética de 525 indivíduos, observaram padrões diferentes de reduções volumétricas entre os sexos e idades.⁽²²⁾

1.3.1 Volume encefálico

As análises estruturais encefálicas apresentaram um salto importante no seu entendimento após a recente publicação por Benthlehem et al., de gráficos da análise das variações de métricas quantitativas de imagens do encéfalo de mais de 100 mil indivíduos de diferentes idades no maior e mais inclusivo conjunto de dados disponível.⁽²³⁾

A consistência dos achados em diferentes técnicas de segmentação encefálica é estabelecida por fluxos de processamentos por meio de *softwares* como o *FreeSurfer* (V.1.1 FSFAST- MGH, Boston, EUA <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)⁽²⁴⁾ e o FSL (V.6.0 FMRIB, Oxford, UK <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>),⁽²⁵⁾ estratégias já amplamente validadas.

Um exemplo do processamento das imagens realizado pode ser observado na figura 1, em que demonstramos a extração de volumes intracranianos, e na figura 2, onde foi exemplificada uma máscara de segmentação da imagem.

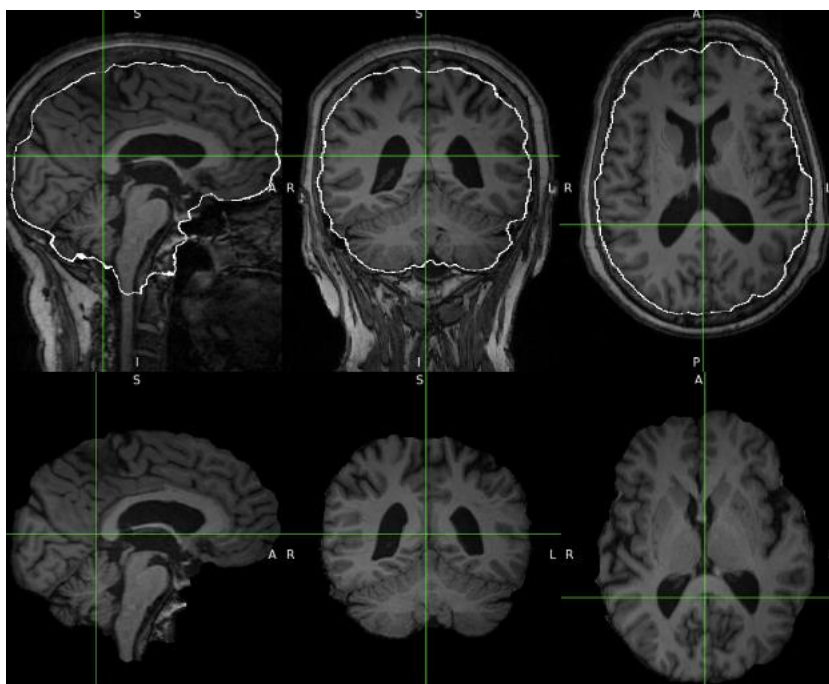


Figura 1. Processamento de retirada dos volumes extracranianos das imagens em T1, realizado pela ferramenta BET do programa FSL (FMRIB Software Library), biblioteca do centro de pesquisa em ressonância magnética do grupo de análise da Universidade de Oxford, utilizado em nosso estudo

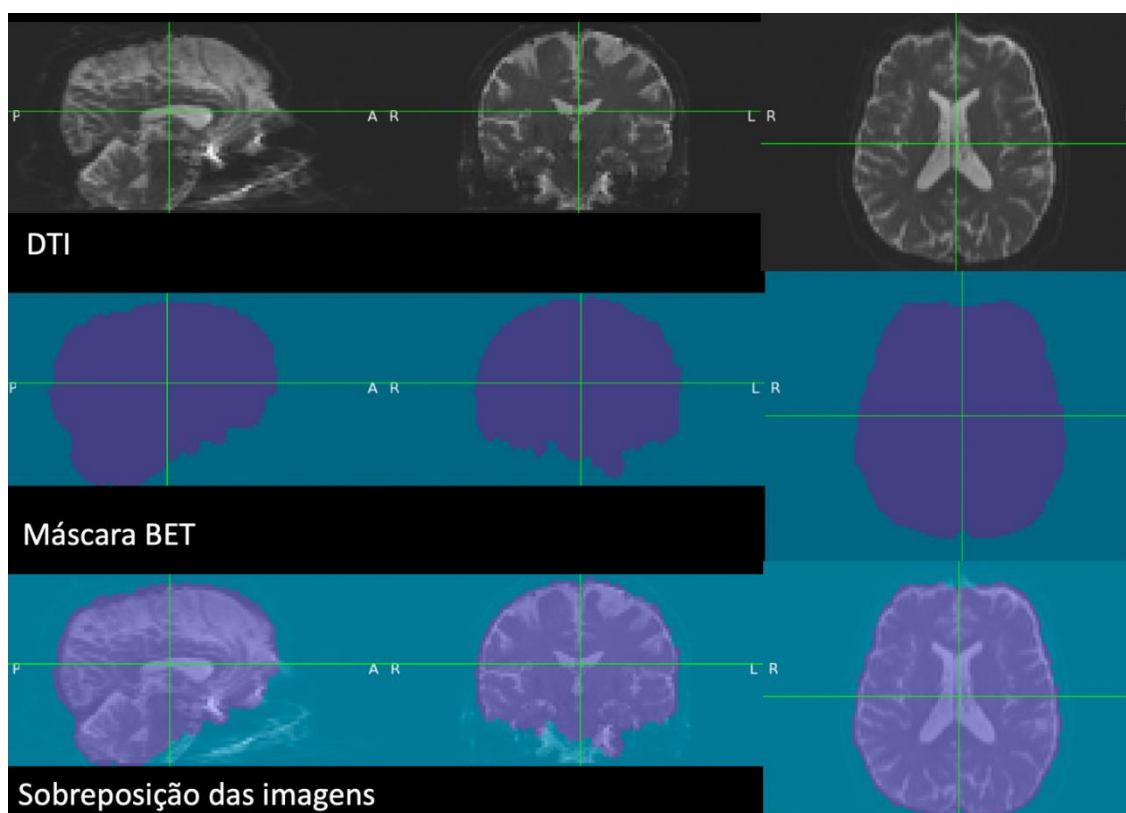


Figura 2. Exemplo de fluxo do processamento realizado pela ferramenta BET do programa FSL (FMRIB Software Library), utilizado em nosso estudo, onde por meio de máscara binária foi realizada a extração dos volumes extracranianos

Estudos quantitativos demonstraram aumento nas taxas de redução do volume cerebral e de atrofia hipocampal na doença de Alzheimer.⁽²⁶⁾ Técnicas com análise no nível de *voxels*, revistas por Whitwell em 2010 tem mostrado não apenas a atrofia como marcador prodromático da doença, mas também que as taxas de atrofia apresentam aceleração com o decorrer da doença. Técnicas quantitativas de neuroimagem, similares a que utilizamos neste trabalho, podem ser aplicadas também para outras doenças degenerativas, como a demência frontotemporal.⁽²⁷⁾

Dutt et al., na análise de 812 pacientes cognitivamente normais e 542 com declínio cognitivo leve, encontraram menores volumes do mesencéfalo e *locus ceruleus* significativamente relacionados com piores resultados em testes cognitivos de atenção e função executiva.⁽²⁸⁾

Os estudos acima foram realizados predominantemente com técnicas de avaliação volumétrica. Entretanto, com o avanço de técnicas quantitativas, análises da espessura cortical e de superfície foram adotadas e seus resultados adicionaram mais informações para estudo do declínio cognitivo. Por exemplo, Menary et al. em análise de 182 mulheres entre 9 e 24 anos, encontraram amplo padrão de correlações positivas entre a espessura cortical e o teste de *Wechler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI).⁽²⁹⁾

A abordagem por segmentação baseada em análise de superfície cortical tem se mostrado bastante útil, não apenas por permitir avaliação mais pormenorizada de estruturas corticais, mas também por apresentar melhores parâmetros de co-localização entre indivíduos de uma mesma população.⁽²⁴⁾ E essa foi a metodologia utilizada para estimativas quantitativas na nossa tese.

1.3.2 Lesões de substância branca

Fazekas et al. publicaram em 1.987 uma classificação qualitativa amplamente utilizada das hiperintensidades de sinal em FLAIR da substância branca, com boa correlação com a doença de Alzheimer, descrita para uso na ressonância magnética com campo magnético de 1.5 tesla.⁽³⁰⁾

No entanto, as alterações de sinal na substância branca não apresentam correspondência linear com escalas cognitivas.⁽³¹⁾ Desta maneira, sua

utilização como marcados na rotina clínica é ainda indeterminada e estudos mais amplos são necessários.⁽³¹⁾

Ye et al. recrutaram 213 pacientes que apresentavam acidentes vasculares encefálicos lacunares sintomáticos e avaliaram a correlação com o teste cognitivo de Montreal (MoCA). Esses autores encontraram incompatibilidade dos resultados na correlação de lesão de substância branca e desempenho cognitivo em 20,7% dos casos, sendo 27 deles (12,7%) com comprometimento cognitivo e leve alteração de substância branca fazekas 0-1 (redução do desempenho cognitivo não associada com aumento de hiperintensidades de sinal na substância branca); e 17 casos (8%) com fazekas 5-6 (ausência de comprometimento cognitivo desempenho cognitivo normal associado com pontuação alta na escala fazekas).⁽³²⁾

A correlação das hiperintensidades de sinal na substância branca e a cognição já foi testada em relação ao declínio cognitivo subjetivo por meio de outros testes. Morrison et al., analisaram uma amostra de 535 idosos não pareados cognitivamente pelos testes *Cognitive Change Index* (CCI), *Everyday Cognition Scale* (ECog, ECog + Worry e Worry), e observaram que a associação entre testes cognitivos e alterações de sinal na substância branca pode não ser significativa e variar de acordo com o teste utilizado.⁽³³⁾

Andere et al. compararam a classificação de Fazekas com análises quantitativas do volume cerebral numa amostra de 198 pacientes. Os autores propõem modificar a escala de Fazekas em níveis de 0-4, que dessa forma apresentaria melhor correlação com a análise quantitativa volumétrica.⁽³⁴⁾

A evolução de técnicas quantitativas de neuroimagem trouxe novos biomarcadores quantitativos de hipersinal da substância branca na sequência FLAIR. Marcadores baseados em parâmetros de segunda ordem como textura, intensidade de sinal, além de volume, foram explorados por Bahsoun et al., que em análise de imagens de 1.400 pacientes no modelo de covariância (ANCOVA) demonstraram correlação significativa entre categorias do MoCA e idade, integridade microestrutural, macroestrutural, intensidade da curtose e volume encefálica.⁽³⁵⁾

Além destes avanços em técnicas de mensuração de volume, houve também evolução das tecnologias de segmentação e quantificação de alterações cerebrais localizadas de maneira automatizada ou semi-automatizada. As alterações de sinal na substância branca, um dos parâmetros de investigação desta tese, foram objeto de análise no desenvolvimento de algumas soluções. E neste caso, o *Lesion*

Segmentation Tool (LST), exemplificado na figura 3, que utiliza a plataforma do pacote SPM (V.12 *Statistical Parametric Mapping*, MATLAB, UCL *Queen Square Institute of Neurology*, London, UK), permite maior precisão das análises quantitativas. Por meio desta ferramenta que utiliza análise automática da associação de imagens T1 e FLAIR, Torres-Simon et al., propuseram padrões de distribuição das alterações para caracterização de comprometimento cognitivos vasculares e não-vasculares.⁽³⁶⁾

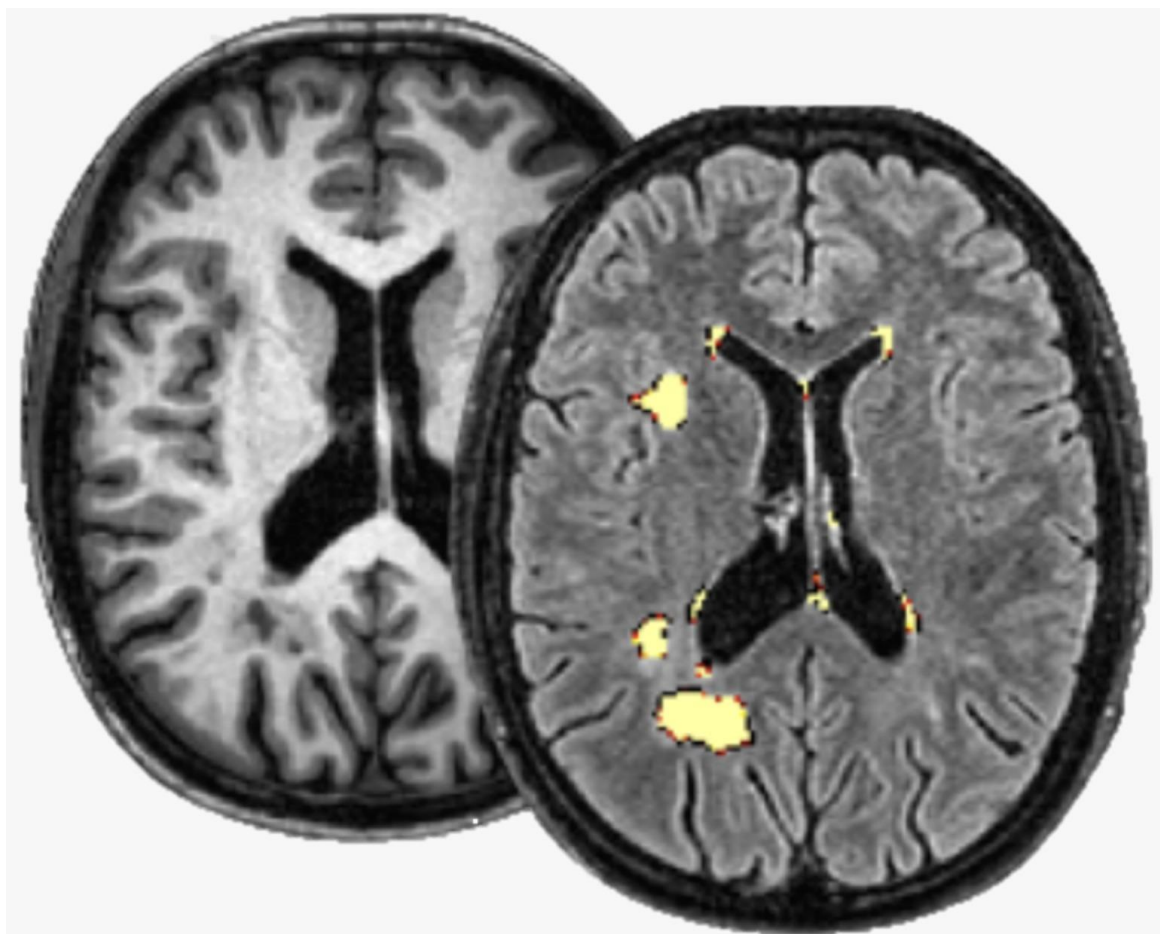


Figura 3. Imagens axiais do encéfalo ponderadas em T1 e FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) demonstrando áreas em amarelo como exemplo de hiperintensidades de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca encefálica segmentadas pela ferramenta de segmentação de lesões

1.3.3 Métricas da sequência de difusão

Modalidades de ressonância magnética mais avançadas permitiram analisar características distintas dos tecidos cerebrais. Na avaliação da substância branca cerebral, por exemplo, utilizando representação por tensores é possível, por meio de codificação da direção da difusão de prótons, entender a organização microestrutural

dos tecidos. No caso da substância branca, as barreiras físicas que limitam a direção da difusão estão associadas às características dos axônios, sua mielinização, distribuição e quantidade de micro-organelas/microfibrilas intracelular.⁽³⁷⁾

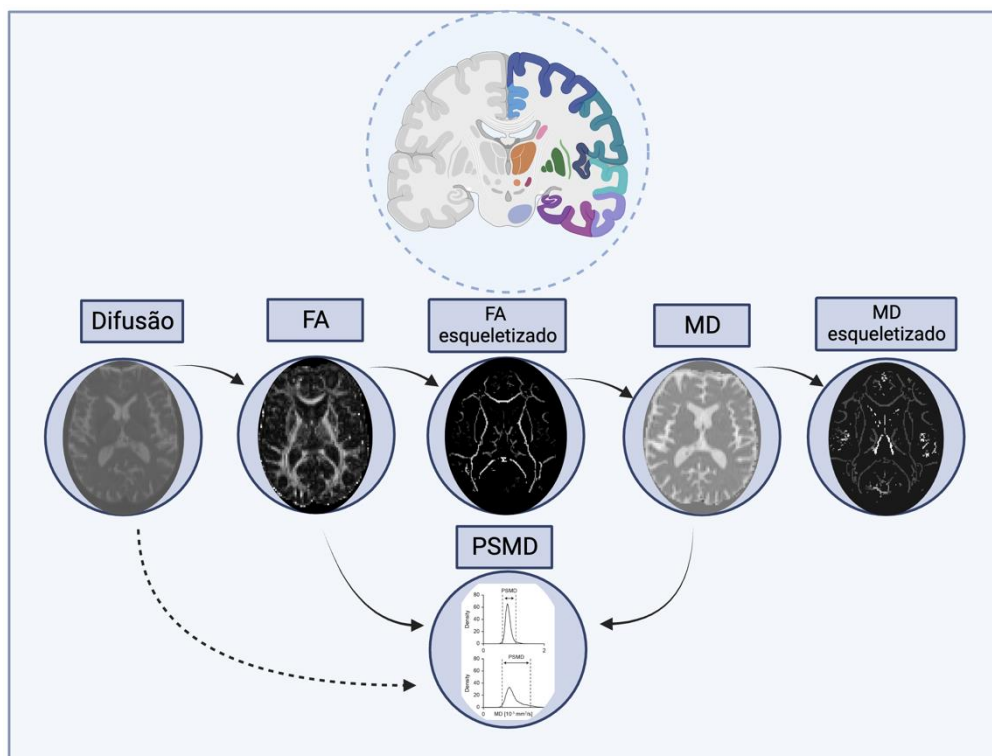
Dentre as diversas formas de utilização quantitativa desta técnica, a sua medida mais utilizada é a anisotropia fracionada (FA), que quantifica a propriedade estrutural de não uniformidade da difusão da água em diferentes direções nos tecidos. As medidas de FA tem mostrado boa sensibilidade a mudanças microestruturais do tecido e testes experimentais tem mostrado boa correlação com número e constituição dos axônios.⁽³⁸⁾

A imagem por tensores de difusão se baseia no princípio de que o movimento das moléculas ocorre de acordo com a estrutura microscópica do tecido (de forma anisotrópica), podendo refletir diferenças de conectividade cerebral, conforme já foi explorado em outras doenças, como em pacientes vítimas de infartos cerebrais, esclerose múltipla, dislexia e esquizofrenia.⁽³⁹⁾

A métrica de anisotropia fracionada é sensível à colinearidade das fibras axonais e oferece uma representação da integridade da substância branca, enquanto a difusividade média representa a difusividade local e geralmente indica a presença de barreiras à difusão.⁽⁴⁰⁾

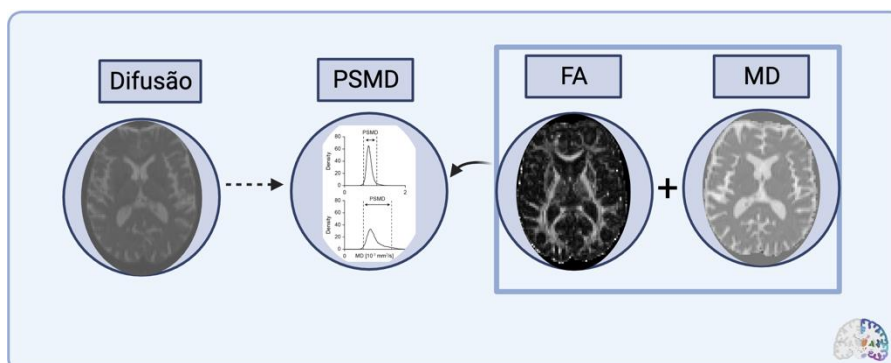
O pico de difusividade média foi utilizado como variável quantitativa de difusividade e conforme descrito por Zanon Zotin et al.,⁽⁴¹⁾ é um marcador mais correlacionado com alterações cognitivas e reflete a heterogeneidade dos valores de difusividade média (MD) pelos principais tratos de substância branca.

A análise da técnica de difusão, da mesma forma que a segmentação quantitativa cerebral, requer padrões estabelecidos de fluxo do processamento. Há exemplos na literatura que enfatizam esta necessidade (*pipelines*) e pode ser citado o estudo conduzido por Alizadeh et al.,⁽⁴²⁾ onde os passos de processamento das imagens na análise individual e de um grupo de pessoas foram didaticamente apresentados. A ferramenta utilizada por esses autores o *FMRIB's Software Library* (FSL), também é a mesma de escolha para a nossa tese, com o fluxo de análise em grupo ilustrado nas figuras 4 e 5.



Elaborada com a ferramenta BioRender. Disponível em: <https://biorender.com>.

Figura 4. Exemplo de fluxo do processamento das imagens de difusão realizado pela ferramenta estatística especial baseada em tratos do programa biblioteca de programas do centro de ressonância magnética do cérebro



Elaborada com a ferramenta BioRender. Disponível em: <https://biorender.com>.

Figura 5. Possibilidades de imagens-fonte para o processamento dos valores de largura do pico de difusividade média

Utilizando este mesmo pacote (*pipeline* do programa FSL, citado acima), Mayo et al. analisaram uma amostra de 49 indivíduos com doença de Alzheimer comparados com 48 controles saudáveis. Esses autores encontraram maior comprometimento da substância branca associado às métricas de DTI (baixa anisotropia fracionada, alta difusividade média, difusividade axial e radial).⁽⁴³⁾

Em análise recente, voltada para caracterização de diferentes tipos de declínio cognitivo, Gyebnár et al. analisaram 38 pacientes e compararam com 27 controles saudáveis utilizando imagem de difusão, por meio de modelos de tensores (DTI) e de regressão logística. Esses autores demonstraram que a medida de FA tem bom desempenho para discriminar entre os subtipos amnésico e não-amnésico de declínio cognitivo.⁽⁴⁴⁾

A melhora na qualidade técnica para obtenção de dados quantitativos por meio de imagem de RM, também permitiu novas perspectivas com o uso de ressonância 3-Tesla. Por exemplo, Reginold et al., que em uma amostra de 26 indivíduos idosos publicado em 2015, utilizando imagens de RM em campo de 3-Tesla, observaram associação entre parâmetros de difusividade e desempenho cognitivo.⁽⁴⁵⁾

E nessa mesma linha, Reginald et al. em 2016 estudaram uma amostra de 34 voluntários saudáveis e realizam ampla avaliação neuropsicológica. Estes autores observaram da associação entre escores do teste de *Stroop* e valores mais baixos de FA no corpo caloso, trato corticoespinhal/ bulbar e projeções talâmicas.⁽⁴⁶⁾

Etherton et al., também em análise de difusão, em estudo de 305 pacientes com acidente vascular isquêmico, observaram que as métricas de difusão da substância branca aparentemente normal no hemisférios contralateral à lesão isquêmica tiveram correlação com a pontuação na escala de Rankin modificada, corrigida por idade, sexo feminino, pontuação na escala de acidente vascular cerebral NIH (NIHSS – *National Institute of Health Scale*) e volume da área de infarto nas imagens de difusão.⁽⁴⁷⁾

Considerando as informações acima, essa tese foi proposta com o objetivo de investigar a relação entre dados quantitativos de imagem do encéfalo e avaliações cognitivas. A originalidade da nossa proposta está no fato de termos amostra de base epidemiológica da nossa população com dados adquiridos em equipamento de RM de campo de 3-Tesla e com metodologia para aquisição de dados e parâmetros de análise iguais ou muito semelhantes àqueles utilizados em estudos de grande porte publicados na literatura científica como o *Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) publicado por Aisen et al.⁽⁴⁸⁾ e o *United Kingdom Biomedical Database* (UK Biobank),⁽⁴⁹⁾ assim permitindo avaliação comparativa entre estes estudos. Desta forma, as seguintes hipóteses foram formuladas:

1. Redução do volume encefálico e da anisotropia fracionada global relacionados com o envelhecimento e aumento da carga de alterações de sinal na substância branca do encéfalo;

2. Volume cerebral tem correlação indireta com as lesões de substância branca e valores de anisotropia fracionada;
3. Maior carga de lesões relacionada com pior desempenho cognitivo;
4. Correlação positiva entre os valores de anisotropia fracionada e a carga de alterações de sinal na substância branca em FLAIR;
5. Considerando estudos prévios, os valores de anisotropia fracionadas devem ter correlação positiva com os resultados dos testes cognitivos (MMSE e 3MS);
6. A comparação com a base de dados do UK Biobank com resultados semelhantes da distribuição de medidas de FA e MD.

1.4 Objetivos

1. Descrever quantitativamente variáveis de volume encefálico, alterações de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca, medidas de difusão na substância branca e a idade;
2. Avaliar se há correlação entre volume encefálico, lesões na substância branca, medidas de difusão na substância branca e a idade;
3. Avaliar se há correlação entre a carga de alterações de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca (volume e número de lesões e escala de Fazekas) e testes de cognição (mini exame do estado mental e mini exame do estado mental modificado);
4. Avaliar se há correlação entre medidas de difusão na substância branca e medidas de alterações de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca (volume, número de lesões e escala Fazekas);
5. Avaliar se há correlação entre medidas de difusão na substância branca e testes de cognição (mini exame do estado mental e mini exame do estado mental modificado);
6. Comparar as medidas de difusão obtidos em feixes de substância branca nos estudos OCTAGENE e UK Biobank.

2 MÉTODOS

2.1 Participantes

Esta tese realizou a análise de exames de imagem e questionários obtidos pelo projeto de pesquisa “Estudo de Correlação de Ressonância Magnética com Variantes Genéticas em Octogenários Saudáveis- OCTAGENE” registrado no Sistema de Gerenciamento de Projetos de Pesquisa (SGPP) sob o número 1263-10 CAAE 47683115.4.0000.5421, e foi realizado por meio de uma parceria entre a Universidade de São Paulo (projeto SABE⁽⁵⁰⁾ e OCTAGENE) e o Instituto do Cérebro do Hospital Israelita Albert Einstein.

Os exames foram realizados no período de 2011- 2015 e os critérios de seleção envolveram:

Critérios de inclusão:

1. Homens ou mulheres com 18 anos completos ou mais. (Estudo OCTAGENE incluiu pacientes com 60 anos ou mais);
2. Ausência de antecedentes médicos que previnam as atividades do cotidiano de forma independente;
3. Ausência de sintomas de claustrofobia;
4. Outorga por escrito de consentimento informado para participar do estudo;

Critérios de exclusão:

1. Dependência química;
2. Quadros demenciais e psicóticos diagnosticados previamente;
3. Doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias, patologias digestivas, *diabetes mellitus* tipo i ou tipo ii;
4. Tremor ou distonia em segmento cefálico que impossibilite estudo de RMf (tremor maior ou igual a 3 em segmento corporal segundo escala UPDRS);

5. Preenchimento de qualquer critério de contra-indicação ao exame de RM (como por exemplo marca-passo cardíaco, clip de aneurismas intracranianos, implantes cocleares);

6. Presença de artefatos dentários que causem distúrbios no campo magnético ou quaisquer fontes de variação de susceptibilidade magnética;

7. Qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão do voluntário em um ensaio dessa natureza.

Os participantes foram avaliados em cinco etapas: inicialmente responderam aos questionários de lateralidade, à entrevista estruturada para antecedentes mórbidos relevantes e à avaliação de depressão. Avaliados também por enfermeira, que realizou a coleta de 20mL de sangue de veia periférica, aferiu pressão arterial, verificou frequência cardíaca, peso, altura e circunferência da cintura. Os voluntários foram também avaliados por neurologista para perda cognitiva (3MS/MMSE) e presença de outras alterações neurológicas não relatadas. Após a aquisição das imagens foi aplicado um questionário de avaliação final.

2.2 Testes cognitivos

Na avaliação cognitiva, foram utilizados dois testes cognitivos, disponibilizados no apêndice 1, o mini exame do estado mental (MMSE), a ferramenta de triagem mais conhecida e mais utilizada para a avaliação global do declínio cognitivo⁽⁵¹⁾ e o 3MS,⁽⁵²⁾ mini exame do estado mental modificado, que amplia o poder de diferenciação do MMSE e permite a diferenciação de diferentes níveis de demência. Exames esses que compreendem a avaliação da atenção, concentração, orientação no tempo e espaço, memória de longo e curto prazo, linguagem, pensamento abstrato e fluência verbal.

Tais testes (MMSE e 3MS) já foram extensamente investigados na literatura e apresentam alta concordância em testes e re-testes em diversas avaliações, com a feita por Webb et al.⁽⁵³⁾ Ambos os testes, e principalmente MMSE (utilizado em 262 publicações ibero-de acordo com a base SciELO), são amplamente aceitos no meio acadêmico.⁽¹¹⁾

Para análise do desfecho de demência com as pontuações do mini exame do estado mental foram utilizados os pontos de corte de 23 ou menos, conforme descrito por Kochhann et al.⁽⁵⁴⁾ para a avaliação de um grupo geral na população brasileira, e o valor de 17 ou menos, conforme revisto como ponto de corte utilizado para analfabetos no estudo de Monroe et al.⁽⁵⁵⁾

2.3 Imagens de ressonância magnética

As imagens foram todas realizadas no mesmo sistema de ressonância magnética 3T (TIM TRIO; Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha), e com o mesmo protocolo de estudo: T1 mp2rage, Flair isotrópico volumétrico, DTI, T1 e T2 do hipocampo. As imagens foram avaliadas por um radiologista certificado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, com treinamento específico em neurorradiologia, e com auxílio também de softwares de processamento automático: *Lesion Segmentation Tool* (LST) *toolbox*⁽⁵⁶⁾ e *FreeSurfer*.⁽²⁴⁾

O exame completo no equipamento de RM incluiu sequências de ressonância magnética funcional, que não são objetivo desta tese, e foram parte da análise as sequências descritas abaixo:

- Localizador em três planos: com três cortes em cada plano, espessura de 7mm e espaçamento de 3mm, para avaliação do posicionamento da cabeça e planejamento inicial;

- Volumétrica SPGR com aquisição axial, TR = 2500ms, TE 3.48ms, Matriz de 256x192, FOV 256mm, Flip: 20deg, Espessura: 1,0mm, com 124 níveis incluindo todo o segmento cefálico, tempo (t)= 6:20s;

- *Flair axial*: TR=5000, TE=280, IR 1000, FOV=256mm, Espessura = 1mm, Espaçamento = 2,5mm, 20 níveis, para eventual identificação de comorbidades, t= 4:40s;

- DTI, *diffusion mode*=MDDW (*multidimensional non-Gaussian Diffusion-weighted*) TR 5900ms, TE=90ms, *diffusion weightings* = 2, *b-value* 1=0s/mm² e *b-value* 2 = 1000s/mm², *diffusions directions* = 30.

O tempo médio que os participantes realizaram o estudo completo foi de 28min.

Os dados dos participantes foram desidentificados e apenas um código foi mantido para eventual necessidade (auditoria ou informação sobre estado de saúde e contato médico). As informações desses vínculos aos participantes ficaram sob guarda exclusiva das enfermeiras de pesquisa responsáveis, seguindo as normas de privacidade da *Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996* (HIPAA), a referência utilizada para guiar procedimentos de proteção e privacidade na época da coleta destes dados.

As imagens adquiridas foram todas transferidas para o servidor de dados disponibilizado nas instalações do setor de informática do HIAE, onde não é possível rastrear informação, o que preserva a anonimidade desde ponto em diante. Todos os procedimentos realizados para análise de dados empregados nesta tese estão conformes a Lei Geral de Proteção de Dados, em vigor no Brasil desde novembro de 2020.⁽⁵⁷⁾

2.3.1 Volume encefálico

A análise estrutural de imagens, com medidas estimadas de volume encefálico e substância branca e cinzenta por meio da sequência T1 da ressonância magnética foi realizada pelo programa *FreeSurfer* (MGH, 2010, Boston, EUA).⁽²⁴⁾

Utilizamos o programa *FreeSurfer* (V.5.3.0 Athi Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA) para a construção de modelos de superfície cortical, da mesma forma que o recomendado e descrito em detalhes por Fischl et al.,⁽²⁴⁾ após a normalização da intensidade de sinal, extração dos tecidos extracranianos e segmentação da imagem, foram gerados volumes únicos para cada hemisfério. Tais volumes foram ajustados para um modelo de superfície deformável, que foi utilizado para informação sobre o volume encefálico e corrigidos por volume intracraniano.

2.3.2 Lesão de substância branca

A segmentação automática das lesões na substância branca com hipersinal em FLAIR foi realizada pela ferramenta de acesso livre, *Lesion Segmentation*

Tool (LST) do pacote de softwares *Statistical Parametric Mapping* (SPM), que utiliza imagens T1 e FLAIR.⁽⁵⁸⁾

Cada exame disponibilizado no servidor em *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) foi convertido para o formato *Network Interface to File Transfer* (NIfTI) pelo programa MRI Convert, onde também são fornecidos os arquivos de texto contendo as direções dos gradientes de difusão (*bvecs*) e o valor dos gradientes (*bvals*).

As imagens a partir dessa etapa foram processadas com uso da ferramenta *FMRIB Software Library* (FSL) versão 6.0 (FMRIB, Oxford, UK).⁽²⁵⁾

2.3.3 Métricas da sequência de difusão

As imagens foram inicialmente avaliadas para a qualidade técnica das aquisições pela autora desta tese, com exclusão de casos com imagens incompletas, indisponibilidade de imagens de DTI e artefatos que pudessem impedir a análise.

A primeira etapa do processamento das imagens foi a extração de imagens que continham apenas o encéfalo. Esta etapa é necessária para evitar artefatos e essencial para permitir um desempenho adequado das demais etapas subsequentes do processamento e registro das imagens.⁽⁵⁹⁾

A ferramenta escolhida foi o *Brain Extraction Tool* (BET), que faz parte do *FMRIB Software Library* (FSL), e exclui os tecidos não cerebrais por meio de máscaras binarizadas, os quais não são utilizados para análise. Para esta etapa, após testes de ajustes em uma amostra inicial, foi escolhido o limiar de desempenho (*threshold*) de 0.45, valor pouco menor que o padrão 0.5. A escolha foi feita após análise qualitativa e este parâmetro permitiu maior sensibilidade em relação à detecção de tecido encefálico e de contornos menos restritos do volume encefálico.

O processamento específico das imagens de difusão se inicia com o *FMRIB's Diffusion Toolbox* (FDT), cuja primeira etapa é o *Topup*. Essa etapa corrige as distorções induzidas por suscetibilidade magnética e para tal requer a aquisição em duas direções (por exemplo duas aquisições de diferentes polaridades de codificação de fase: anteroposterior AP e pósterio-anterior PA), não contemplada em nosso estudo retrospectivo. Seguindo as recomendações do manual do FSL foi então utilizado o

arquivo *acqparams.txt*, com informação sobre as direções das distorções, e o arquivo *index*, que informa as linhas relevantes para o processamento.

Na etapa seguinte, por meio do comando *eddy* e do uso das imagens originais associadas às máscaras binárias resultantes do BET, gradientes de direções (*bvecs*) e valores de b (*bvals*), foram corrigidas as distorções das correntes de Eddy e de movimento.

Na sequência foi feita a análise por *voxel* dos modelos de tensores de difusão, no comando *dtifit*, que usa as imagens de difusão após a correção do Eddy, a máscara binária cerebral do BET, os gradientes de difusão (*bvecs*) e os valores de b (*bvals*) e tem como resultantes os valores de FA e MD individuais.

Após a análise individual dos casos, foi realizado o processamento do grupo, com uso da ferramenta *Tract Based Spatial Statistics* (TBSS), que inclui quatro etapas. Na etapa 1 de pré-processamento (*tbss_1_preproc*) são removidos artefatos periféricos e criado um diretório com as imagens originais. Após essa etapa é possível fazer uma reanálise no relatório disponível com amostras de todas as imagens em diferentes planos.

Na etapa 2 (*tbss_2_reg*) é feito o registro não linear e alinhamento de todos os sujeitos ao modelo FMRIB58_FA e na etapa 3 (*tbss_3_postreg*) o registro de todos os indivíduos em um espaço padrão de 1 x 1 x 1mm, resultando nos arquivos *all_FA*, *mean_FA* e *mean_FA_skeleton*.

Na etapa 4, final (*tbss_4_prestats*), todas as imagens são projetadas em um esqueleto tridimensional da substância branca dos indivíduos do estudo e permite a análise por *voxel* entre sujeitos. E por fim, a análise em grupo é finalizada com a análise de padrões de anisotropia no cérebro total e por regiões de interesse selecionadas pelo atlas *JHU White-Matter tractography Atlas*⁽⁶⁰⁾ e foi feita por meio do *fslmath*. Para estes valores foi feita a comparação descritiva entre as medidas de tensores de difusão nestas regiões de interesse obtidas em nossa amostra e medidas análogas realizadas nos participantes do estudo UK Biobank.

2.4 Análise estatística

Inicialmente as variáveis foram descritas utilizando médias e desvio-padrão ou frequências absolutas e relativas.

A análise de associações foi realizada com abordagem univariada e multivariada, por meio de regressão linear múltipla, com uso das variáveis MMSE e 3MS como variáveis dependentes e considerado no modelo as variáveis sexo, idade, anos de educação em cada uma das regiões de interesse (tratos de substância branca). As análises foram realizadas por estatístico com experiência em dados de saúde utilizando o pacote IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

As medida de correlação de postos de Spearman com cálculo do coeficiente de correlação ρ , com valores de 0,1, 0,3 e 0,5 representando efeitos pequenos, médios e grandes, respectivamente.⁽⁶¹⁾

Na avaliação da correlação entre medidas de volume encefálico, análises quantitativas de hipersinal da substância branca em FLAIR, métricas de difusão parâmetros de carga lesional e desempenho em testes cognitivos foi realizada por medidas de correlação de Spearman.

Foi realizada análise comparativa das amostras dos grupos OCTAGENE e UK Biobank com comparação das médias e uso do teste Mann-Whitney.

Realizamos também análise comparativa das métricas de difusão (FA, MD e PSMD) para os desfechos de pontuação no MMSE menor ou igual à 17 (MMSE17) e pontuação no MMSE maior ou igual a 23 (MMSE23), com as curvas ROC e áreas abaixo da curva definidas com intervalo de confiança maior que 95%.

Para inferência estatística foi considerado limite de significância de 5% em todas as análises e testes utilizados.

3 RESULTADOS

Nos itens subsequentes mostraremos os resultados referentes dados demográficos, testes cognitivos e análises dos dados de medidas de tensores de difusão.

3.1 Participantes

De um total de 529 pacientes, foram selecionados 504. Os 25 participantes excluídos por indisponibilidade da sequência DTI ou qualidade inadequada, conforme descrito na sessão acima.

A amostra estudada teve média de idade de 74 ± 9 anos, sendo 326 do sexo feminino. No gráfico de colunas abaixo mostramos o histograma da distribuição das idades por número de indivíduos (Figura 6).

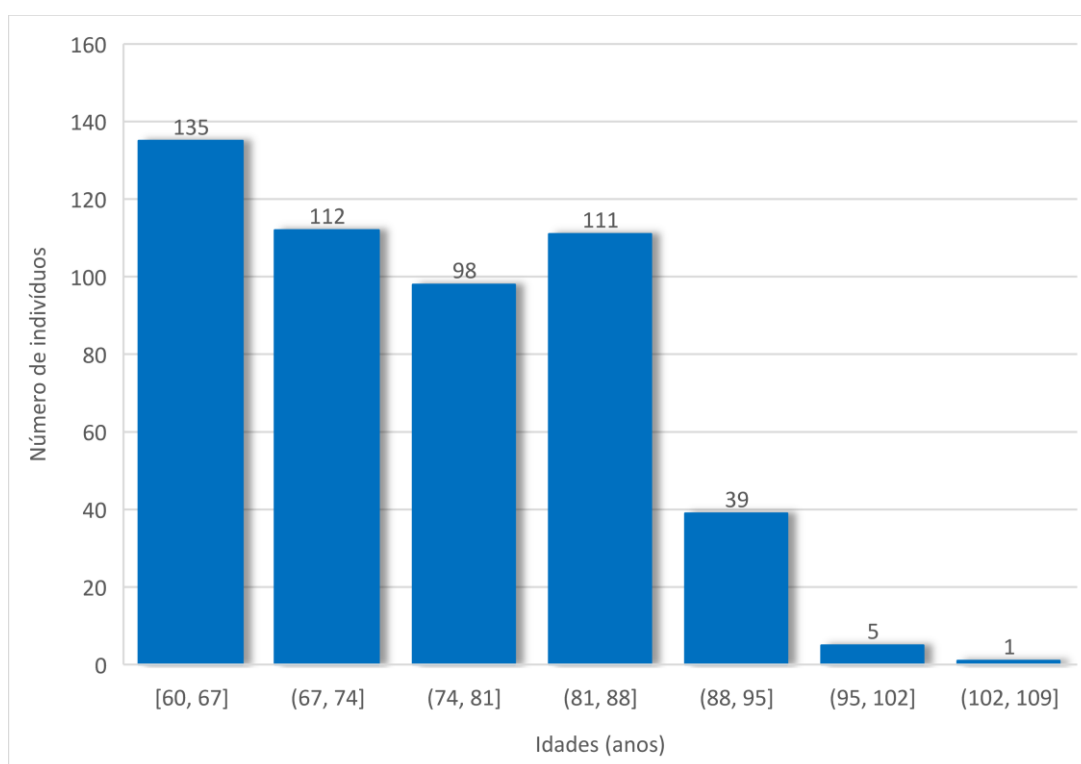


Figura 6. Distribuição do número de indivíduos em relação às idades (anos)

3.2 Testes cognitivos

No mini exame de estado mental a média de pontos foi de $25,4 \pm 4,5$ pontos e mediana de 27, de um total de 30 pontos. Distribuição das pontuações no teste MMSE e número de indivíduos é mostrado na figura 7.

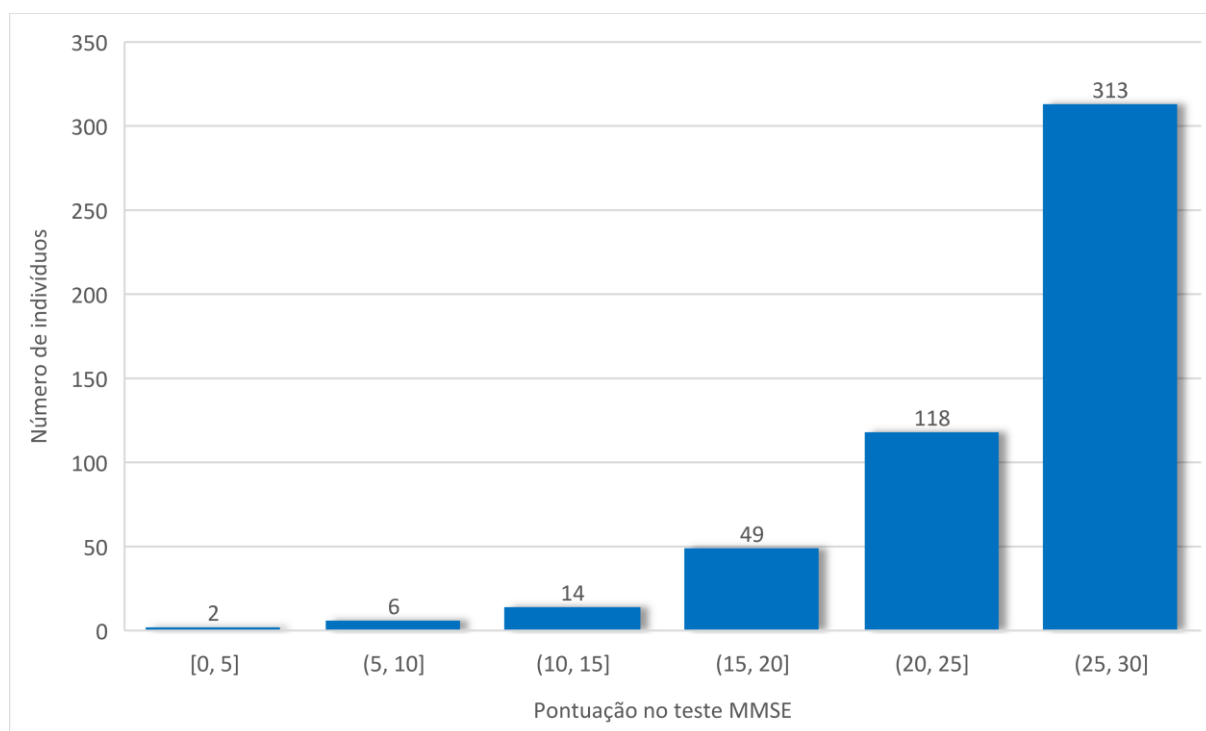


Figura 7. Distribuição da pontuação no teste mini exame do estado mental por número de indivíduos

O mini exame de estado mental modificado apresentou média de $81,7 \pm 14,4$ pontos, mediana de 85, de um total de 100 pontos. Distribuição das pontuações no teste MMSE e número de indivíduos pode ser observado na figura 8.

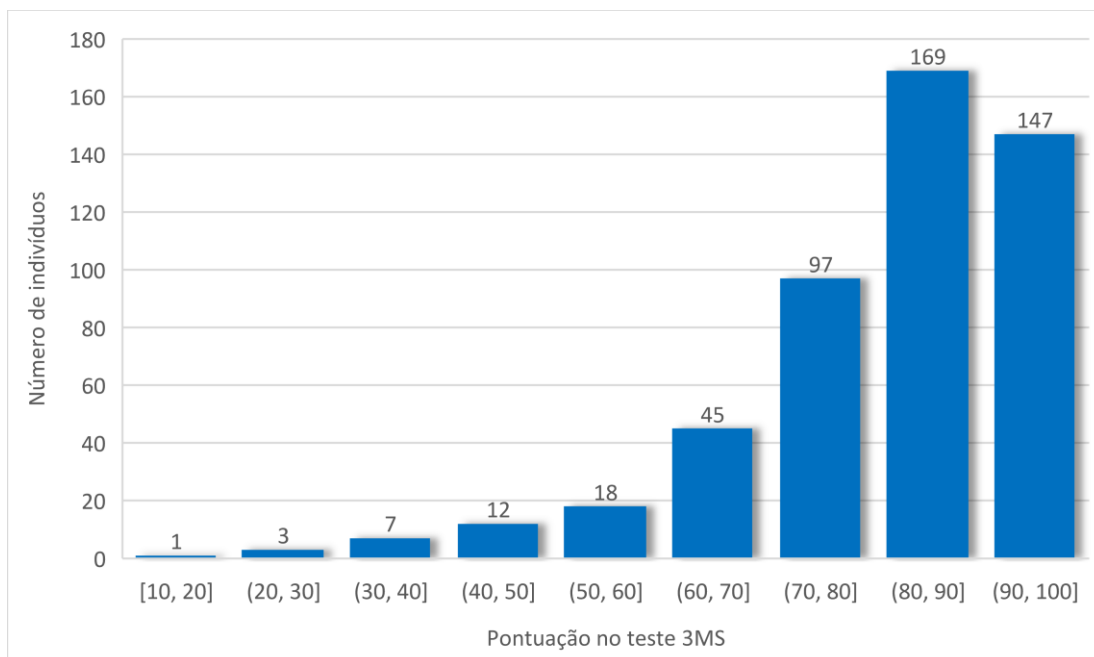


Figura 8. Distribuição da pontuação no teste mini exame do estado mental modificado por número de indivíduos

3.3 Imagem por ressonância magnética

3.3.1 Volume encefálico

A média do volume encefálico foi de $956 \pm 109\text{mL}$, com mediana de 956mL. A média do volume intracraniano na população estudada foi de $1.342 \pm 226\text{mL}$, com mediana de 1.341mL. A média da razão entre o volume encefálico e o volume intracraniano foi de $0,72 \pm 0,11$, com mediana de 0,70. No gráfico de colunas abaixo mostramos a distribuição do volume encefálico em relação ao número de indivíduos participantes (Figura 9), e na sequência (Figura 10) podemos observar o histograma com a distribuição do volume intracraniano por número de indivíduos.

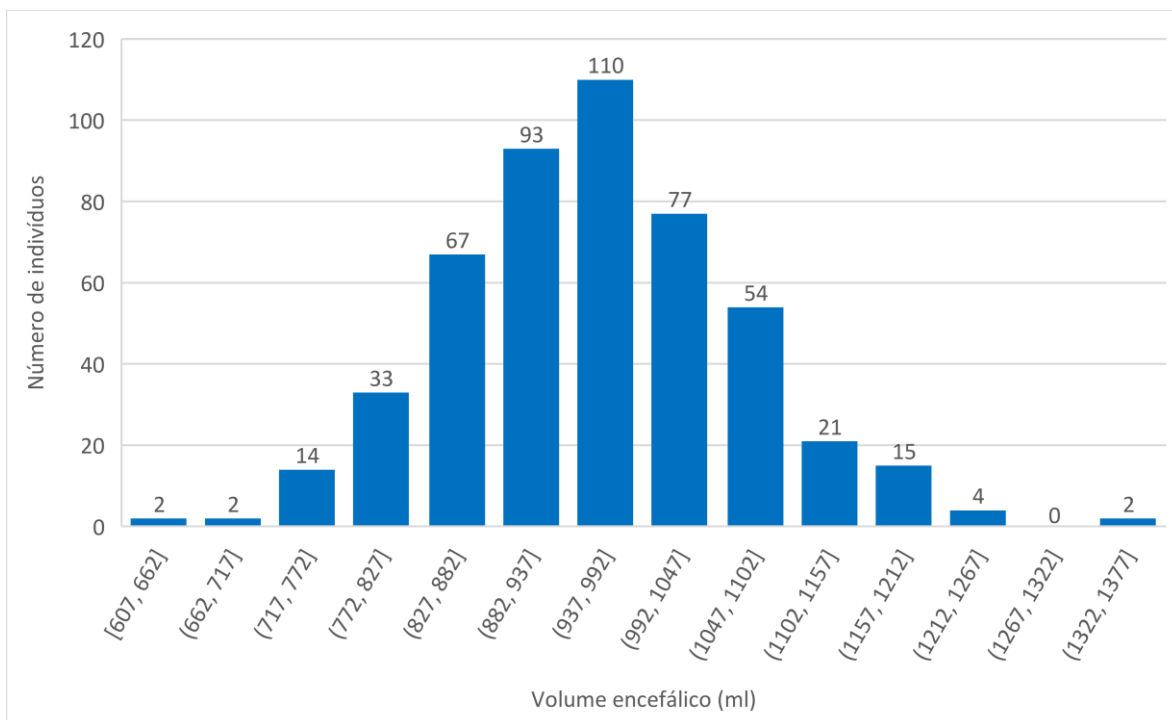


Figura 9. Distribuição do volume encefálico em relação ao número de indivíduos participantes

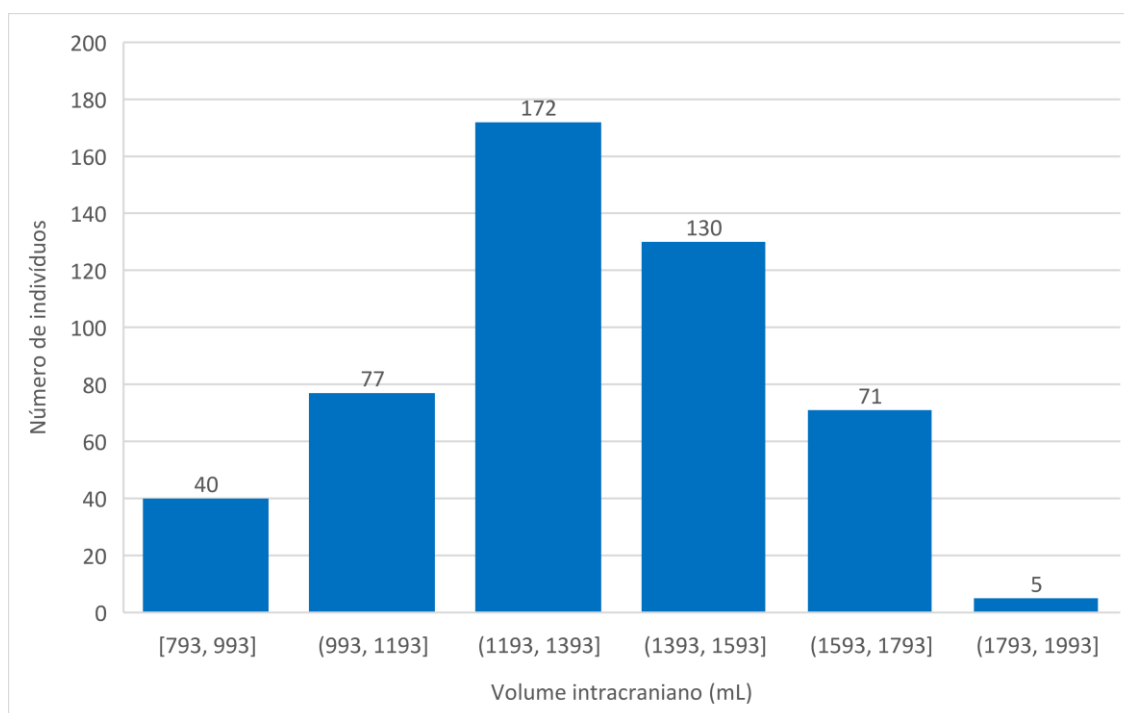


Figura 10. Distribuição do número de participantes em relação ao volume intracraniano (mm³)

3.3.2 Carga de lesão de substância branca

A média do número de grupamentos de lesões de substância branca foi de 128 ± 97 e mediana de 106. A média do volume de grupamentos de hipersinal da substância branca em FLAIR foi de $37.565 \pm 53.663\text{mm}^3$, com mediana de 1.602mm^3 .

O histograma da representação da distribuição do número de grupamentos por número de indivíduos pode ser observado na figura 11.

O histograma de distribuição do volume de hipersinal em FLAIR, onde pode ser observada a grande variabilidade do volume de lesões entre os indivíduos, pode ser observado em na figura 12.

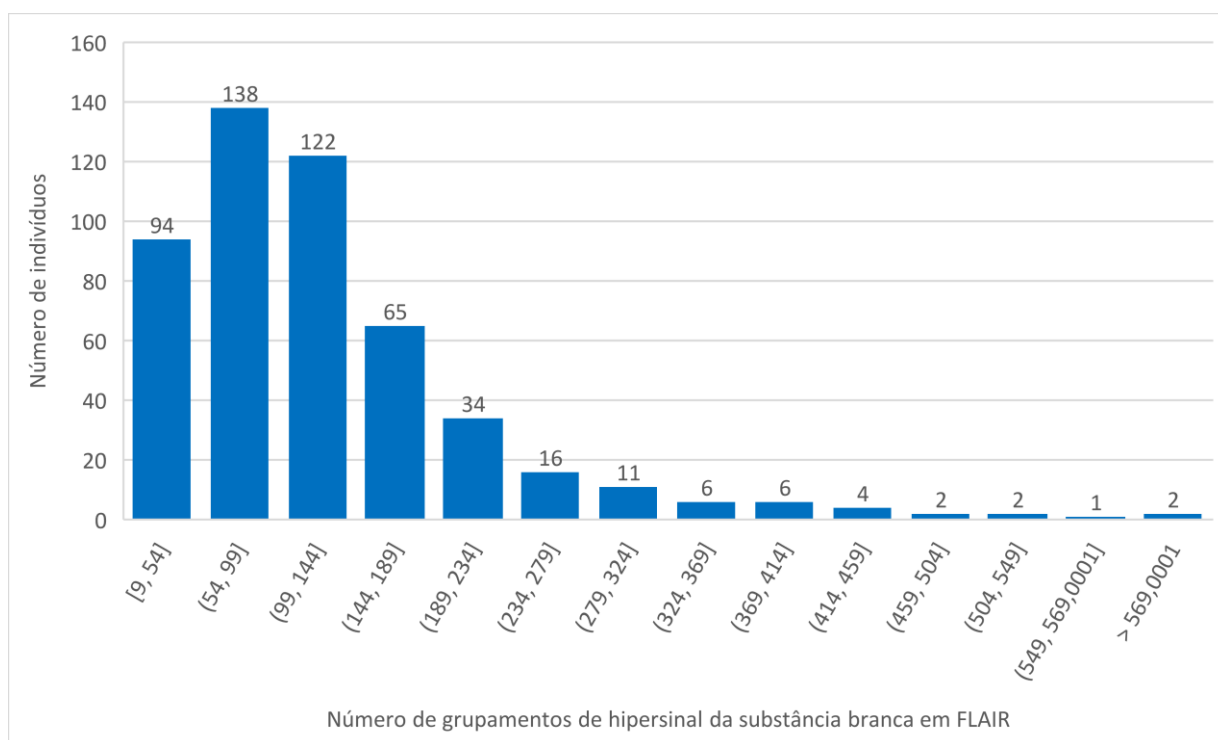


Figura 11. Distribuição do número de indivíduos em relação ao número de grupamentos de hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados)

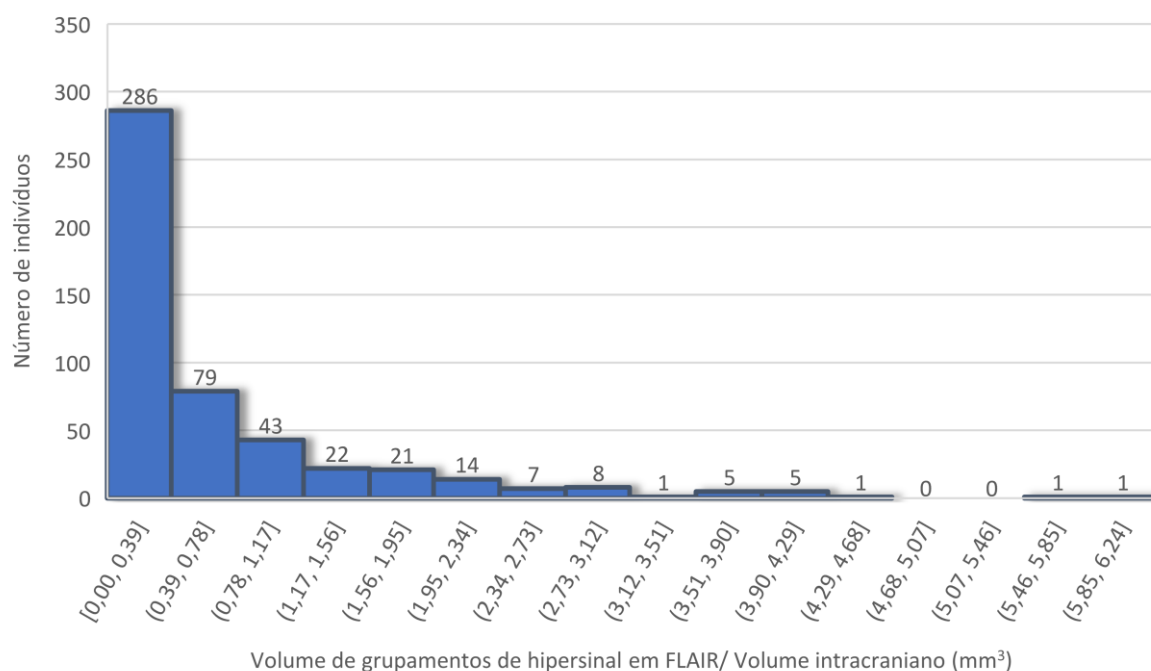


Figura 12. Distribuição do volume de grupamentos de hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) por número de indivíduos

A média do número total de agrupamento de lesões na substância branca em FLAIR nos indivíduos do sexo masculino foi maior que o feminino (respectivamente: $139,9 \pm 78,0$ e mediana 123 e $100,1 \pm 56,0$ e mediana de 91 ; $p < 0,001$, Mann-Whitney). Da mesma maneira, o volume total de lesões na substância branca em FLAIR nos indivíduos do sexo masculino foi maior que o feminino (respectivamente: $26,8 \pm 26,6 \text{ mm}^3$, com mediana de 16,0, e $16,3 \pm 16,4 \text{ mm}^3$ com mediana de $11,1 \text{ mm}^3$; $p < 0,001$, Mann-Whitney) – figuras 13 e 14.

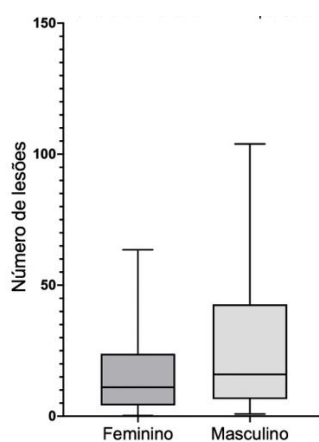


Figura 13. Número de grupamentos de hiperintensidades de sinal de substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) em relação ao sexo

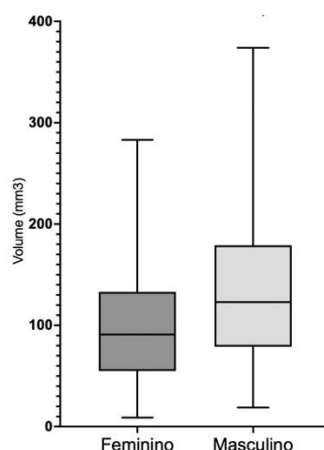


Figura 14. Volume total dos grupamentos de hiperintensidades de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) entre os sexos

3.3.3 Métricas da sequência de difusão

A média dos valores de anisotropia fracionada global para os participantes do estudo foi de $0,42 \pm 0,021$, com mediana de 0,3, e o histograma com a distribuição de valores de anisotropia fracionada por número de indivíduos pode ser observada na figura 15.

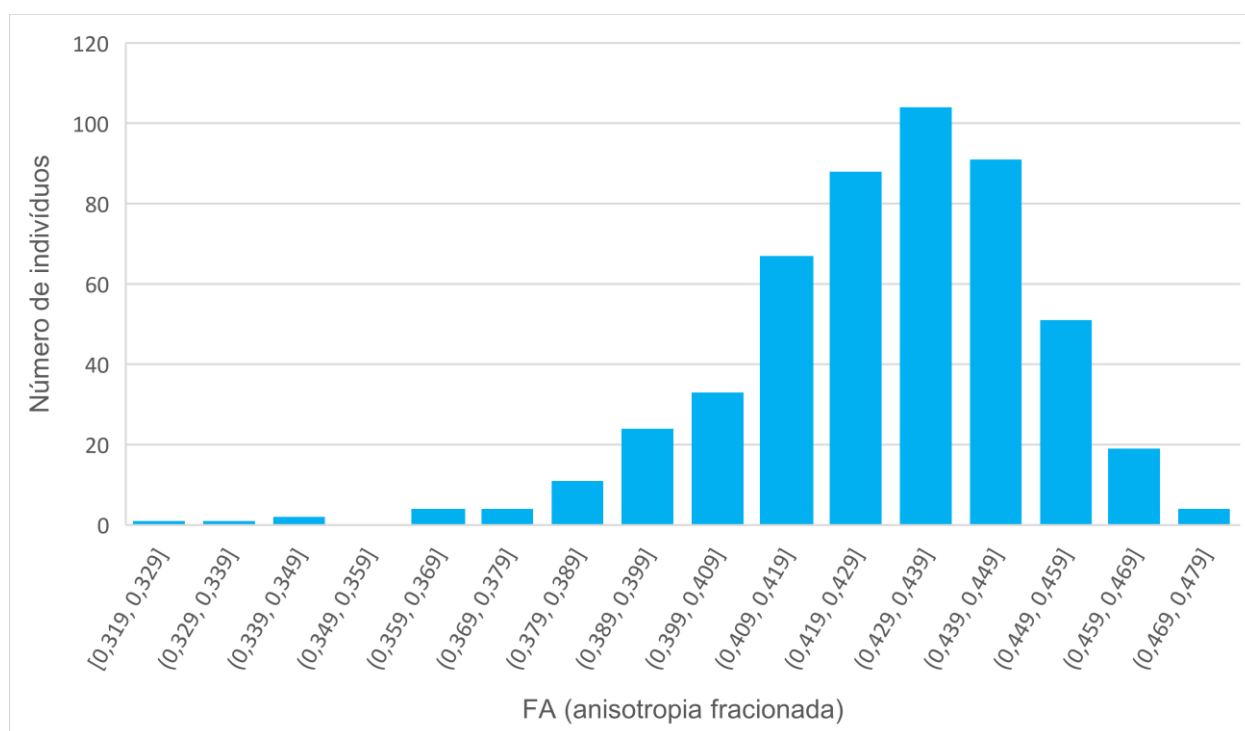


Figura 15. Distribuição do número de indivíduos em relação ao valor de anisotropia fracionada

A média global dos valores de MD entre todos os participantes foi de $0,916 \pm 0,068$, com mediana de 0,907. Na figura 16 podemos observar o histograma com padrão de distribuição dos valores de MD por número de indivíduos.

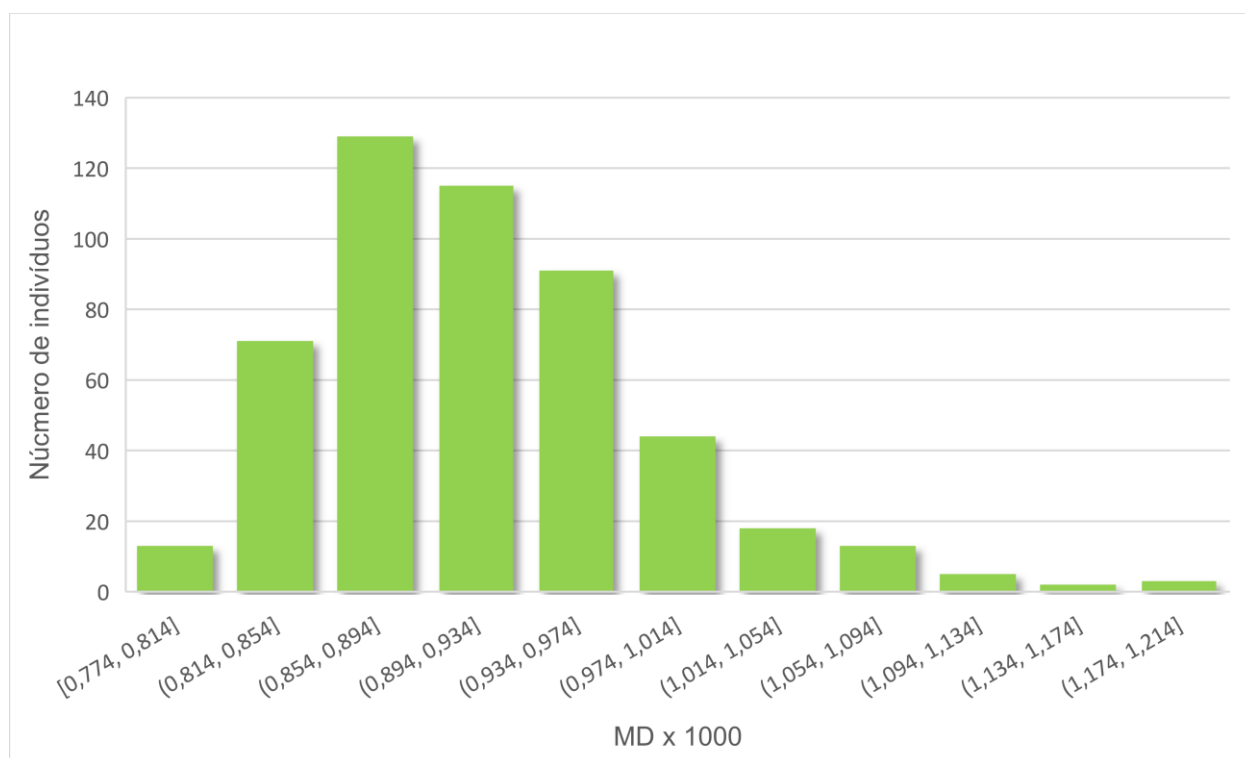


Figura 16. Distribuição do número de indivíduos em relação ao valor de difusividade média

A média do valor global de PSMD entre todos os participantes do estudo foi de $0,35 \pm 0,068$, com mediana de 0,3. A distribuição desses valores por número de indivíduos pode ser observada na figura 17.

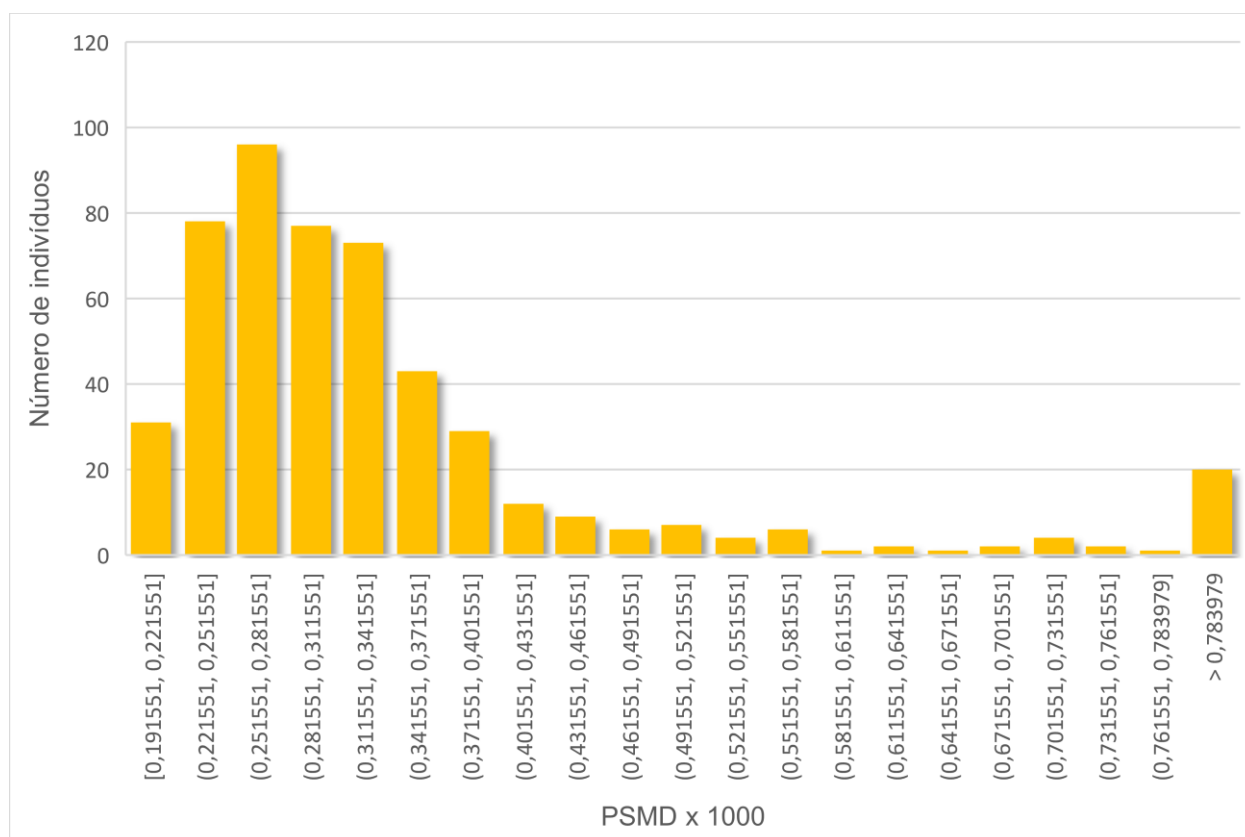


Figura 17. Distribuição do número de indivíduos em relação ao valor de largura do pico de difusividade média

Realizamos também análise comparativa das métricas de difusão (FA, MD e PSMD) para os desfechos de pontuação no MMSE menor ou igual à 17 (MMSE17) e pontuação no MMSE maior ou igual a 23 (MMSE23), com as curvas ROC, figuras 18 e 19, e tabelas com os intervalos de confiança e áreas abaixo da curva (Tabelas 1 e 2).

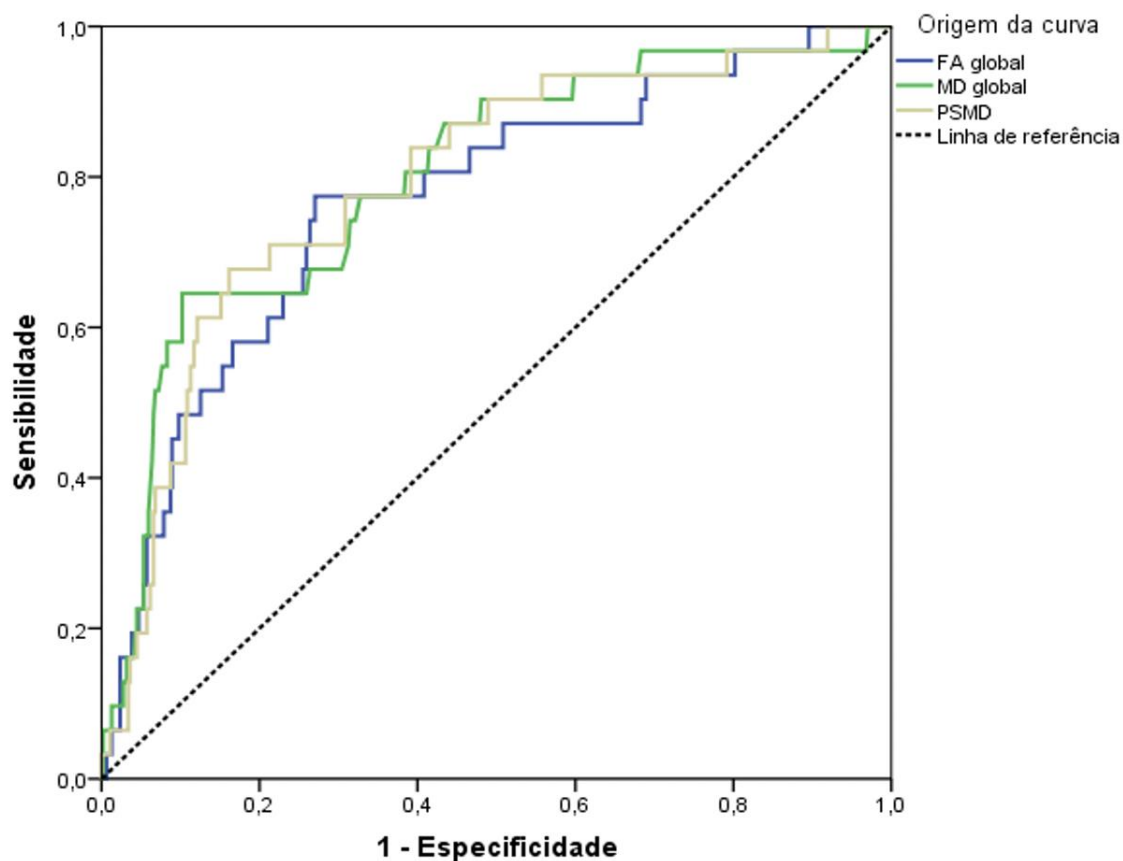


Figura 18. Curva ROC para o desfecho de pontuação do mini exame do estado mental menor ou igual à 17

Tabela 1. Área sob a curva da curva ROC e intervalo de confiança para desfecho da pontuação no mini exame do estado mental maior ou igual à 17 dos valores globais de anisotropia fracionada, largura do pico de difusividade média e largura do pico de difusividade média

MMSE17 Variável(eis) de resultado de teste	Área	Intervalo de confiança 95% assintomático	
		Limite inferior	Limite superior
FA global	0,769	0,68	0,857
MD global	0,799	0,715	0,883
PSMD	0,793	0,71	0,875

MMSE: mini exame do estado mental (*mini-mental state examination*); FA: anisotropia fracionada (*fractional anisotropy*); MD: difusividade média (*Mean diffusivity*); PSMD: largura do pico de difusividade média (*peak width of skeletonized mean diffusivity*).

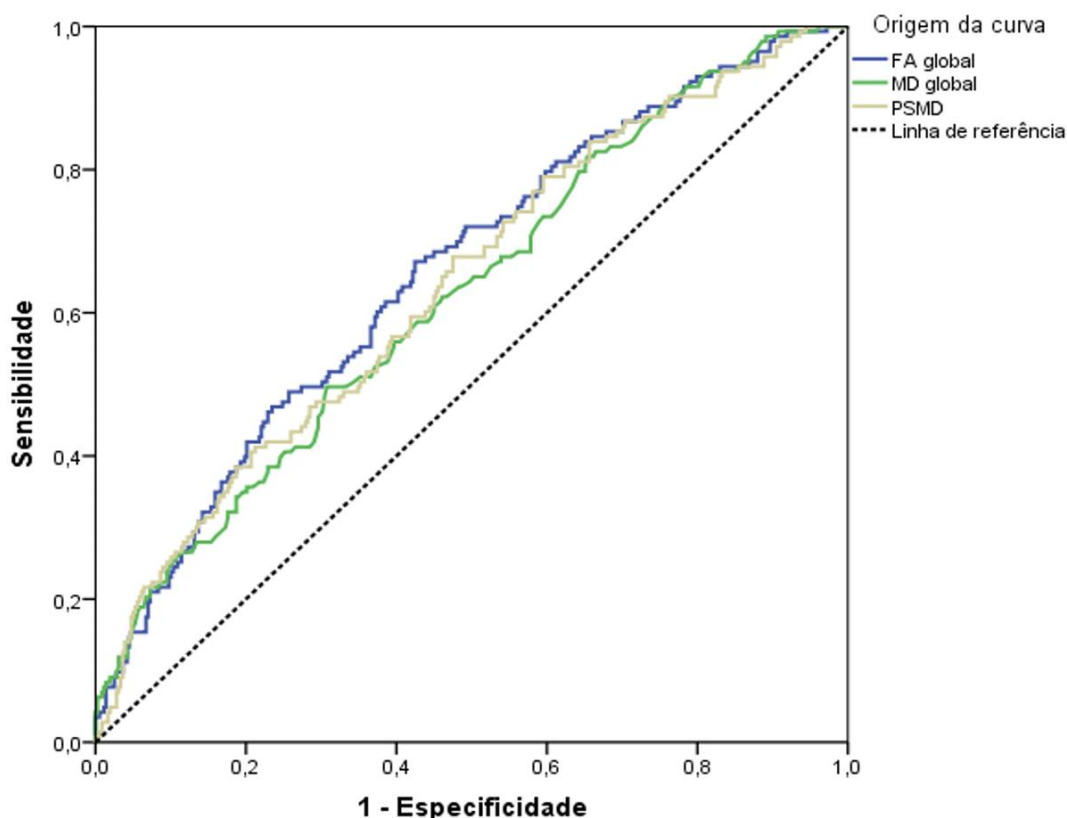


Figura 19. Curva ROC para o desfecho de pontuação do mini exame do estado mental menor ou igual à 23

Tabela 2. Área sob a curva da curva ROC e intervalo de confiança para desfecho da pontuação no mini exame do estado mental maior ou igual à 23 dos valores globais de anisotropia fracionada, largura do pico de difusividade média e largura do pico de difusividade média

MMSE23 Variável(eis) de resultado de teste	Área	Intervalo de confiança 95% assintomático	
		Limite inferior	Limite superior
FA global	0,656	0,604	0,709
MD global	0,625	0,572	0,679
PSMD	0,637	0,584	0,691

MMSE: mini exame do estado mental (*mini-mental state examination*); FA: anisotropia fracionada (*fractional anisotropy*); MD: difusividade média (*Mean diffusivity*); PSMD: largura do pico de difusividade média (*peak width of skeletonized mean diffusivity*).

3.3.4 Comparação descritiva das métricas de difusão nas amostras dos estudos OCTAGENE e UK Biobank

Em análise descritiva, comparamos as medidas de FA e MD com as mesmas medidas em áreas homólogas obtidas na amostra de 40.521 participantes do UK Biobank e de 504 indivíduos do estudo OCTAGENE, cujas diferenças de idade podem ser observadas na figura 20.

A comparação foi realizada descritivamente após normalização espacial dos dados e registro no atlas de tractografia de substância branca da universidade de *Johns Hopkins* (*JHU White-matter tractography atlas*).

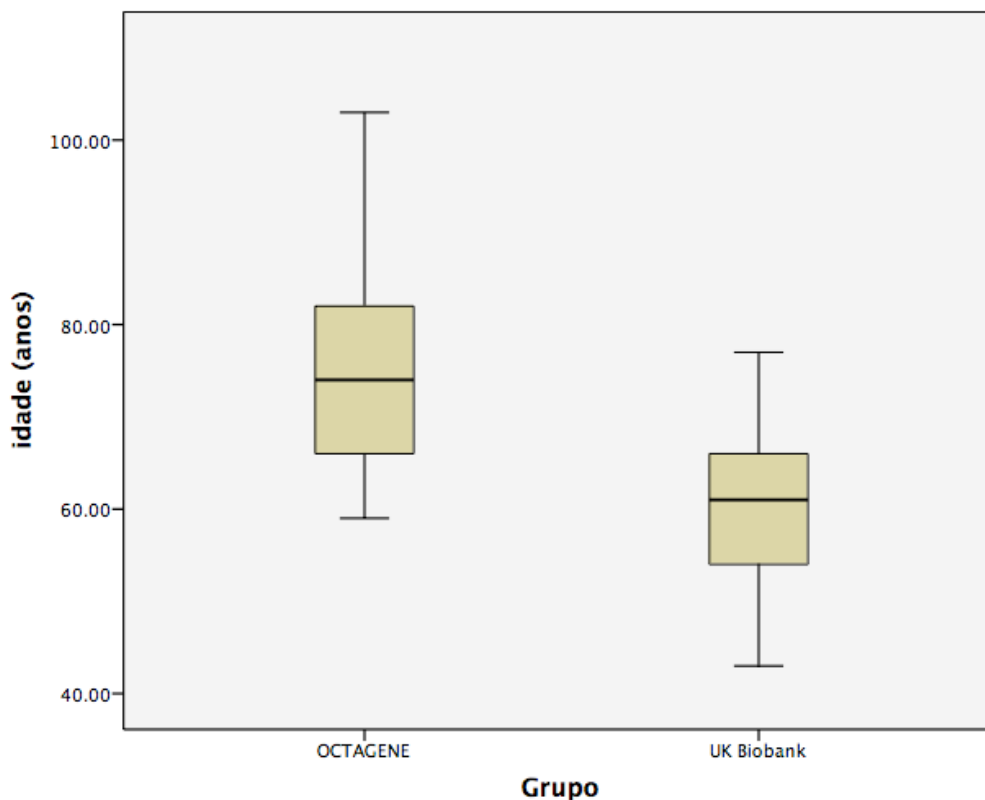


Figura 20. *Boxplot* de distribuição de idades de indivíduos nos grupos de estudo OCTAGENE e UK Biobank

Avaliamos os valores de anisotropia fracionada em regiões de interesse representando os principais feixes da substância branca identificados por tractografia.

Os valores médios de FA no estudo OCTAGENE e no UK Biobank podem ser observados na tabela 3. A variação entre as duas medidas foi calculada pela diferença proporcional pela fórmula: $[\text{OCT}-\text{UK}/(\text{OCT}+\text{UK})/2] \times 100$ que teve média de $0,00 \pm 0,11$, o valor máximo da diferença foi de (-29,46%) no giro do cíngulo esquerdo e o menor valor entre as duas populações foi de (-0,01%) no hipocampo direito.

Tabela 3. Valores de anisotropia fracionada em tratos de substância branca distribuídos por regiões de interesse nos estudos OCTAGENE e UK Biobank

FA	OCTAGENE	UK Biobank	Variação (%)
Joelho do corpo caloso	0,731	0,721	1,42
Tronco do corpo caloso	0,725	0,713	1,72
Esplênio do corpo caloso	0,823	0,788	4,34
Coluna e corpo do fórnix	0,547	0,430	23,99
Trato corticoespinal direito	0,570	0,518	9,64
Trato corticoespinal esquerdo	0,592	0,538	9,59
Pedúnculo cerebelar superior direito	0,738	0,698	5,61
Pedúnculo cerebelar superior esquerdo	0,746	0,708	5,23
Pedúnculo cerebral direito	0,708	0,708	0,07
Pedúnculo cerebral esquerdo	0,717	0,712	0,67
Ramo anterior da cápsula interna direita	0,610	0,600	1,63
Ramo anterior da cápsula interna esquerda	0,600	0,590	1,62
Ramo posterior da cápsula interna direito	0,690	0,681	1,31
Ramo posterior da cápsula interna esquerda	0,715	0,688	3,90
Parte retrolenticular da cápsula interna direita	0,619	0,594	4,05
Parte retrolenticular da cápsula interna esquerda	0,649	0,614	5,53
Coroa radiada anterior direita	0,439	0,460	-4,63
Coroa radiada anterior esquerda	0,439	0,452	-2,94
Coroa radiada superior direita	0,497	0,483	2,93
Coroa radiada superior esquerda	0,510	0,490	4,00
Coroa radiada posterior direita	0,512	0,490	4,39
Coroa radiada posterior esquerda	0,516	0,479	7,44
Radiação talâmica post/ radiação óptica direita	0,626	0,593	5,44
Radiação talâmica post/ radiação óptica esquerda	0,622	0,602	3,23
Estrato sagital direito	0,583	0,560	4,07
Estrato sagital esquerdo	0,584	0,566	3,19
Cápsula externa direita	0,437	0,457	-4,66
Capsula externa esquerda	0,456	0,466	-2,26
Giro do cíngulo direito	0,459	0,580	-23,23
Giro do cíngulo esquerdo	0,462	0,622	-29,46
Hipocampo direito	0,459	0,459	-0,01
Hipocampo esquerdo	0,587	0,462	23,84
Fórnix e crista terminal direita	0,547	0,522	4,74
Fórnix e crista terminal esquerda	0,583	0,523	10,73
Fascículo longitudinal superior direito	0,442	0,520	-16,40
Fascículo longitudinal superior esquerdo	0,471	0,528	-11,49
Fascículo uncinado direito	0,424	0,525	-21,24
Fascículo uncinado esquerdo	0,411	0,511	-21,66

Formatação condicional considerando tons mais escuros para valores maiores, e mais claros para os valores menores. FA: anisotropia fracionada (*fractional anisotropy*); OCTAGENE: estudo de correlação de ressonância magnética com variantes genéticas em octagenários saudáveis.

Os valores médios de MD em cada região de interesse no estudo OCTAGENE e UK Biobank estão apresentados na tabela 4. A variação entre as duas medidas foi calculada pela diferença proporcional pela mesma fórmula utilizada para o

cálculo da diferença de FA. A média da diferença de MD entre as amostras foi de $0,02 \pm 0,08$, com valor máximo da diferença de (24,16%) na coluna e corpo do fórnix e o menor valor foi de (-0,75%) na radiação talâmica/óptica posterior direita.

Tabela 4. Valores de difusividade média em tratos de substância branca distribuídos por regiões de interesse nos estudos OCTAGENE e UK Biobank

MD	OCTAGNE	UK Biobank	Variação (%)
Joelho do corpo caloso	0,813	0,775	4,75
Tronco do corpo caloso	0,838	0,796	5,17
Esplênio do corpo caloso	0,725	0,739	-1,94
Coluna e corpo do fórnix	0,757	0,594	24,16
Trato corticoespinhal direito	0,736	0,791	-7,25
Trato corticoespinhal esquerdo	0,716	0,789	-9,66
Pedúnculo cerebelar superior direito	0,703	0,802	-13,14
Pedúnculo cerebelar superior esquerdo	0,710	0,794	-11,08
Pedúnculo cerebral direito	0,690	0,722	-4,49
Pedúnculo cerebral esquerdo	0,659	0,714	-7,99
Ramo anterior da cápsula interna direita	0,809	0,726	10,75
Ramo anterior da cápsula interna esquerda	0,809	0,721	11,43
Ramo posterior da cápsula interna direito	0,709	0,714	-0,64
Ramo posterior da cápsula interna esquerda	0,659	0,701	-6,06
Parte retrolenticular da cápsula interna direita	0,787	0,775	1,57
Parte retrolenticular da cápsula interna esquerda	0,739	0,766	-3,57
Coroa radiada anterior direita	0,809	0,770	4,99
Coroa radiada anterior esquerda	0,837	0,776	7,59
Coroa radiada superior direita	0,763	0,734	3,93
Coroa radiada superior esquerda	0,750	0,736	1,95
Coroa radiada posterior direita	0,876	0,831	5,36
Coroa radiada posterior esquerda	0,846	0,812	4,13
Radiação talâmica post/ radiação óptica direita	0,835	0,841	-0,75
Radiação tlâmica post/ radiação óptica esquerda	0,848	0,841	0,84
Estrato sagital direito	0,833	0,817	2,03
Estrato sagital esquerdo	0,819	0,797	2,82
Cápsula externa direita	0,803	0,769	4,33
Capsula externa esquerda	0,784	0,756	3,65
Giro do cíngulo direito	0,833	0,761	8,98
Giro do cíngulo esquerdo	0,836	0,762	9,35
Hipocampo direito	0,852	0,761	11,29
Hipocampo esquerdo	0,687	0,757	-9,72
Fórnix e crista terminal direita	0,835	0,862	-3,21
Fórnix e crista terminal esquerda	0,757	0,838	-10,14
Fascículo longitudinal superior direito	0,783	0,744	5,18
Fascículo longitudinal superior esquerdo	0,748	0,725	3,10
Fascículo uncinado direito	0,874	0,750	15,28
Fascículo uncinado esquerdo	0,889	0,732	19,42

Formatação condicional considerando tons mais escuros para valores maiores e mais claros para os valores menores. OCTAGENE: estudo de correlação de ressonância magnética com variantes genéticas em octagenários saudáveis; MD: difusividade média (*mean diffusivity*).

Realizamos também a comparação descritiva da distribuição dos valores de FA em comparação dos dados do estudo OCTAGENE e UK Biobank está representada na figura 21.

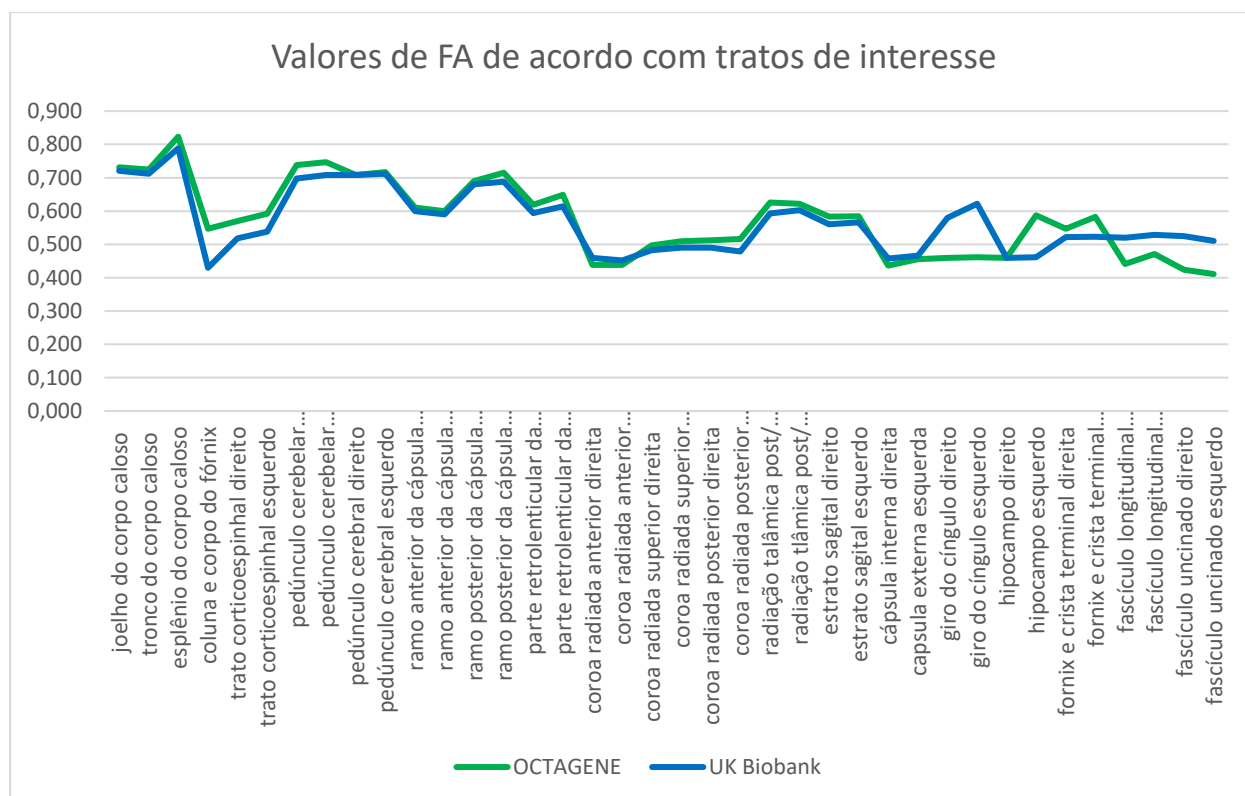


Figura 21. Distribuição dos valores de anisotropia fracionada por diferentes tratos de substância branca nos estudos OCTAGENE e UK Biobank

A distribuição dos valores médios de MD em cada região de interesse representando os principais tratos de substância branca nos estudos UK Biobank e OCTAGENE podem ser observados na figura 22.

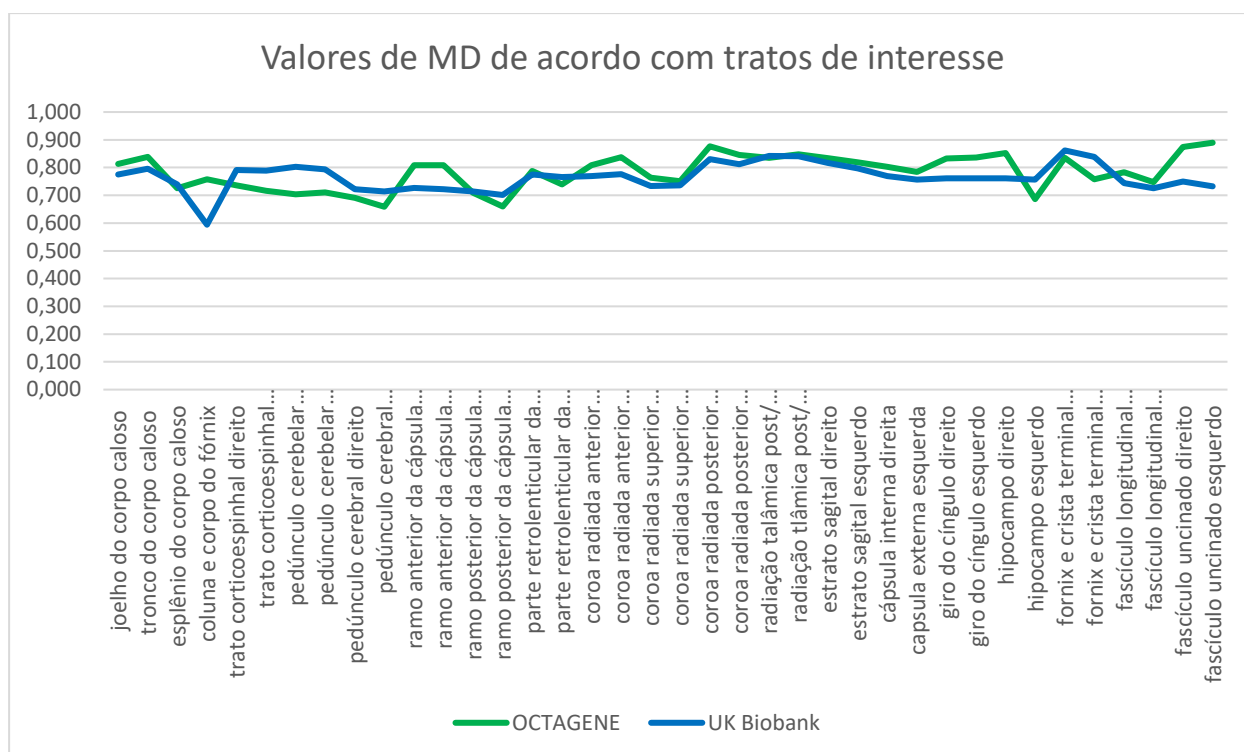


Figura 22. Distribuição dos valores difusividade média por diferentes tratos de substância branca nos estudos OCTAGENE e UK Biobank

A seguir, os dados de indivíduos do UK Biobank foram subamostrados para avaliar possíveis variações relacionadas à diferença de grupo etário. A amostra original incluía indivíduos com idade mínima de 45 anos e máxima de 75 anos. Para ajuste das amostras utilizamos como corte a idade mínima de 60 anos (população idosa), e a idade máxima igual a do estudo UK Biobank, 75 anos. Mantivemos a distribuição de sexos. Este procedimento resultou na distribuição ajustada com representação das idades na tabela 5, gráfico *boxplot* na figura 23 e distribuição dos sexos na tabela 6.

Tabela 5. Distribuição de médias de idade após ajuste para idade mínima de 60 anos nos estudos OCTAGENE e UK Biobank

Grupo	N Total	Média idade	N [60-75 anos]	Média amostra total	Valor-p
OCTAGENE	504	74,7	282	67,6	<0,001
UK Biobank	40.521	62,9	21.932	65,7	<0,001
Total	41.025		22.214	63,3	

Teste *t* de Student. OCTAGENE: estudo de correlação de ressonância magnética com variantes genéticas em octagenários saudáveis.

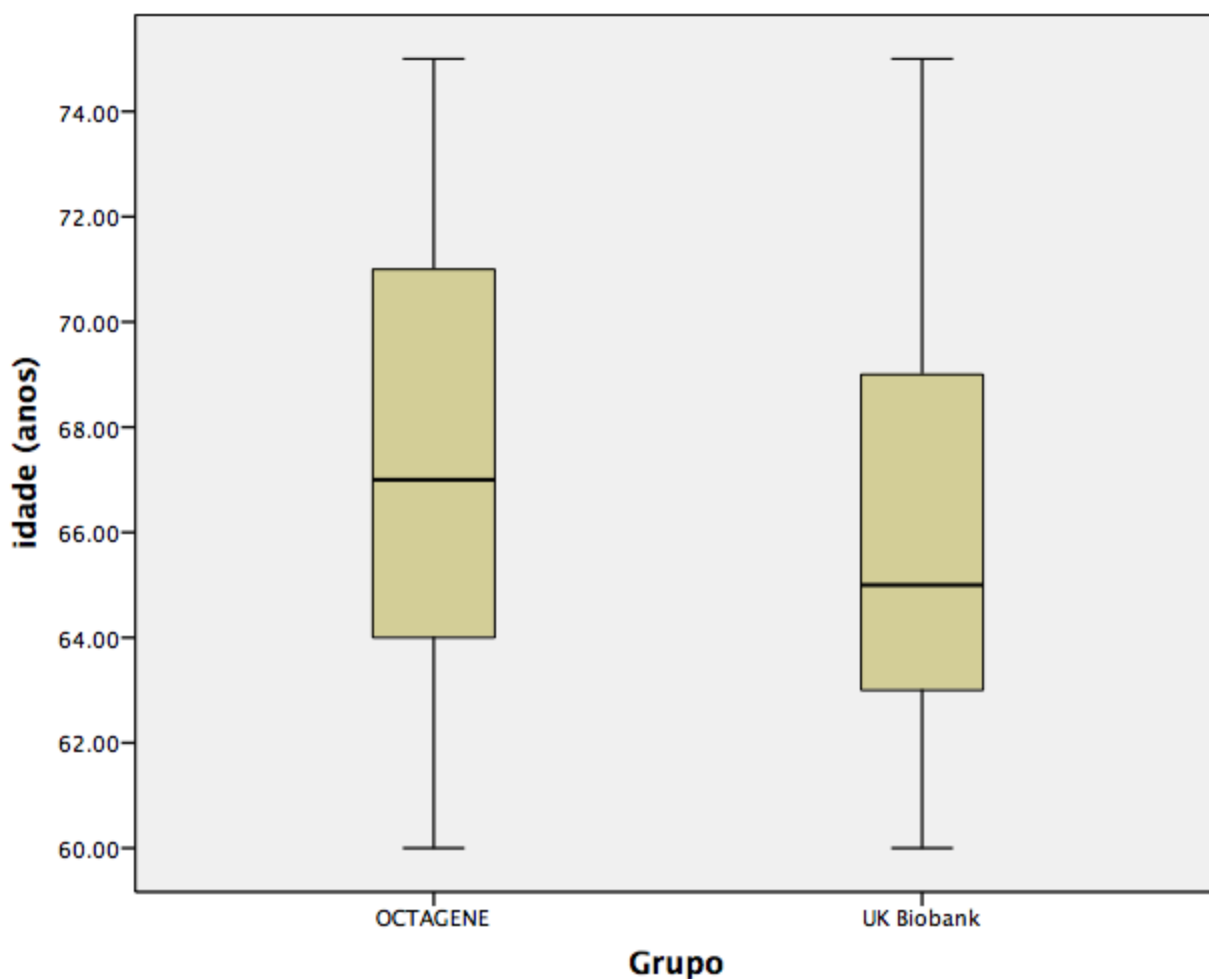


Figura 23. *Boxplot* de distribuição de idades de indivíduos nos grupos de estudo OCTAGENE e UK Biobank após o ajuste o grupo etário de 60 a 75 anos

Tabela 6. Distribuição de sexos feminino e masculino após ajuste das idades nos estudos OCTAGENE e UK Biobank

		Grupo				Total		Valor-p
		OCTAGENE		UK Biobank				
Sexo	Feminino	190	67,4%	10.845	49,4	11.035	49,7%	<0,001
	Masculino	92	32,6%	11.087	50,6	11.179	50,3%	<0,001
Total		282	100,0%	21.932	100,0	22.214	100,0%	

Teste *t* de Student. OCTAGENE: estudo de correlação de ressonância magnética com variantes genéticas em octagenários saudáveis.

Após este ajuste, as tabelas de valores de FA (Tabela 7) e MD (Tabela 8) na subpopulação mostrou variação semelhante dos valores nas regiões de interesse. A variação entre as duas medidas foi calculada como na análise anterior e teve média de $-3,06 \pm 11,10$, o valor máximo da diferença foi de (33,1%) na coluna e corpo do fórnix e o menor valor da diferença entre as duas populações (0,42%) foi na coroa radiada anterior direita. Já a variação entre as duas medidas de MD teve média de $-0,58 \pm 6,65$,

o valor máximo da diferença foi de (15,17%) no fascículo uncinado direito e não houve variação identificável na parte retrolenticular da capsula interna direita entre as amostras.

Tabela 7. Valores de anisotropia fracionada em tratos de substância branca distribuídos por regiões de interesse para a população de 60-75 anos nos estudos OCTAGENE e UK Biobank

FA 60-75	OCTAGENE	UK Biobank	Variação
Joelho do corpo caloso	0,750	0,713	4,96
Tronco do corpo caloso	0,740	0,707	4,54
Esplênio do corpo caloso	0,828	0,787	5,11
Coluna e corpo do fórnix	0,562	0,402	33,18
Trato corticoespinal direito	0,573	0,515	10,62
Trato corticoespinal esquerdo	0,594	0,535	10,56
Pedúnculo cerebelar superior direito	0,734	0,698	4,97
Pedúnculo cerebelar superior esquerdo	0,746	0,709	5,14
Pedúnculo cerebral direito	0,711	0,704	0,96
Pedúnculo cerebral esquerdo	0,719	0,708	1,54
Ramo anterior da cápsula interna direita	0,618	0,597	3,49
Ramo anterior da cápsula interna esquerda	0,609	0,587	3,61
Ramo posterior da cápsula interna direito	0,689	0,680	1,41
Ramo posterior da cápsula interna esquerda	0,713	0,687	3,69
Parte retrolenticular da cápsula interna direita	0,619	0,593	4,29
Parte retrolenticular da cápsula interna esquerda	0,649	0,612	5,85
Coroa radiada anterior direita	0,454	0,452	0,42
Coroa radiada anterior esquerda	0,454	0,443	2,36
Coroa radiada superior direita	0,501	0,479	4,54
Coroa radiada superior esquerda	0,515	0,500	2,91
Coroa radiada posterior direita	0,644	0,585	9,50
Coroa radiada posterior esquerda	0,639	0,595	7,09
Radiação talâmica post/ radiação óptica direita	0,590	0,556	5,99
Radiação talâmica post/ radiação óptica esquerda	0,591	0,562	5,09
Estrato sagital direito	0,445	0,452	-1,61
Estrato sagital esquerdo	0,465	0,461	0,81
Cápsula externa direita	0,469	0,575	-20,35
Capsula externa esquerda	0,473	0,617	-26,40
Giro do cíngulo direito	0,469	0,457	2,60
Giro do cíngulo esquerdo	0,465	0,457	1,72
Hipocampo direito	0,589	0,459	24,93
Hipocampo esquerdo	0,562	0,511	9,48
Fórnix e crista terminal direita	0,594	0,512	14,76
Fórnix e crista terminal esquerda	0,449	0,517	-13,98
Fascículo longitudinal superior direito	0,479	0,525	-9,13
Fascículo longitudinal superior esquerdo	0,435	0,522	-18,30
Fascículo uncinado direito	0,420	0,508	-18,79
Fascículo uncinado esquerdo	0,775	0,787	-1,61

Formatação condicional considerando tons mais escuros para valores maiores e mais claros para os valores menores. FA: anisotropia fracionada (*fractional anisotropy*); OCTAGENE: estudo de correlação de ressonância magnética com variantes genéticas em octagenários saudáveis.

Tabela 8. Valores de difusividade média em tratos de substância branca distribuídos por regiões de interesse para a população de 60-75 anos nos estudos OCTAGENE e UK Biobank

MD 60-75	OCTAGENE	UK Biobank	Variação
Joelho do corpo caloso	0,811	0,805	0,74
Tronco do corpo caloso	0,709	0,745	-4,95
Esplênio do corpo caloso	0,739	0,745	-0,81
Coluna e corpo do fórnix	0,728	0,789	-8,04
Trato corticoespinal direito	0,710	0,789	-10,54
Trato corticoespinal esquerdo	0,701	0,806	-13,93
Pedúnculo cerebelar superior direito	0,707	0,797	-11,97
Pedúnculo cerebelar superior esquerdo	0,690	0,723	-4,67
Pedúnculo cerebral direito	0,662	0,715	-7,70
Pedúnculo cerebral esquerdo	0,780	0,736	5,80
Ramo anterior da cápsula interna direita	0,780	0,731	6,49
Ramo anterior da cápsula interna esquerda	0,704	0,718	-1,97
Ramo posterior da cápsula interna direito	0,659	0,704	-6,60
Ramo posterior da cápsula interna esquerda	0,776	0,780	-0,51
Parte retrolenticular da cápsula interna direita	0,734	0,771	-4,92
Parte retrolenticular da cápsula interna esquerda	0,780	0,780	0,00
Coroa radiada anterior direita	0,807	0,788	2,38
Coroa radiada anterior esquerda	0,743	0,742	0,13
Coroa radiada superior direita	0,730	0,745	-2,03
Coroa radiada superior esquerda	0,843	0,843	0,00
Coroa radiada posterior direita	0,816	0,823	-0,85
Coroa radiada posterior esquerda	0,818	0,850	-3,84
Radiação talâmica post/ radiação óptica direita	0,829	0,851	-2,62
Radiação talâmica post/ radiação óptica esquerda	0,821	0,822	-0,12
Estrato sagital direito	0,807	0,802	0,62
Estrato sagital esquerdo	0,781	0,778	0,38
Cápsula externa direita	0,760	0,765	-0,66
Capsula externa esquerda	0,811	0,765	5,84
Giro do cíngulo direito	0,827	0,762	8,18
Giro do cíngulo esquerdo	0,835	0,785	6,17
Hipocampo direito	0,684	0,759	-10,40
Hipocampo esquerdo	0,812	0,877	-7,70
Fórnix e crista terminal direita	0,739	0,850	-13,97
Fórnix e crista terminal esquerda	0,768	0,750	2,37
Fascículo longitudinal superior direito	0,735	0,731	0,55
Fascículo longitudinal superior esquerdo	0,844	0,756	11,00
Fascículo uncinado direito	0,858	0,737	15,17
Fascículo uncinado esquerdo	0,515	0,486	5,79

Formatação condicional considerando tons mais escuros para valores maiores e mais claros para os valores menores em verde. OCTAGENE: estudo de correlação de ressonância magnética com variantes genéticas em octagenários saudáveis; MD: difusividade média (*mean diffusivity*).

Após este ajuste a comparação descritiva das duas amostras, observada nas figuras seguintes mostra semelhança entre as duas amostras (Figuras 24 e 25).

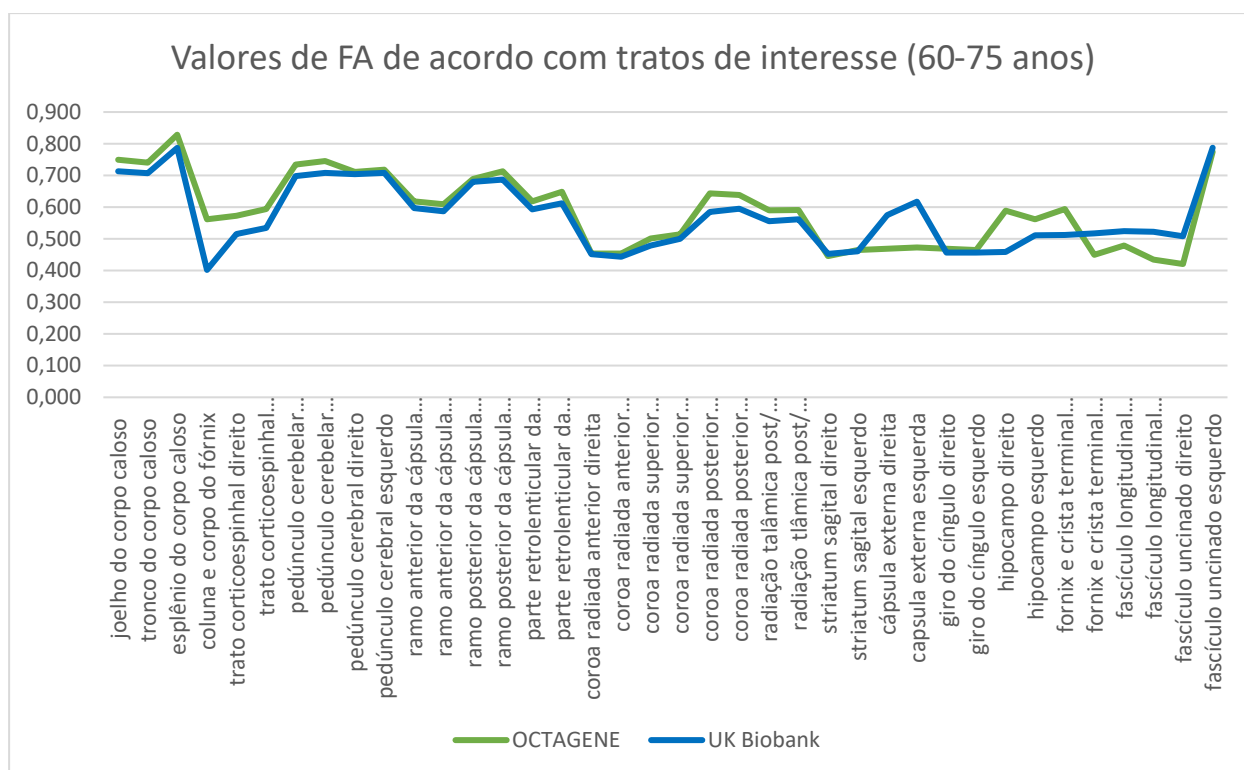


Figura 24. Distribuição dos valores anisotropia fracionada médios por diferentes tratos de substância branca nos estudos OCTAGENE e UK Biobank, para indivíduos com idade de 60 a 75 anos

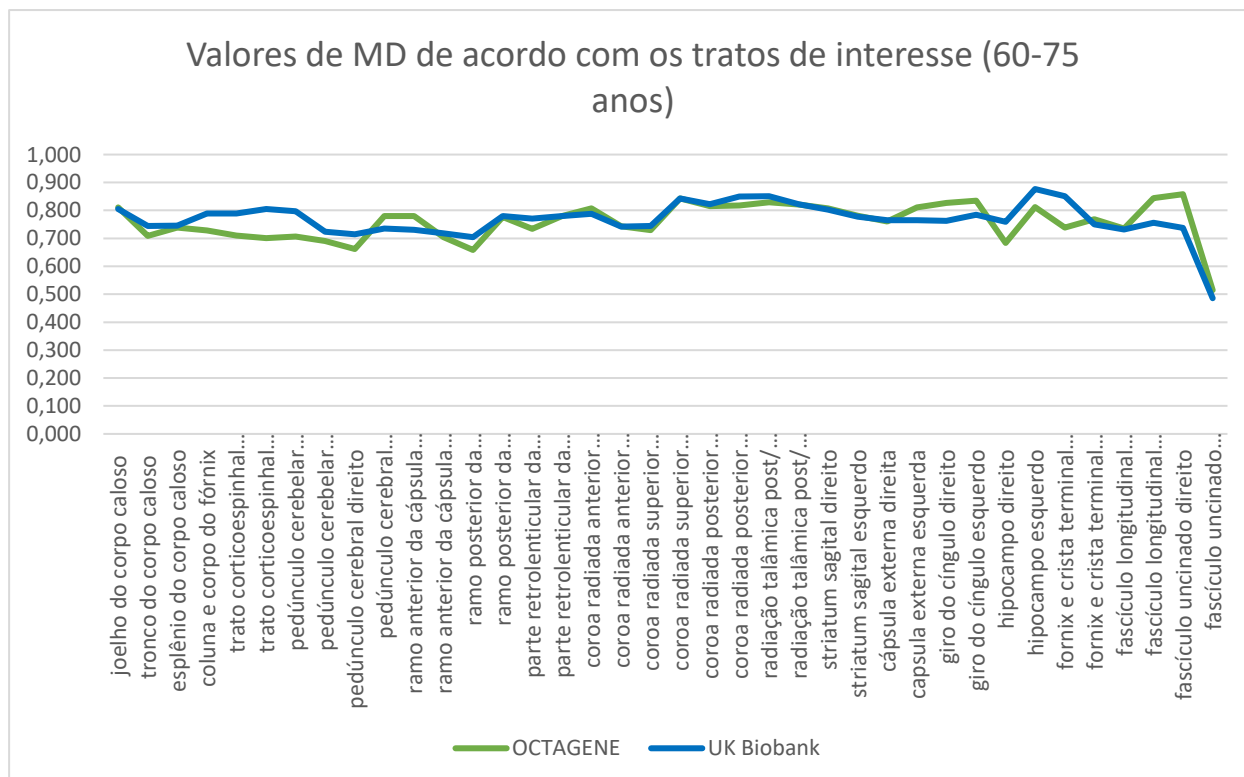


Figura 25. Distribuição dos valores difusividade média por diferentes tratos de substância branca nos estudos OCTAGENE e UK Biobank, para indivíduos com idade de 60 a 75 anos

3.4 Análise de associações

3.4.1 Correlação entre volume encefálico, lesões na substância branca e medidas de tensores de difusão na substância branca com a idade

O volume encefálico apresentou correlação negativa com a idade (coeficientes Spearman's ρ -0,316, $p < 0,001$), correlação de pode ser vista na figura 26.

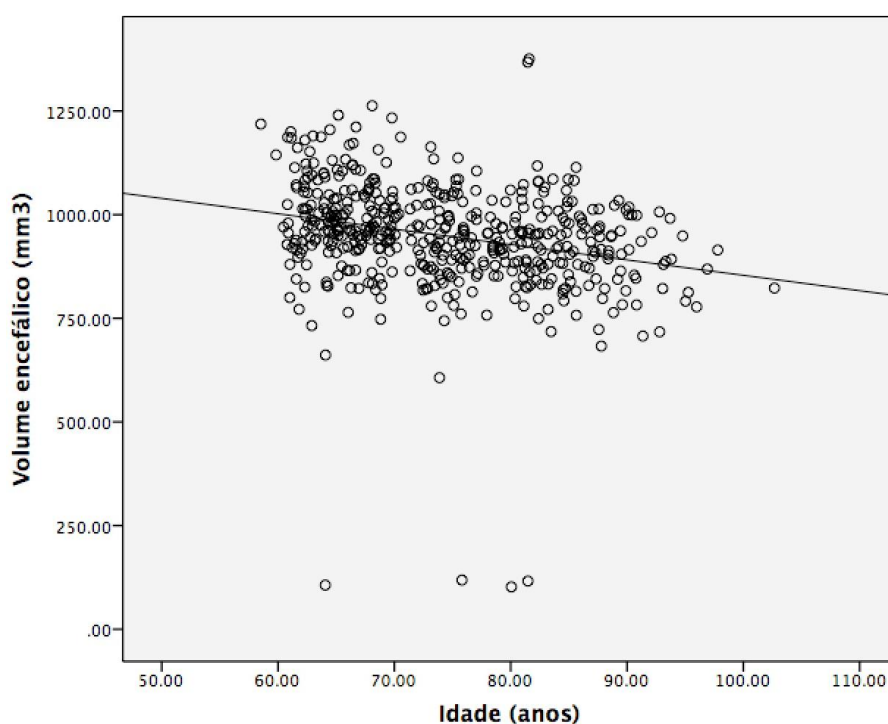


Figura 26. Relação entre idades (anos) e volumes encefálicos totais

Nota-se correlação positiva da idade e do número de grupamentos de alteração de sinal em FLAIR (coeficiente Spearman's ρ 0,586; $p < 0,001$), o que podemos observam na figura 27, e o volume total das áreas de alteração de sinal em FLAIR (coeficiente de Spearman's ρ 0,598; $p < 0,001$), conforme pode ser visto na figura 28.

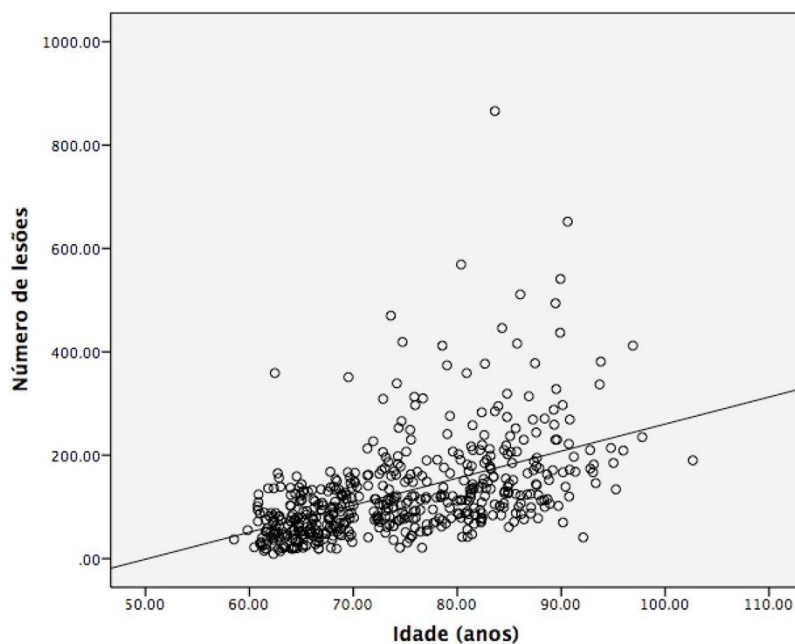


Figura 27. Relação entre idade e número de grupamentos hipersinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados)

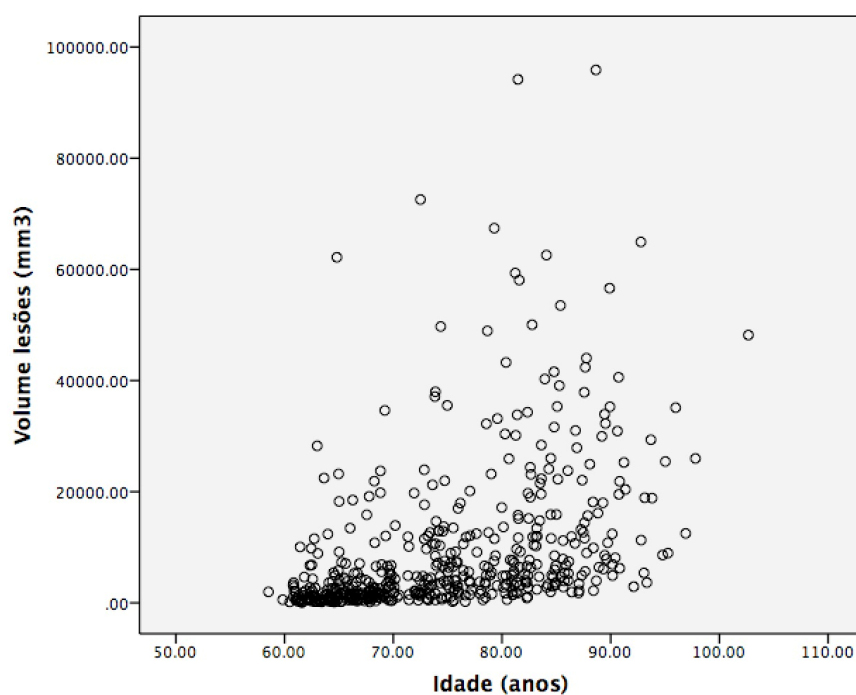


Figura 28. Relação entre idades e volume de hipersinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados)

A medida de anisotropia fracionada (FA) global apresentou correlação negativa com a idade (coeficiente Spearman's ρ : -0,489; $p < 0,001$), conforme visto na figura 29.

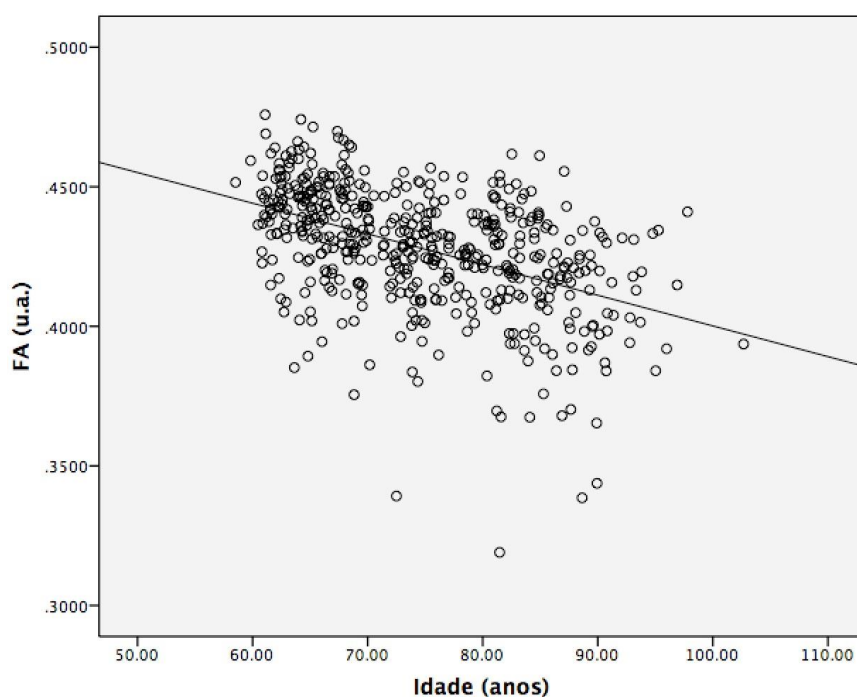


Figura 29. Relação entre idades (anos) e valores globais de anisotropia fracionada (u.a)

A difusividade média (MD) global teve correlação positiva com a idade (coeficiente de Spearman's ρ : 0.754; $p < 0,001$), dados que podem ser analisados na figura 30.

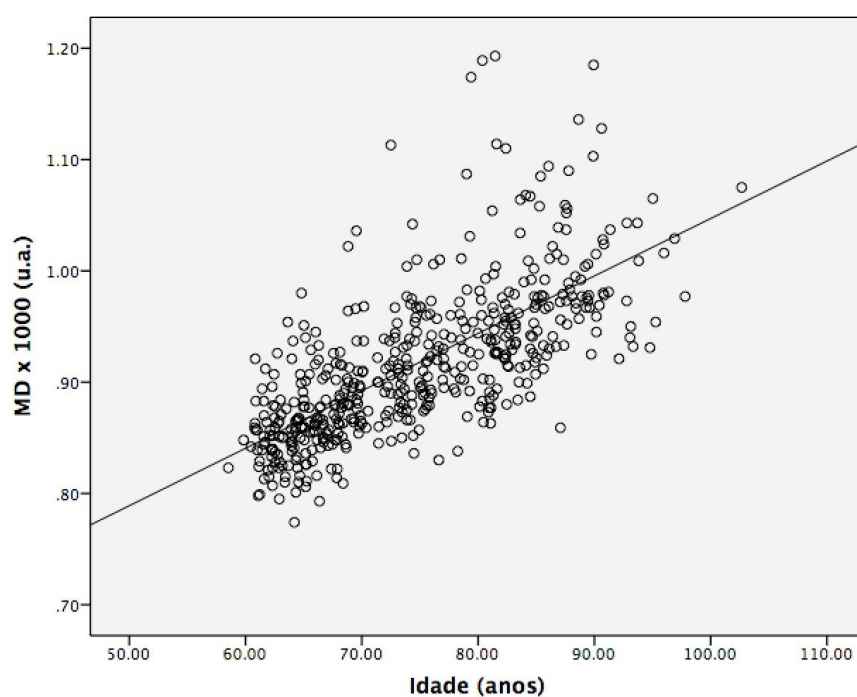


Figura 30. Relação entre idades (anos) e valores globais de difusividade média (u.a)

Os valores de *peak width of skeletonized mean diffusivity* (PSMD) largura do pico do MD esqueletizado apresentaram correlação positiva com a idade (Spearman's ρ : 0,489; $p < 0,001$), apresentado na figura 31 abaixo.

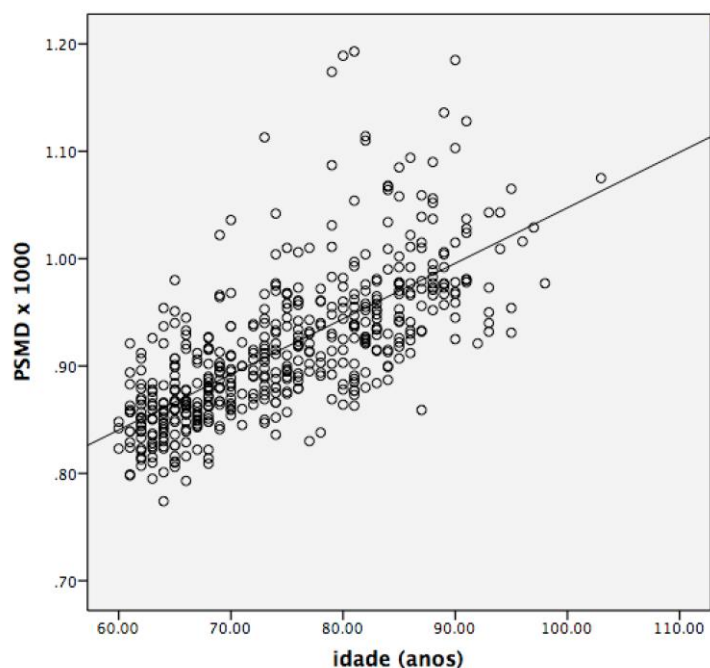


Figura 31. Relação entre idades (anos) e valores globais de largura do pico de difusividade média (u.a)

Também observamos correlação positiva entre a idade e o número de lesões de substância branca profunda (Spearman's ρ : 0,317; $p < 0,001$) e periventricular (Spearman's ρ : 0,339; $p < 0,001$) pela escala de Fazekas, apresentados respectivamente nas figuras 32 e 33.

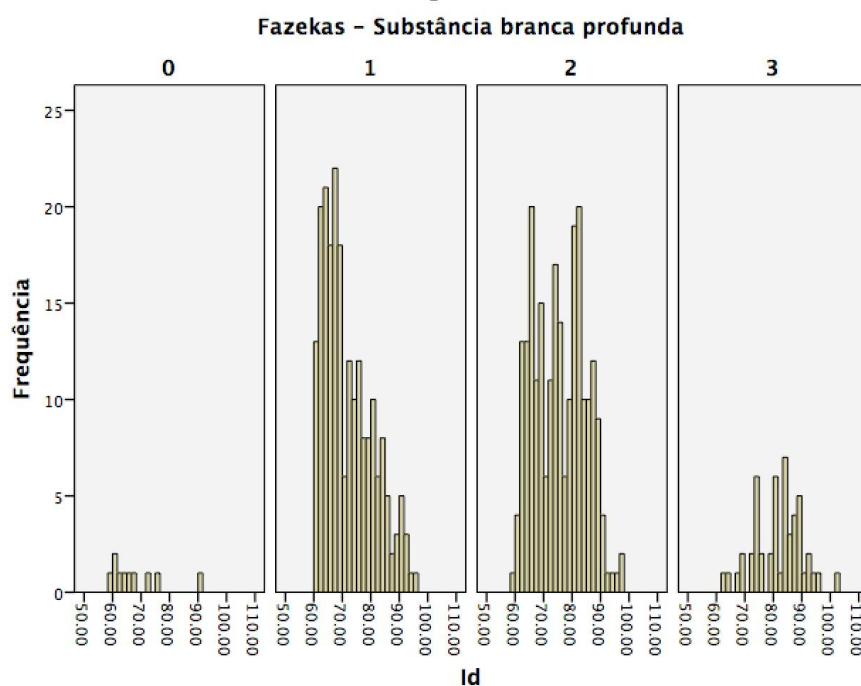


Figura 32. Relação entre idades (anos) e a pontuação na classificação Fazekas de lesões de substância branca profunda

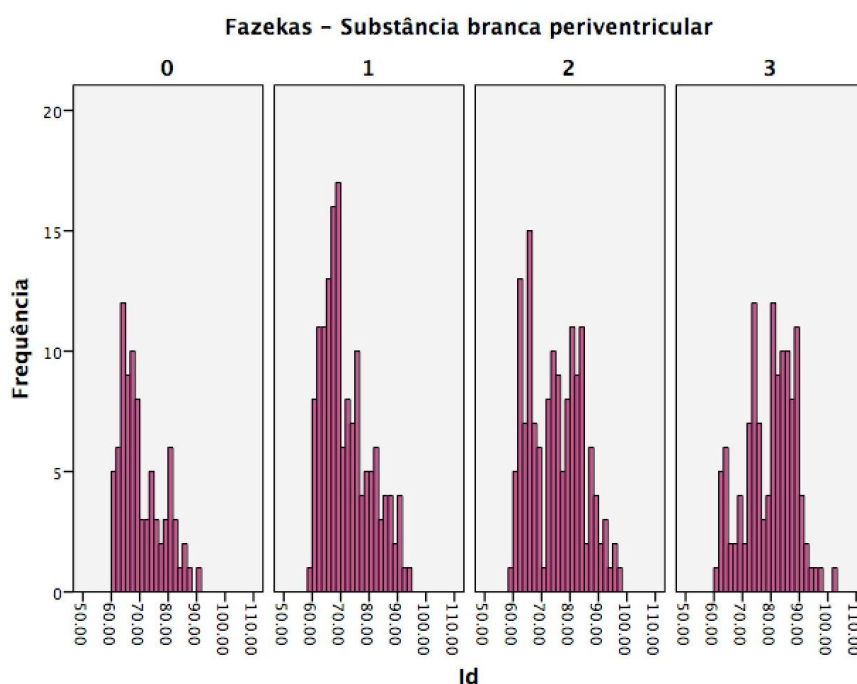


Figura 33. Relação entre idades (anos) e a pontuação na classificação Fazekas de lesões de substância branca periventricular

O volume encefálico apresentou correlação negativa com as alterações de substância branca. Quanto maior o volume encefálico, menor o número de grupamentos de hipersinal em FLAIR (coeficientes Spearman's ρ -0,170; $p < 0,001$)

(Figura 34) e menor o volume total das áreas de alteração de sinal em FLAIR em mm³ (coeficiente de Spearman's ρ : -0,204; $p < 0,001$), representado na figura 35.

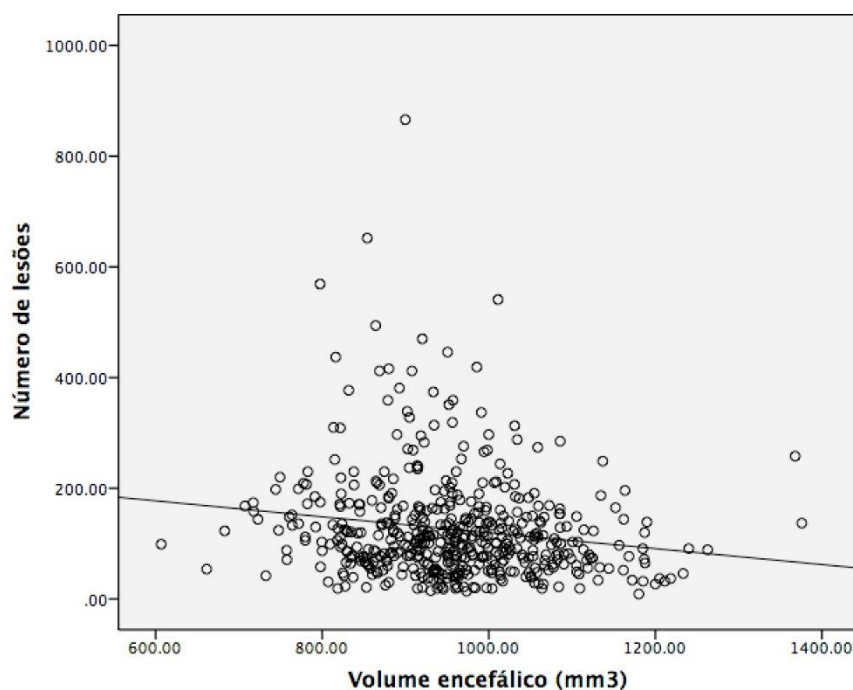


Figura 34. Relação entre o volume encefálico e o número de grupamentos de hiperintensidades de sinal na substância branca

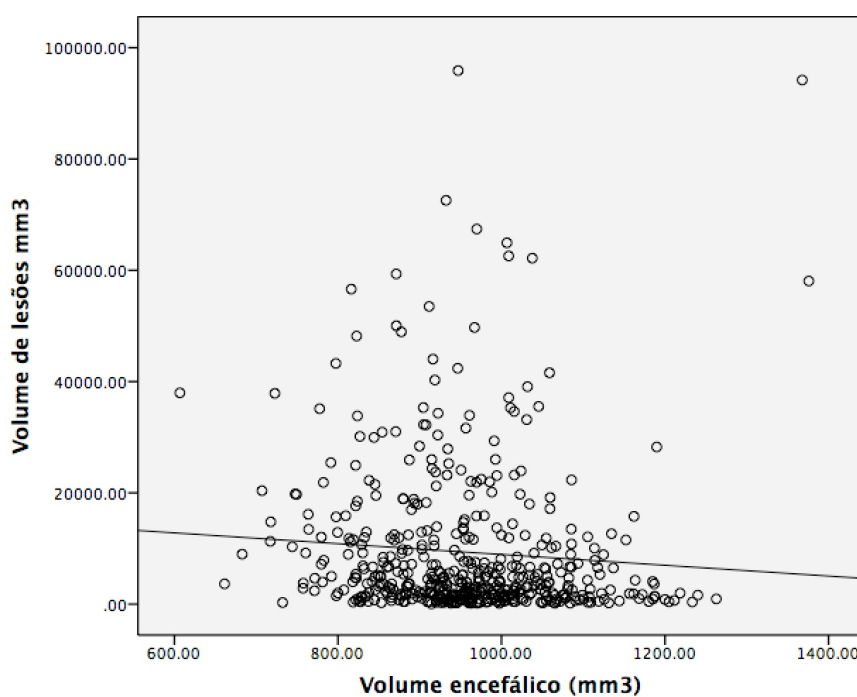


Figura 35. Relação entre o volume encefálico e o volume de grupamentos de hiperintensidades de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca

3.4.2 Correlação entre carga de lesões em substância branca e desempenho em testes cognitivos

O número de grupamentos de alteração de sinal em FLAIR apresentou correlação negativa com a pontuação no teste 3MS (coeficiente Spearman's ρ : -0,251; $p < 0,001$), figura 36. Da mesma forma, o volume total das áreas de hipersinal em FLAIR apresentou correlação com a pontuação no teste 3MS (coeficiente Spearman's ρ : -0,195; $p < 0,001$), representado na figura 37.

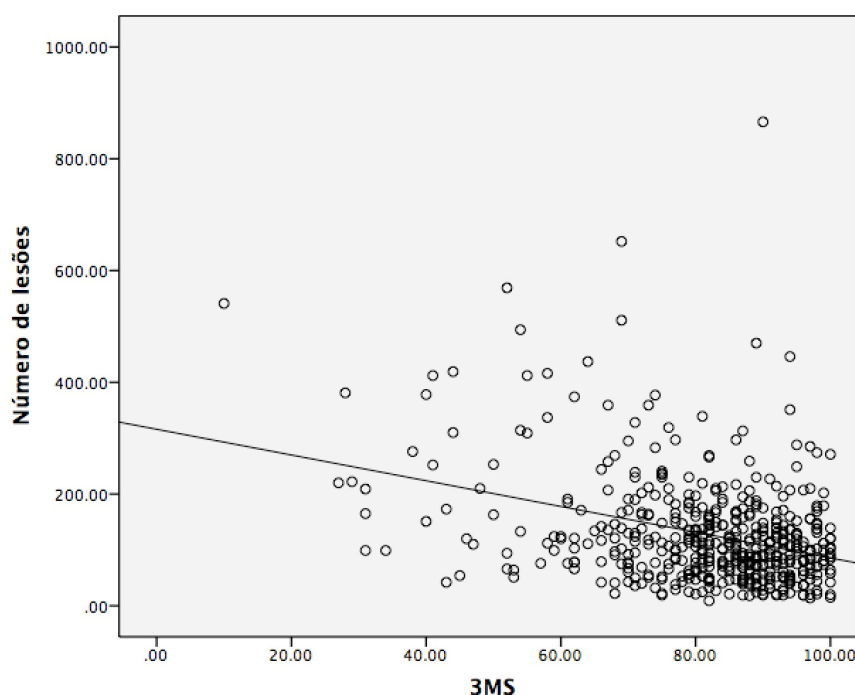


Figura 36. Relação entre o teste cognitivo (mini exame do estado mental modificado) e o número de grupamentos de hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca

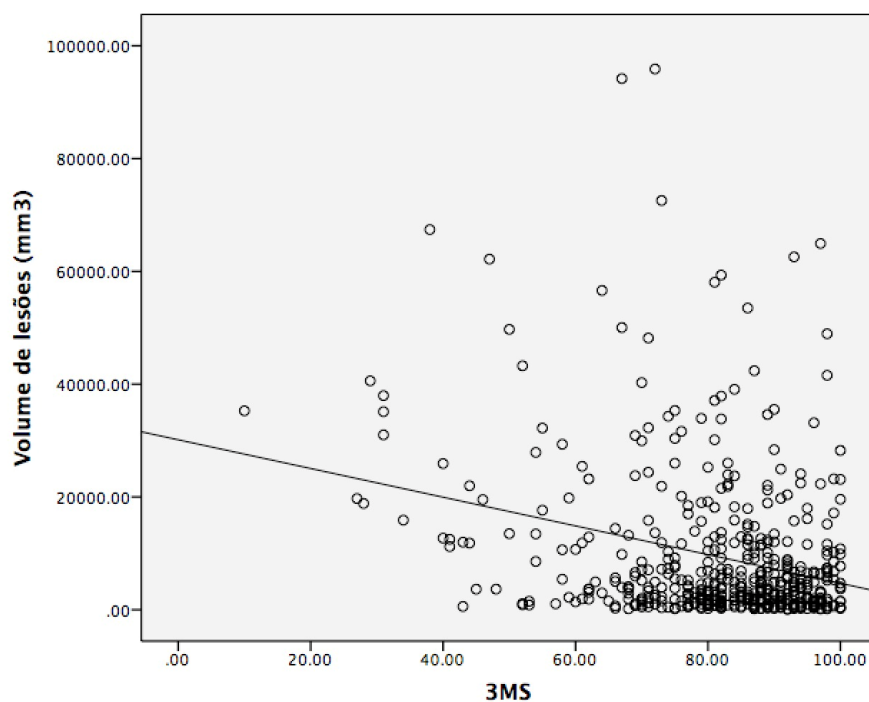


Figura 37. Relação entre o teste cognitivo (mini exame do estado mental modificado) e o volume de grupamentos de hipersinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados)

O número de grupamentos de alteração de sinal em FLAIR e o volume total das áreas de alteração de sinal em FLAIR apresentaram correlação negativa com a pontuação no teste MMSE (coeficiente Spearman's ρ : -0,241 e -0,210 respectivamente; ambos com valor-p <0,001), representado nas figuras 38 e 39.

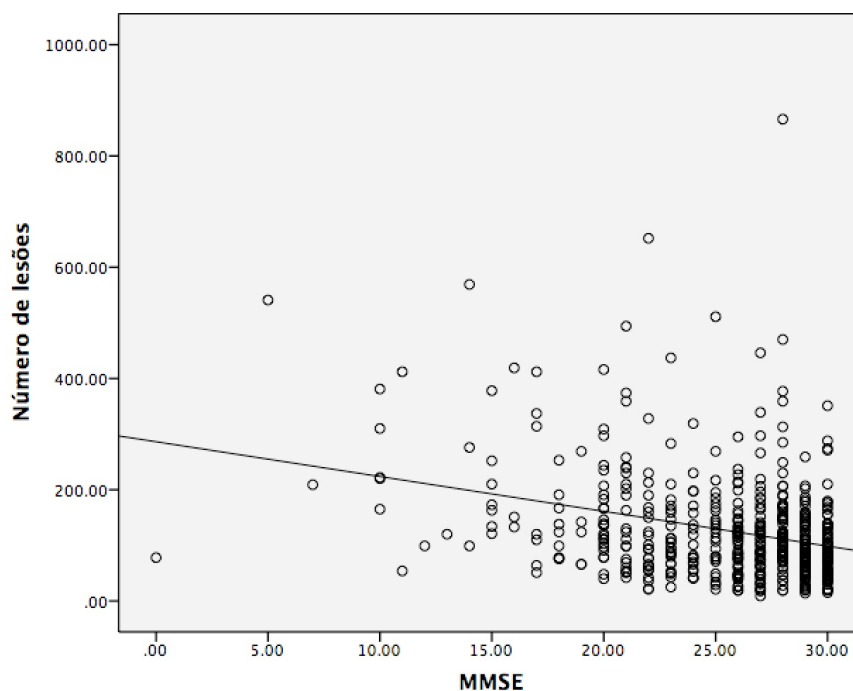


Figura 38. Correlação entre o número de grupamentos de hipersinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) e os valores de anisotropia fracionada global

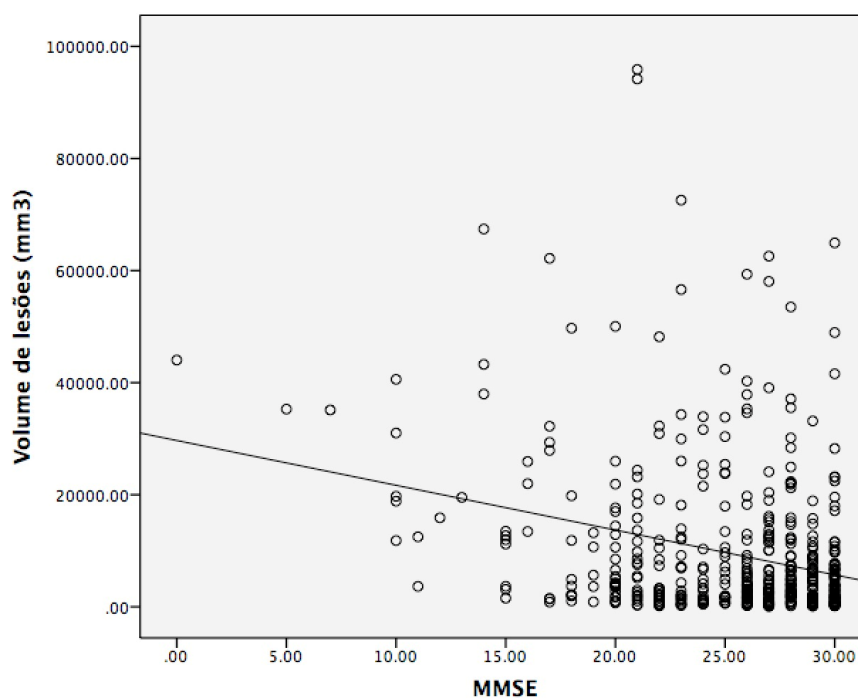


Figura 39. Relação entre a pontuação no teste mini exame do estado mental e o volume de hipersinal na substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados)

Observamos correlação negativa entre a pontuação no teste 3MS as escalas de Fazekas na substância branca periventricular (Spearman's ρ : -0,173;

$p < 0,001$) e na substância branca profunda (Spearman's ρ : $-0,186$; $p < 0,001$), figuras 40 e 41.

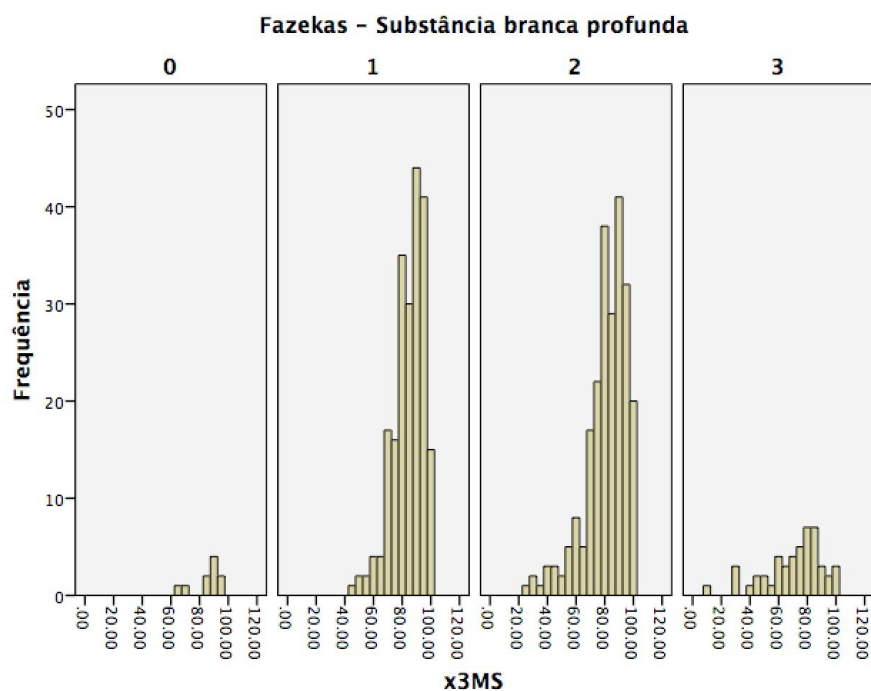


Figura 40. Relação entre a pontuação no teste mini exame do estado mental modificado e a pontuação na escala Fazekas

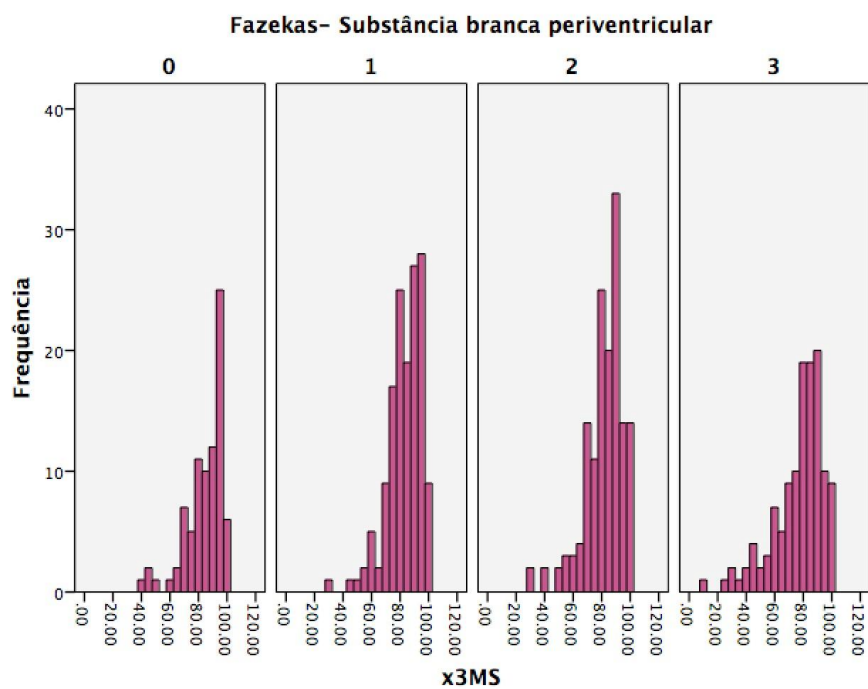


Figura 41. Relação entre a pontuação no teste mini exame do estado mental modificado e a pontuação na escala Fazekas

Da mesma maneira, observamos também correlação negativa entre a pontuação no teste MMSE e as escalas de Fazekas na substância branca periventricular (Spearman's ρ : -0,174; $p = <0,001$) e na substância branca profunda (Spearman's ρ : -0,163; $p < 0,001$). Distribuição da frequência de pontuação na escala Fazekas e pontuação na escala Fazekas da substância branca e profunda podem ser observadas nas figuras 42 e 43, respectivamente.

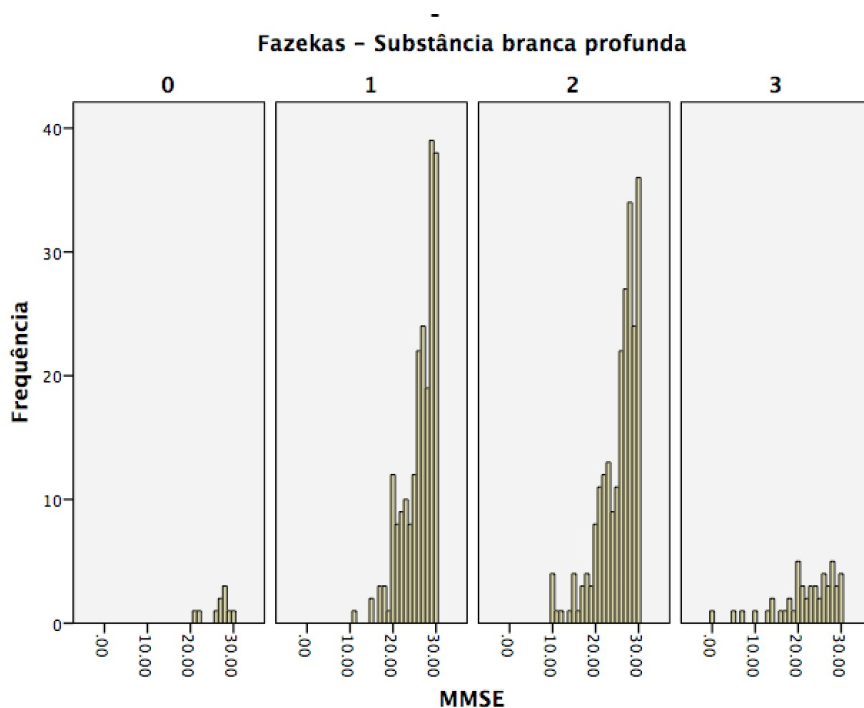


Figura 42. Relação entre a pontuação no teste mini exame do estado mental e a pontuação na escala Fazekas de lesões de substância branca profunda

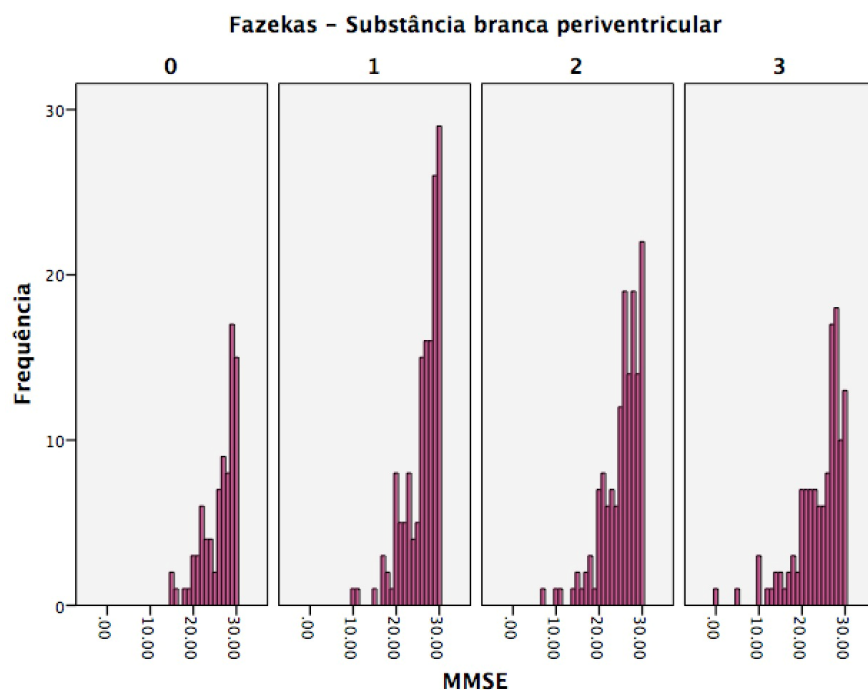


Figura 43. Relação entre a pontuação no teste mini exame do estado mental e a pontuação na escala Fazekas de lesões de substância branca periventricular

3.4.3 Correlação entre medidas de tensores de difusão e parâmetros de carga lesional

Observamos correlação negativa entre o número de grupamentos de lesões na substância branca e a medida de FA global (Spearman's ρ : -0,514; $p < 0,001$), representado na figura 44.

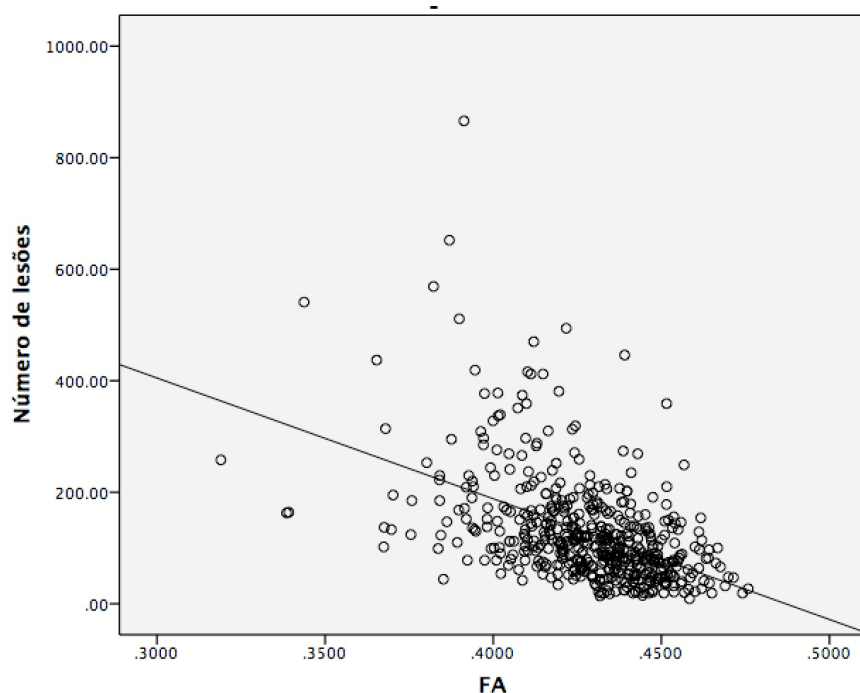


Figura 44. Relação entre as medidas globais de anisotropia fracionada e o número de grupamentos de hipersinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados)

A correlação foi positiva entre o número de grupamentos de lesões na substância branca e a medida de MD global (Spearman's ρ : 0,684; $p < 0,001$), representado na figura 45.

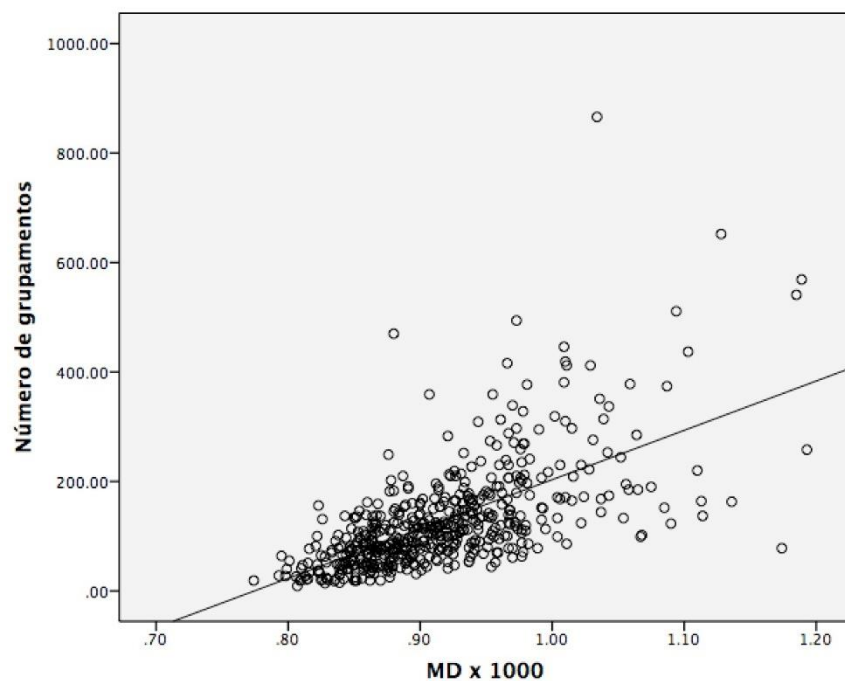


Figura 45. Relação entre as medidas globais de difusividade média o número de hiperintensidades de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca

O número de grupamentos de lesões na substância branca teve correlação positiva com a medida de PSMD global (Spearman's ρ : 0,656; $p < 0,001$), representado na figura 46.

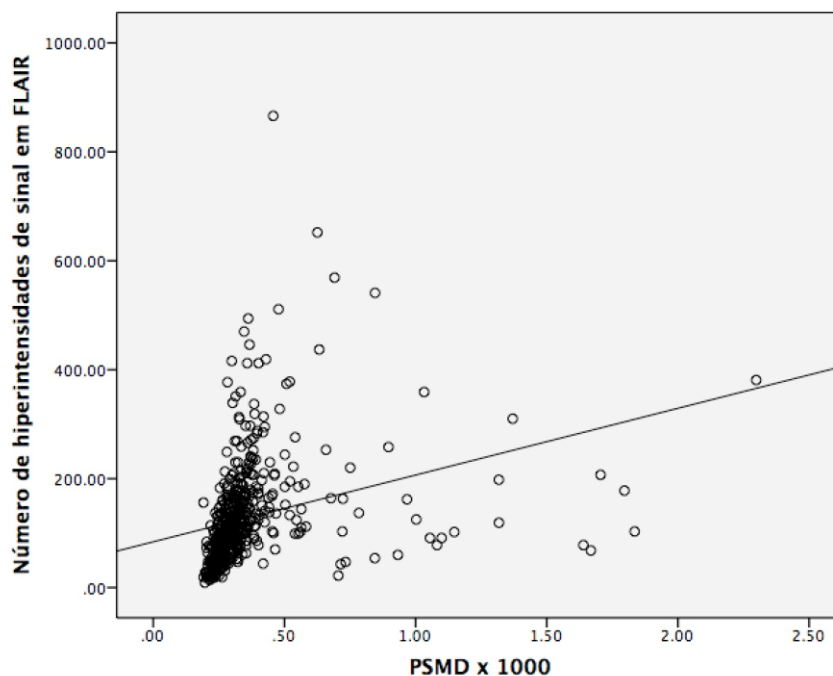


Figura 46. Relação entre as medidas globais de largura do pico de difusividade média e o número de grupamentos de hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca

Observamos correlação negativa entre o volume total de hiperintensidades de sinal da substância branca em FLAIR e a medida de FA global (Spearman's ρ : -0,630; $p < 0,001$), representada na figura 47.

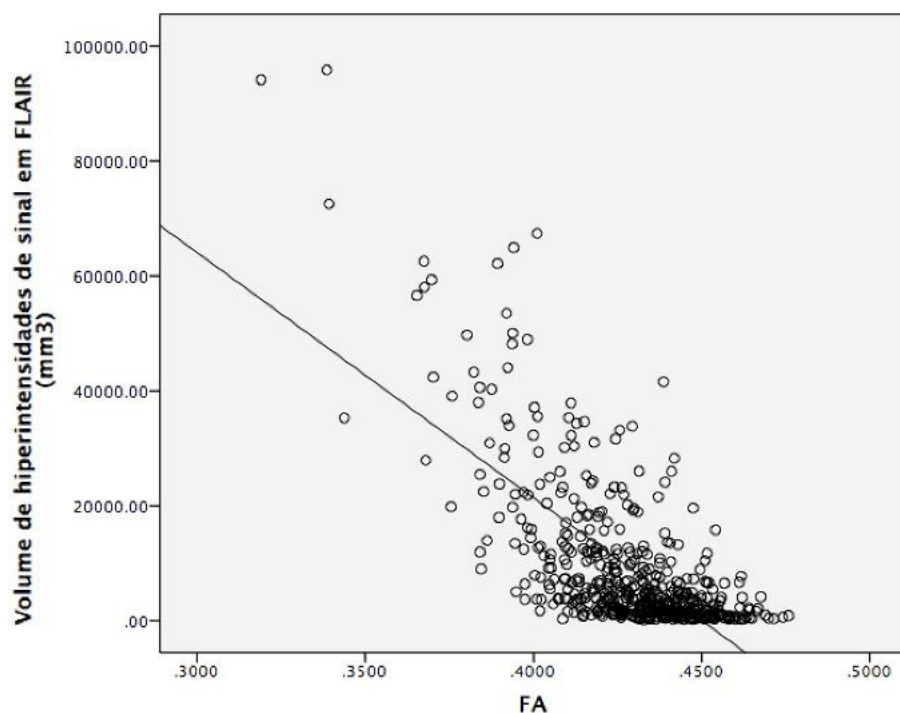


Figura 47. Relação entre as medidas globais de anisotropia fracionada e o volume de hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca

Na análise da difusividade média, observamos correlação positiva entre o volume total hipersinal da substância branca em FLAIR e a medida de MD global (Spearman's ρ : 0,750; $p < 0,001$), representada na figura 48.

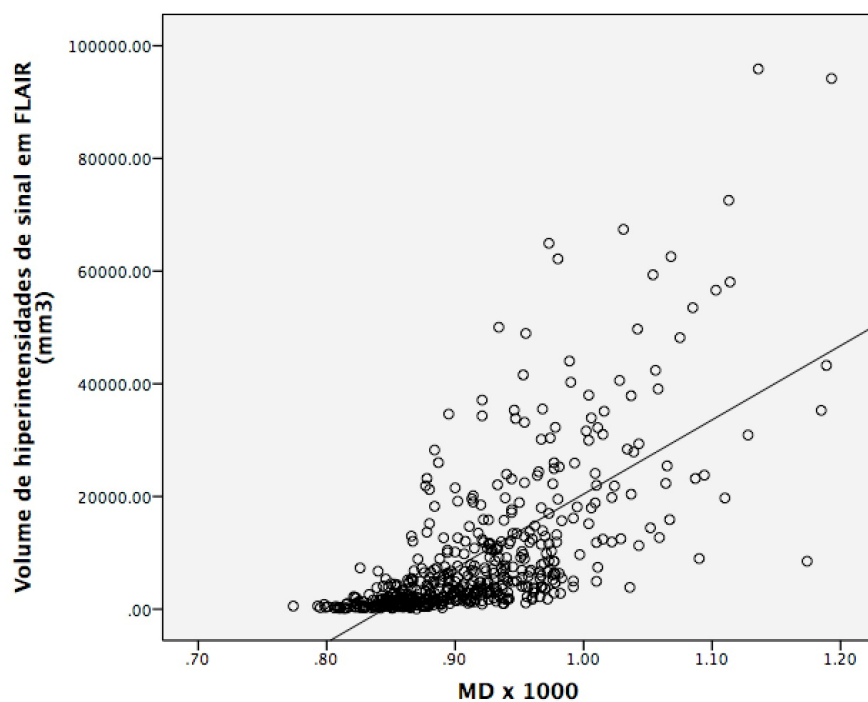


Figura 48. Relação entre as medidas globais de difusividade média e o volume de hiperintensidades de sinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca

Os valores de PSMD globais tiveram correlação positiva entre o volume total de hipersinal da substância branca em FLAIR (Spearman's ρ : 0,747; $p < 0,001$), representada na figura 49 abaixo.

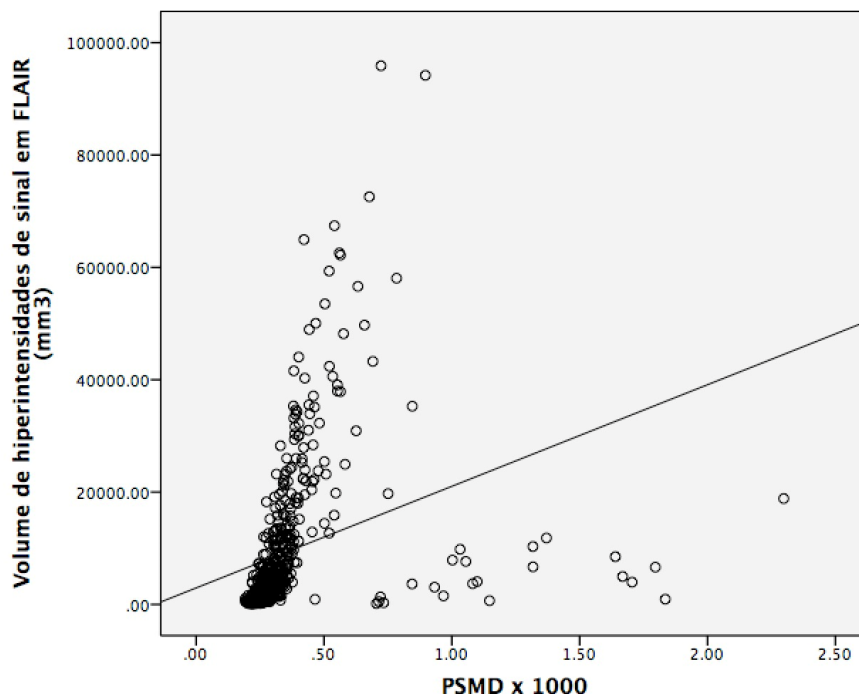


Figura 49. Relação entre as medidas globais de largura do pico de difusividade média e o volume hipersinal em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) na substância branca

Observamos correlação negativa entre a escala de Fazekas na substância branca periventricular e a medida de FA global (Spearman's ρ : -0,414; $p < 0,001$). Da mesma maneira, observamos também correlação negativa entre a escala de Fazekas na substância branca periventricular e a medida de FA global (Spearman's ρ : -0,414; $p < 0,001$). A relação dos valores de FA e a pontuação na escala Fazekas de lesões de substância branca profunda e periventricular podem ser observados nas figuras 50 e 51.

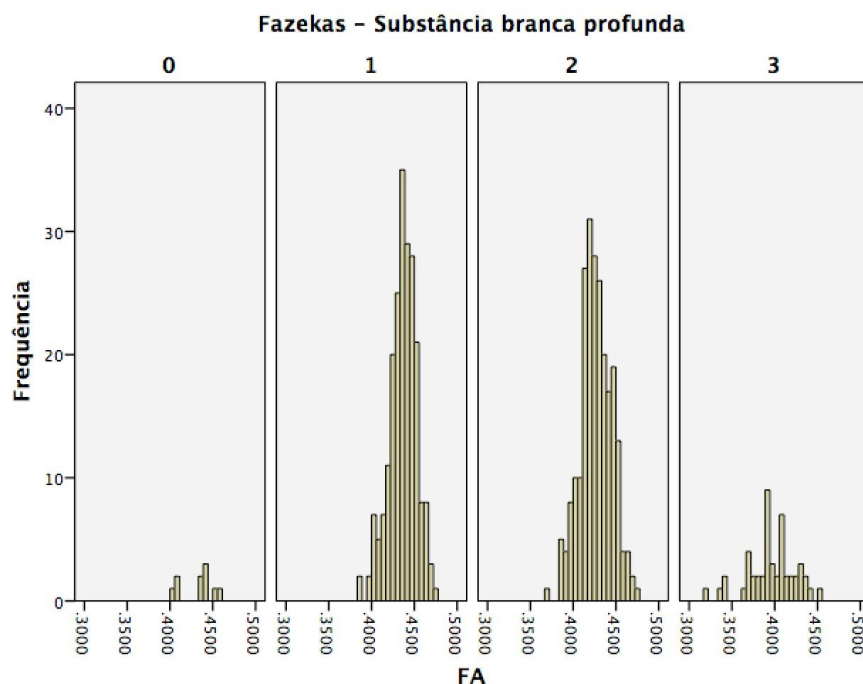


Figura 50. Relação entre os valores de anisotropia fracionada e a pontuação na escala Fazekas de lesões de substância branca profunda

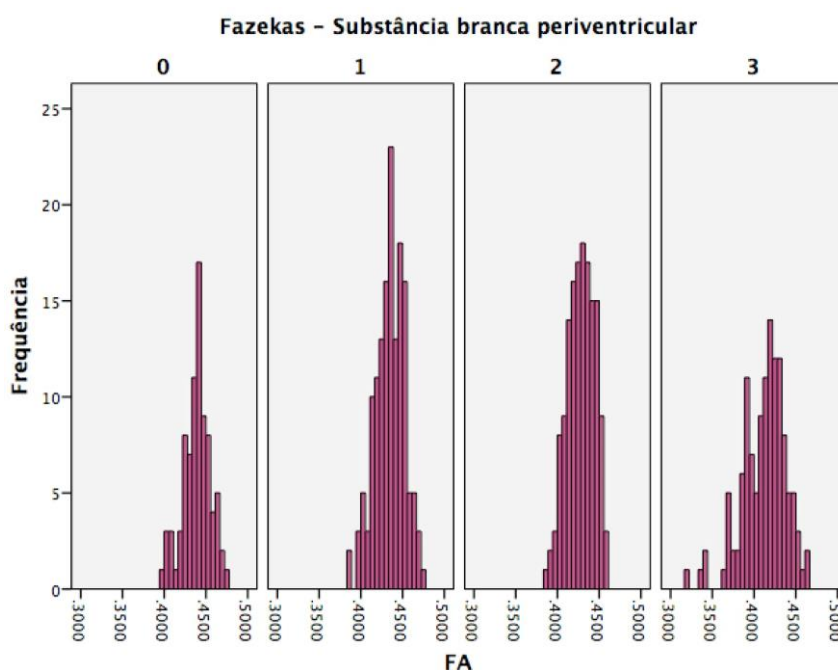


Figura 51. Relação entre os valores de anisotropia fracionada e a pontuação na escala Fazekas de lesões de substância branca periventricular

Observamos correlação positiva entre a escala de Fazekas na substância branca profunda e a medida de MD global (Spearman's ρ : 0,407; $p < 0,001$). Da mesma maneira, observamos também correlação positiva entre a escala de Fazekas

na substância branca periventricular e a medida de MD global (Spearman's ρ : 0,450; $p < 0,001$).

Os valores de PSMD tiveram correlação positiva entre a escala de Fazekas na substância branca profunda e a medida de MD global (Spearman's ρ : 0,502; $p < 0,001$). Da mesma maneira, observamos também correlação positiva entre a escala de Fazekas na substância branca periventricular e a medida de MD global (Spearman's ρ : 0,508; $p < 0,001$).

3.4.4 Correlação entre medidas de tensores de difusão e testes cognitivos

Observamos correlação positiva entre os valores de FA global e a pontuação no teste 3MS (coeficiente Spearman's ρ 0,315, $p < 0,001$) e entre os valores de FA global e a pontuação no teste MMSE (coeficiente Spearman's ρ 0,285, $p < 0,001$). A relação entre a medida de anisotropia fracionada global e o resultado no teste MMSE foi representada na figura 52.

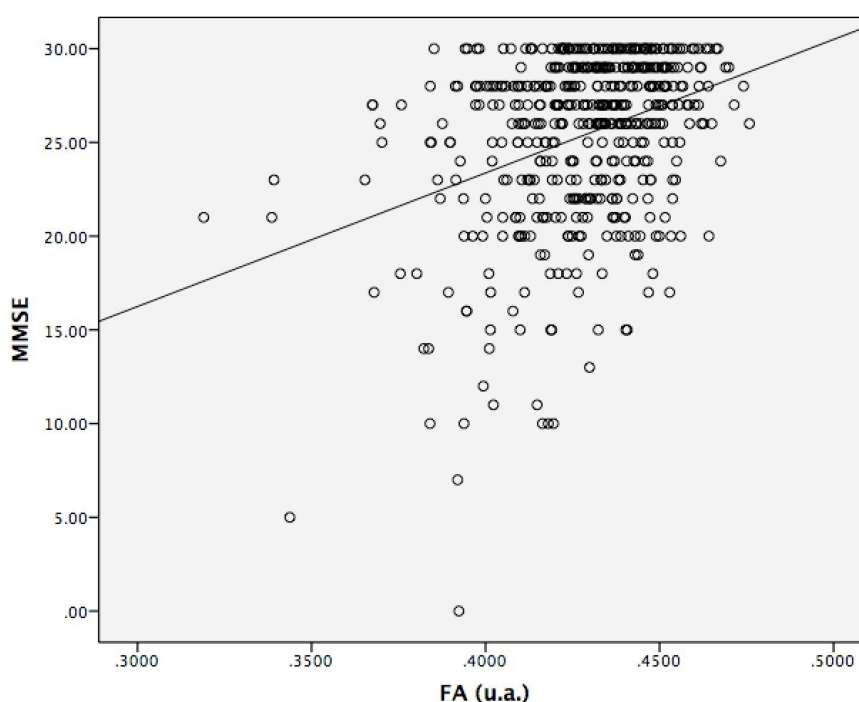


Figura 52. Relação entre a medida de anisotropia fracionada global e a pontuação no teste mini exame do estado mental

A relação entre a medida de anisotropia fracionada global e o resultado no teste 3MS foi representada na figura 53.

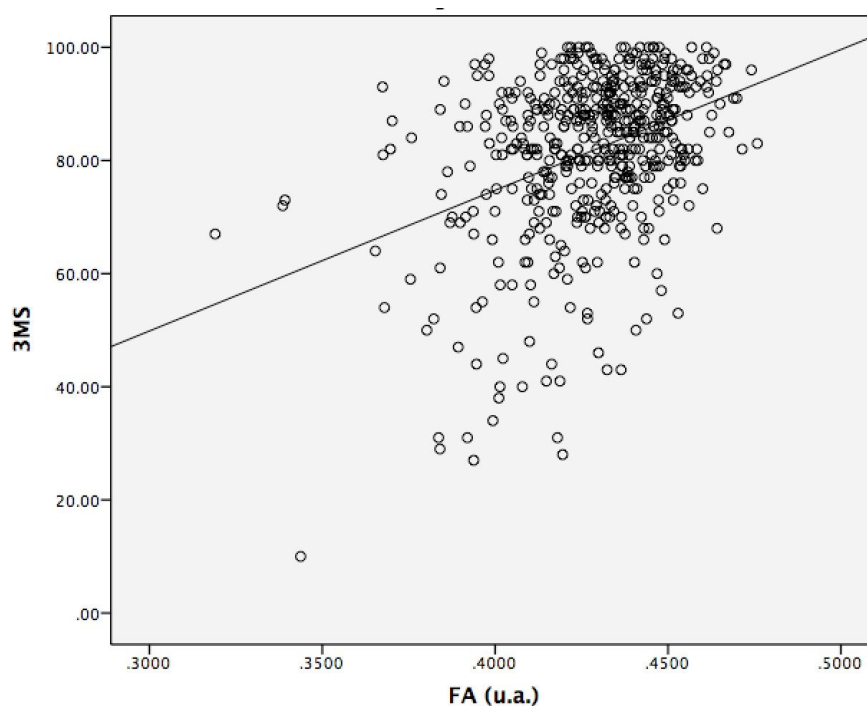


Figura 53. Relação entre a medida de anisotropia fracionada global e o resultado no teste mini exame do estado mental modificado

A correlação dos valores de difusividade média e a pontuação nos testes de MMSE e 3MS foi negativa, figuras 54 e 55, com coeficientes Spearman's rho de -0,258 e -0,237 respectivamente, ambos com valor-p <0,001.

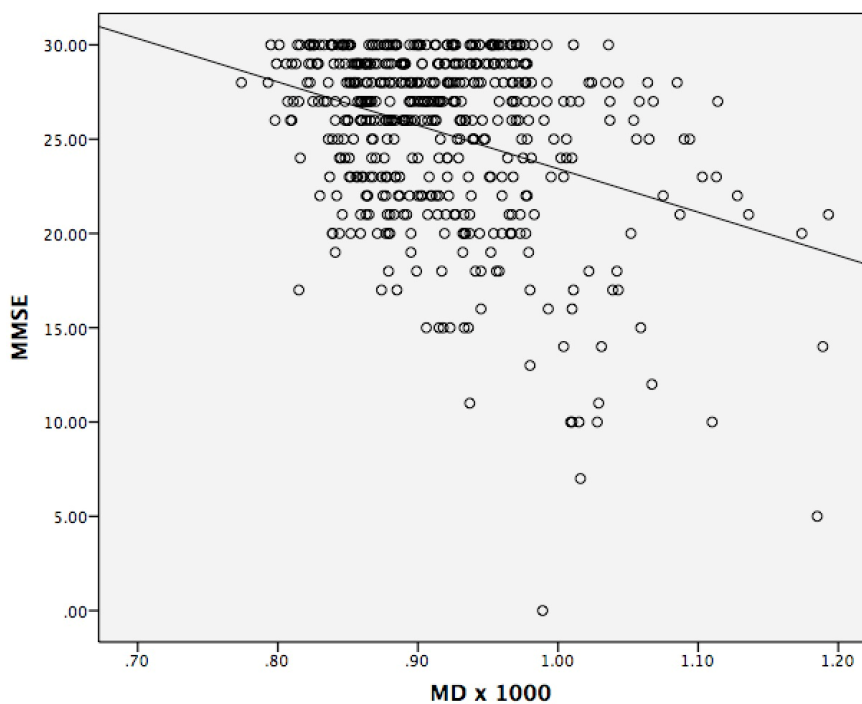


Figura 54. Relação entre a medida de difusividade média global e o resultado no teste mini exame do estado mental

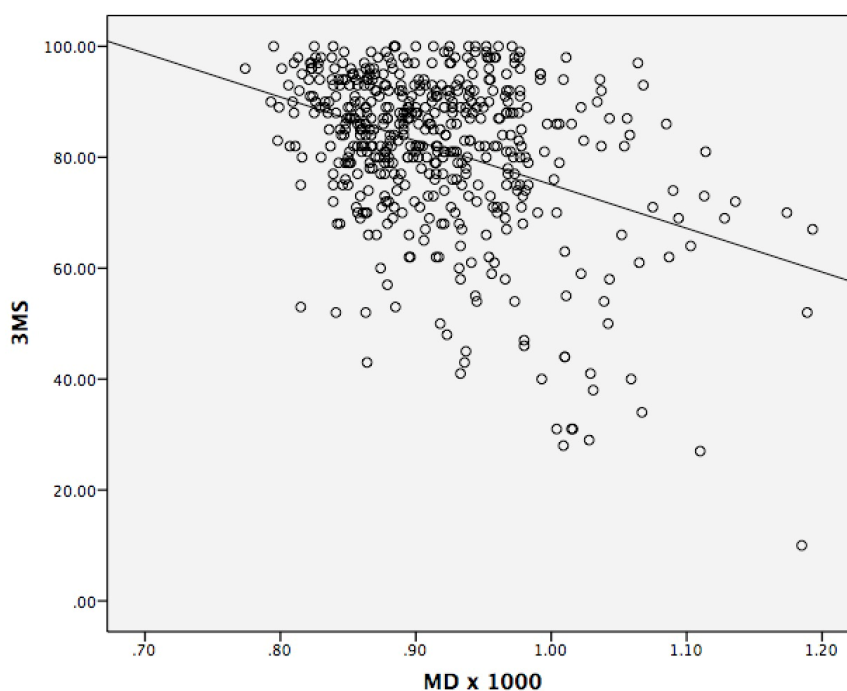


Figura 55. Relação entre a medida de difusividade média global e o resultado no teste mini exame do estado mental modificado

A correlação dos valores de PSMD e a pontuação nos testes de MMSE e 3MS foi negativa, figuras 56 e 57, com coeficientes Spearman's rho de -0,242 e -0,267 respectivamente, ambos com valor-p <0,001.

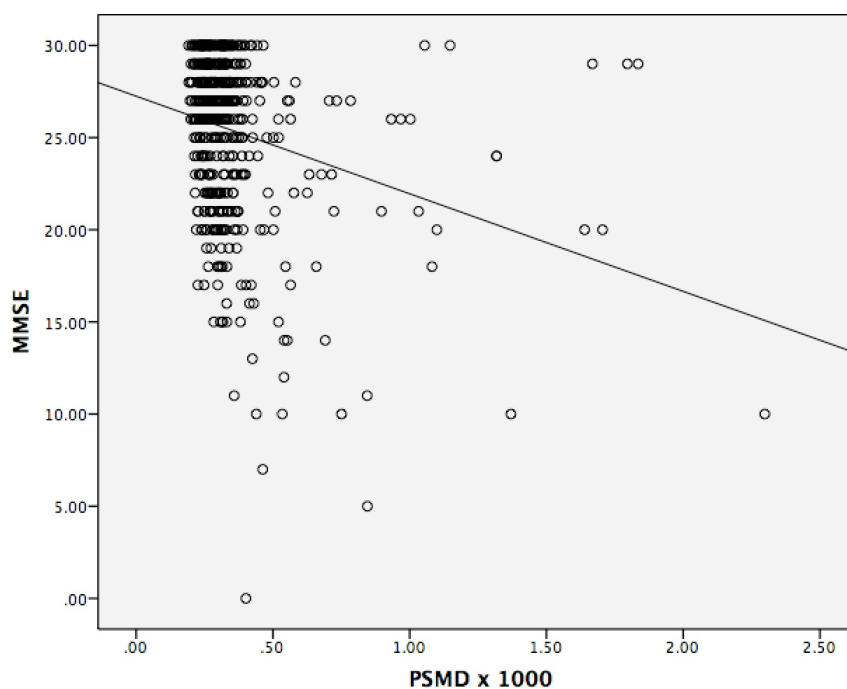


Figura 56. Relação entre os valores globais de largura do pico de difusividade média e o resultado no teste mini exame do estado mental

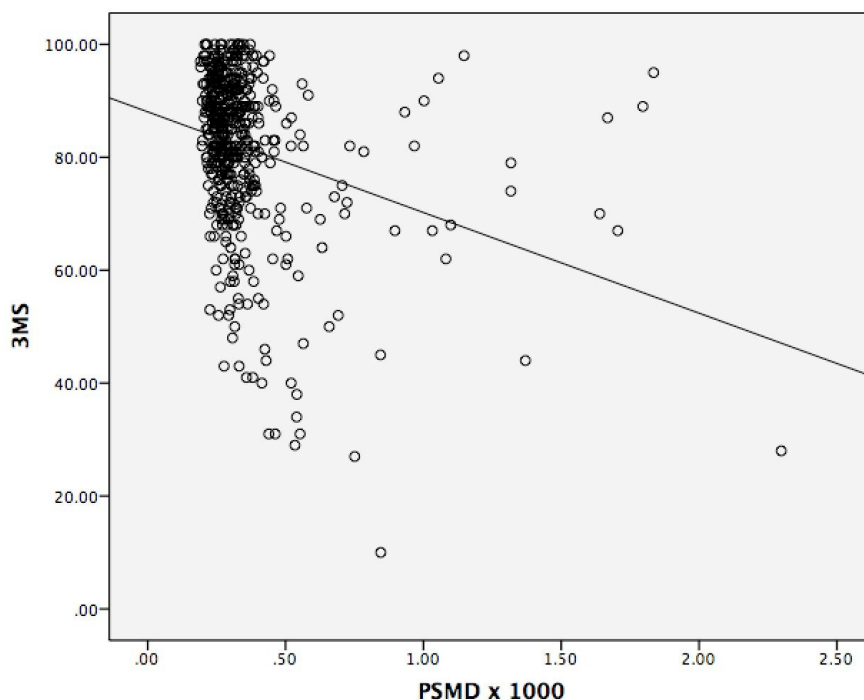


Figura 57. Relação entre os valores globais de largura do pico de difusividade média e o resultado no teste mini exame do estado mental modificado

3.4.4.1 Correlação entre medidas de tensores de difusão e testes cognitivos – análises multivariadas

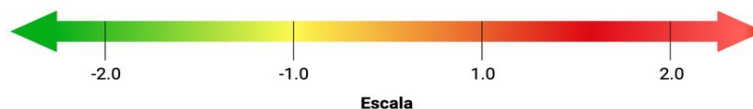
Foi realizada análise multivariada de múltiplas regiões de interesse de tratos de substância branca, considerando sexo, idade e escolaridade em conjunto.

Os dados das análises multivariadas foram agrupados para análise da pontuação nos testes MMSE e 3MS, de forma que pudemos observar quais regiões apresentam interação maior com os resultados dos testes cognitivos.

Os valores das análises podem ser observados nas tabelas 9 e 10, onde a regressão multivariada linear considerou os testes MMSE e 3MS como variáveis dependentes e utilizamos idade, sexo e escolaridade em conjunto. Para as interações de cada região de interesse, valores beta de interação foram apresentados na segunda coluna, e na terceira coluna apresentamos os valores dos coeficientes de interação em uma escala de -2 a 2, representando maior ou menor intensidade de interação.

Tabela 9. Valores de intensidade de interação da análise multivariada da anisotropia fracionada em tratos de substância branca corrigido por sexo, idade e escolaridade, distribuídos por regiões de interesse nos estudos OCTAGENE

MMSE FA	beta	interação	3MS FA	beta	interação
radiação talâmica anterior esquerda	11,047	-0,679716327	radiação talâmica anterior esquerda	46,816	-0,794292026
radiação talâmica anterior direita	15,014	-0,47209065	radiação talâmica anterior direita	64,747	-0,563306528
trato corticoespinal esquerdo	7,828	-0,848193023	trato corticoespinal esquerdo	47,745	-0,782324734
trato corticoespinal direito	13,727	-0,539449925	trato corticoespinal direito	86,032	-0,28911511
forceps major	25,384	0,070656583	forceps major	108,764	0,003716431
forceps minor	27,01	0,155758512	forceps minor	93,531	-0,192513679
fascículo fronto-occipital inferior esquerdo	8,552	-0,81030016	fascículo fronto-occipital inferior esquerdo	36,521	-0,926911273
fascículo fronto-occipital inferior direito	46,287	1,164682176	fascículo fronto-occipital inferior direito	163,738	0,711886459
fascículo longitudinal superior esquerdo	32,141	0,424305864	fascículo longitudinal superior esquerdo	134,002	0,328830033
fascículo longitudinal superior direito	62,247	2	fascículo longitudinal superior direito	263,732	2
coroa radiada esquerda	4,634	-1,015361264	coroa radiada esquerda	21,864	-1,115721403
coroa radiada direita	9,76	-0,747075603	coroa radiada direita	33,029	-0,971894897
ramo anterior da cápsula interna esquerda	16,17	-0,41158768	ramo anterior da cápsula interna esquerda	57,825	-0,652475098
ramo anterior da cápsula interna direita	33,953	0,5191427	ramo anterior da cápsula interna direita	119,399	0,140715526
tronco do corpo caloso	4,717	-1,011017193	tronco do corpo caloso	17,708	-1,169258614
pedúnculo cerebral esquerdo	37,574	0,708659357	pedúnculo cerebral esquerdo	133,637	0,324128136
pedúnculo cerebral direito	26,711	0,140109387	pedúnculo cerebral direito	113,358	0,062895917
giro do cíngulo esquerdo	42,044	0,942611153	giro do cíngulo esquerdo	152,555	0,567828078
giro do cíngulo direito	176,786	1,233297569	giro do cíngulo direito	176,786	0,879969599
hippocampus esquerdo	-0,531	-1,285688117	hippocampus esquerdo	0,297	-1,39354552
hippocampus direito	8,273	-0,82490252	hippocampus direito	50,984	-0,740600233
cápsula externa esquerda	-3,836	-1,458665899	cápsula externa esquerda	-11,613	-1,546969048
cápsula externa direita	13,587	-0,546777275	cápsula externa direita	70,43	-0,490098643
fórnix e crista terminal esquerda	23,76	-0,014340669	fórnix e crista terminal esquerda	94,493	-0,180121283
fórnix e crista terminal direita	15,543	-0,444403737	fórnix e crista terminal direita	51,917	-0,728581412
coluna e corpo do fórnix	33,976	0,520346479	coluna e corpo do fórnix	131,275	0,293701069
joelho do corpo caloso	8,877	-0,793290242	joelho do corpo caloso	37,984	-0,908065041
trato de cruzamento pontino	-11,148	-1,841362887	trato de cruzamento pontino	-38,309	-1,890864473
coroa radiada posterior esquerda	2,591	-1,122288227	coroa radiada posterior esquerda	13,245	-1,226750571
coroa radiada posterior direita	10,485	-0,709130401	coroa radiada posterior direita	40,668	-0,873489999
ramo posterior da cápsula interna esquerda	-5,355	-1,538167639	ramo posterior da cápsula interna esquerda	-22,863	-1,691890517
ramo posterior da cápsula interna direita	-9,77	-1,769240834	ramo posterior da cápsula interna direita	-23,337	-1,697996541
radiação talâmica post/ radiação óptica esquerda	34,33	0,538874205	radiação talâmica post/ radiação óptica esquerda	121,574	0,168733676
radiação talâmica post/ radiação óptica direita	40,211	0,846675215	radiação talâmica post/ radiação óptica direita	144,399	0,462763234
parte retrolenticular da cápsula interna esquerda	4,297	-1,032999241	parte retrolenticular da cápsula interna esquerda	20,072	-1,138805783
parte retrolenticular da cápsula interna direita	-14,179	-2	parte retrolenticular da cápsula interna direita	-46,781	-2
stratum sagital esquerdo	35,082	0,578232539	stratum sagital esquerdo	134,427	0,334304844
stratum sagital direito	46,893	1,196399131	stratum sagital direito	157,893	0,636591705
esplênio do corpo caloso	-1,14	-1,317562086	esplênio do corpo caloso	6,124	-1,31848264
pedúnculo cerebelar superior esquerdo	24,009	-0,001308455	pedúnculo cerebelar superior esquerdo	79,211	-0,376982606
pedúnculo cerebelar superior direito	11,134	-0,675162903	pedúnculo cerebelar superior direito	36,051	-0,93296577
coroa radiada superior esquerda	3,481	-1,07570722	coroa radiada superior esquerda	20,576	-1,132313301
coroa radiada superior direita	-0,241	-1,270510036	coroa radiada superior direita	15,154	-1,202159008
fascículo uncinado esquerdo	17,485	-0,342762934	fascículo uncinado esquerdo	74,326	-0,439910728
fascículo uncinado direito	27,133	0,162196111	fascículo uncinado direito	108,362	-0,001462097



Elaborada com a ferramenta BioRender. Disponível em: <https://biorender.com>.

Tabela 10. Valores de intensidade de interação da análise multivariada da difusividade média em tratos de substância branca corrigido por sexo, idade e escolaridade, distribuídos por regiões de interesse no estudo OCTAGENE

MMSE MD	beta	interação	3MS MD	beta	interação
radiação talâmica anterior esquerda	-19,487	-1,148683124	radiação talâmica anterior esquerda	-71,008	-0,956554509
radiação talâmica anterior direita	-15,854	-0,881967514	radiação talâmica anterior direita	-54,285	-0,615896232
trato corticoespinal esquerdo	-21,124	-1,26886299	trato corticoespinal esquerdo	-64,571	-0,825428675
trato corticoespinal direito	-10,062	-0,456749564	trato corticoespinal direito	-10,128	0,283610289
forceps major	-3,575	0,019491603	forceps major	-4,369	0,400924827
forceps minor	-11,25	-0,543966229	forceps minor	-45,523	-0,43740865
fascículo fronto-occipital inferior esquerdo	-20,075	-1,191850968	fascículo fronto-occipital inferior esquerdo	-71,238	-0,961239757
fascículo fronto-occipital inferior direito	4,234	0,592787006	fascículo fronto-occipital inferior direito	7,261	0,637835415
fascículo longitudinal superior esquerdo	-4,371	-0,038946499	fascículo longitudinal superior esquerdo	-10,479	0,276460193
fascículo longitudinal superior direito	15,591	1,426557768	fascículo longitudinal superior direito	74,13	2
coroa radiada esquerda	-15,498	-0,85583188	coroa radiada esquerda	-54,561	-0,62151853
coroa radiada direita	-13,719	-0,725227127	coroa radiada direita	-53,767	-0,605344238
ramo anterior da cápsula interna esquerda	-9,235	-0,396035606	ramo anterior da cápsula interna esquerda	-32,731	-0,176827374
ramo anterior da cápsula interna direita	6,718	0,775149124	ramo anterior da cápsula interna direita	23,76	0,973930669
tronco do corpo caloso	-15,76	-0,875066532	tronco do corpo caloso	-62,107	-0,775235408
pedúnculo cerebral esquerdo	9,211	0,958171974	pedúnculo cerebral esquerdo	39,518	1,294931275
pedúnculo cerebral direito	2,992	0,501605947	pedúnculo cerebral direito	27,124	1,042457514
giro do cíngulo esquerdo	1,413	0,385684133	giro do cíngulo esquerdo	0,8	0,506220685
giro do cíngulo direito	1,107	0,363219235	giro do cíngulo direito	2,893	0,548856443
hippocampus esquerdo	-5,715	-0,137615858	hippocampus esquerdo	-15,083	0,182673749
hippocampus direito	-19,845	-1,174965587	hippocampus direito	-65,701	-0,848447502
cápsula externa esquerda	-13,91	-0,739249335	cápsula externa esquerda	-49,426	-0,516915273
cápsula externa direita	-6,308	-0,181150775	cápsula externa direita	-16,153	0,16087716
fórnix e crista terminal esquerda	-16,1	-0,900027531	fórnix e crista terminal esquerda	-58,16	-0,694832477
fórnix e crista terminal direita	-17,623	-0,11838121	fórnix e crista terminal direita	-65,852	-0,85152347
coluna e corpo do fórnix	-0,579	0,239442048	coluna e corpo do fórnix	-2,455	0,43991424
joelho do corpo caloso	-16,871	-0,956630265	joelho do corpo caloso	-60,534	-0,743192385
trato de cruzamento pontino	-6,411	-0,18871249	trato de cruzamento pontino	-23,071	0,019953046
coroa radiada posterior esquerda	-10,451	-0,485307883	coroa radiada posterior esquerda	-35,565	-0,234557779
coroa radiada posterior direita	-3,273	0,041662843	coroa radiada posterior direita	-13,287	0,219259425
ramo posterior da cápsula interna esquerda	-27,614	-1,745324401	ramo posterior da cápsula interna esquerda	-102,043	-1,588757442
ramo posterior da cápsula interna direita	-22,191	-1,347196476	ramo posterior da cápsula interna direita	-63,807	-0,809865503
radiação talâmica post/ radiação óptica esquerda	13,396	1,265412499	radiação talâmica post/ radiação óptica esquerda	47,949	1,466676173
radiação talâmica post/ radiação óptica direita	16,38	1,484481968	radiação talâmica post/ radiação óptica direita	53,047	1,570525715
parte retrolenticular da cápsula interna esquerda	-6,141	-0,16889052	parte retrolenticular da cápsula interna esquerda	-14,885	0,186707136
parte retrolenticular da cápsula interna direita	-30,204	-1,935468478	parte retrolenticular da cápsula interna direita	-107,787	-1,70576642
stratum sagital esquerdo	14,448	1,342644765	stratum sagital esquerdo	56,041	1,631515423
stratum sagital direito	23,402	2	stratum sagital direito	72,595	1,968731062
esplênio do corpo caloso	-31,083	-2	esplênio do corpo caloso	-122,231	-2
pedúnculo cerebelar superior esquerdo	8,56	0,910379003	pedúnculo cerebelar superior esquerdo	25,937	1,01827756
pedúnculo cerebelar superior direito	1,413	0,385684133	pedúnculo cerebelar superior direito	8,9	0,671222901
coroa radiada superior esquerda	-16,937	-0,961475635	coroa radiada superior esquerda	-59,559	-0,723331008
coroa radiada superior direita	-14,05	-0,749527393	coroa radiada superior direita	-41,715	-0,359837239
fascículo uncinado esquerdo	-12,227	-0,615692392	fascículo uncinado esquerdo	-41,451	-0,354459389
fascículo uncinado direito	-6,63	-0,204790309	fascículo uncinado direito	-25,939	-0,038469961



Elaborada com a ferramenta BioRender. Disponível em: <https://biorender.com>.

O fascículo longitudinal superior, o fascículo fronto-occipital inferior, o giro do cíngulo e o pedúnculo cerebral foram as regiões com maiores associações aos resultados dos testes cognitivos MMSE e 3MS.

4 DISCUSSÃO

4.1 Participantes

A amostra estudada representa adultos e idosos de uma base populacional sadia, e apresenta número razoável de indivíduos estudados (N=504). O estudo de Xing et al., que avaliou estimativas de tamanho de amostra para construção de modelos cerebrais quantitativos, indica que o ponto de inversão da curva de tamanho amostral é de cerca de 200 indivíduos. Desta maneira consideramos que o tamanho da amostra utilizada em nossa tese tenha potencial suficiente para entender os efeitos da idade, sexo e desempenho cognição sobre o cérebro.⁽⁶²⁾

4.2 Testes cognitivos

Pretendemos discutir os aspectos referentes à dependência de substratos cerebrais para funções cognitivas e sua relação com idade. Também pretendemos explorar as diferenças da nossa amostra populacional com estudos realizados em outros países. A comparação será interessante devido a nossas características regionais e históricas da população do estudo OCTAGENE, principalmente fatores de desenvolvimento em ambientes rurais (antes de migrar para São Paulo) e outros que a diferenciam de dados descritos em estudos semelhantes realizados em países de alta renda per capita e condições socioculturais distintas. Até este momento as nossas hipóteses, baseadas em estudos semelhantes da literatura, foram verificadas nos resultados.

Em nosso estudo, de forma similar ao relatado por Richards et al.,⁽⁶³⁾ que comparou 14 adultos com dislexia versus 7 controles, por meio de estatísticas espaciais baseadas nos tratos de substância branca, encontramos valores maiores de anisotropia fracionada relacionados relacionado com melhor desempenho em testes cognitivos.

Roberts et al.⁽⁶⁴⁾ em revisão meta-analítica da relação entre os tensores de difusão e cognição após lesão cerebral traumática em pacientes pediátricos

de 14 estudos, encontrou correlação dos valores de FA em numerosos tratos e no cérebro total com desempenho cognitivo em médio e longo prazo.

4.3 Imagens de ressonância magnética

4.3.1 Volume encefálico

Os volumes cerebrais, em congruência com a literatura, apresentaram redução progressiva com a idade, o que é semelhante ao encontrado na literatura de amostra semelhante expandida, por Rodrigues et al., em que se observa uma taxa de redução volumétrica de aproximadamente 2,4% por década após os 60 anos.⁽²²⁾

Os métodos de segmentação também já foram comparados. Guo et al. em análise das aquisições de 6 mulheres com esclerose múltipla, de idade e tempo de doença similares, em 3 diferentes equipamentos de ressonância magnética (Siemens Aera 1.5T, Avanto 1.5T e Trio 3.0 T), com o mesmo protocolo de estudo e no mesmo dia, todos processados com FreeSurfer, FSL-SIENAx, SPM e SPM-CAT, notaram que todos os programas tiveram segmentações robustas, com discreta superioridade do FreeSurfer para volumes de substância branca e cinzenta, e menor variabilidade nas volumetrias em um mesmo equipamento, o que favorece nosso desenho de estudo que usou apenas aquisições de uma máquina.⁽⁶⁵⁾

A reprodutibilidade de dados estruturais foi revista por McGuire et al., que por meio de análise das imagens de 35 sujeitos com 3 estudos no intervalo de 5 dias, em equipamento Siemens 3T Verio com bobina de 32 canais, observaram que as imagens estruturais foram geralmente reprodutíveis, com limitações para a aferição de espessura cortical no córtex entorrinal, ínsula e região orbitofrontal medial.⁽⁶⁶⁾

A consistência da análise também é assegurada pelo rigor do processo de manipulação de imagem, que permite uma análise comparativa entre diferentes estudos. Grossner et al.⁽⁶⁷⁾ afirmam que a extração dos volumes extracranianos é uma etapa essencial, e este conceito é ilustrado na figura 1, demonstrando um exemplo de processamento semi-automatizado realizado nesta tese e descrito em mais detalhes adiante.

4.3.2 Lesões em substância branca

O maior volume de carga de lesões de substância branca em indivíduos do sexo masculino é coincidente com os achados de Dadar et al., que em estudo realizado em 976 participantes realizado no Canadá, encontraram dados concordantes mesmo com a correção por idade.⁽⁶⁸⁾

Observamos efeitos pequenos nas correlações de número e volume de lesão de substância branca com os valores de resultados das escalas, de forma semelhante ao encontrado na revisão sistemática e meta-análise de evidências de base populacional realizada por Bos et al.,⁽⁶⁹⁾ em investigação de 3913 indivíduos, com médias de idade que variaram entre 69 e 80 anos, que encontrou significância estatística limítrofe (razão de risco de 1,39, com intervalo de confiança incluindo o valor 1,0 – [1,00; 1,94].

Inclusive na análise da doença de pequenos vasos realizada por Wardlaw et al.,⁽⁷⁰⁾ em artigo sobre os mecanismos e implicações clínicas, já há menção de que o cérebro de aspecto normal por neuroimagem pode ser identificado como anormal em investigação por técnicas e métodos de imagem mais específicos.

4.3.3 Imagem de tensores de difusão

Encontramos validação dos resultados de métricas de difusão para comparação de indivíduos no estudo de Luque Laguna et al.,⁽⁷¹⁾ que encontraram boa reprodutibilidade dos valores de MD e FA na substância branca.

Ainda na análise de diferentes grupos e extrapolação individual, Guo et al.⁽⁷²⁾ analisaram 125 sujeitos em dois locais diferentes, com foco na predição de idade com o uso de FA, e encontraram boa correlação da FA como marcador de idade cerebral, e maior sensibilidade na detecção de mudanças da substância branca relacionadas com a idade nas medidas de FA em comparação com modelos de aprendizado de máquina para cálculo de anisotropia quantitativa, que pode estar associado à variabilidade individual e correlação com a integridade da substância branca.

A correlação positiva das medidas de anisotropia fracionada com testes de avaliação cognitiva, assim como observado em Daviet et al. na avaliação sobre os efeitos no álcool na macro e microestrutura cerebral em amostra de 36.678 indivíduos do UK Biobank, mesmo com diferentes técnicas de estudo adicionais que fizeram no

estudo inglês (NODDI-DTI), também demonstra reprodutibilidade dos dados em diferentes populações.⁽⁷³⁾

De forma similar Wallace et al.⁽⁷⁴⁾ em meta-análise de 20 estudos que correlacionaram medidas de tensores de difusão e desempenho cognitivo após lesão cerebral traumática em adultos, observaram que a integridade da substância branca foi relacionada com valores altos de FA e baixos de MD, achados também encontrados na população que estudamos, relacionados com idades menores e menor carga de hiperintensidades de sinal da substância branca em FLAIR.

Em estudo de coorte prospectiva realizado por Deng et al.⁽⁷⁵⁾ sobre a associação da frequência cardíaca em repouso e seus efeitos sobre a incidência de demência, cognição e estrutura cerebral, na avaliação de 339901 participantes, de forma similar, foi descrita correlação dos maiores valores de FA com a integridade da substância branca.

4.4 Relação entre Difusão, testes cognitivos e lesões na substância branca

4.4.1 Análise de correlação entre volume encefálico e a carga de lesões de substância branca

Observamos reduções da média do volume encefálico progressivas com a idade. Anteriormente já havíamos observado que os volumes cerebrais e as taxas de ocupação cerebral, após correção pelo volume intracraniano, eram maiores nos homens que os volumes observados em mulheres nesta mesma amostra da população. Estes achados estão de acordo com os achados de Buchpiguel et al., que observaram o mesmo efeito numa revisão de uma população com 84 homens e 92 mulheres.⁽⁷⁶⁾

Os volumes hipocampais também mostraram correlação negativa com número de alterações de sinal de substância branca relacionados, tanto na avaliação do hipocampo direito e esquerdo separadamente, assim como da avaliação da soma dos volumes hipocampais. Achado semelhante ao estudo longitudinal, com intervalo de 4.5 anos, conduzido por Haller et al., em que 81 idosos foram submetidos a estudo de ressonância magnética e avaliação por tomografia por emissão de pósitrons (PET) marcada com análogo de beta-amiloide, e encontraram achados mais precoces

dos volumes hipocâmpais do que do estudo metabólico na transição do declínio cognitivo para a doença de Alzheimer.⁽⁷⁷⁾

4.4.2 Carga de lesão de substância branca e testes cognitivos

A carga de lesões de substância branca apresentou pequeno efeito sobre o declínio cognitivo (coeficientes de correlação de *rho* entre -0,163 até -0,241), achado que vai de encontro ao restante da literatura, onde em muitos casos não se observa correlação significativa entre esses parâmetros ou são desenvolvidas estratégias e novas classificações para explorar a distribuição das alterações de substância branca, assim como reportado por Wang et al., que em revisão de 442 pacientes, após a classificação das alterações de sinal em FLAIR da substância branca em 4 padrões (1- múltiplos pontos subcorticais, 2- núcleos da base, 3- conglomerados subcorticais anteriores e 4- conglomerados subcorticais posteriores), em análise utilizando o teste MMSE, encontrou correlação mais significativa e mais negativa para o padrão subcortical de conglomerados anteriores.⁽⁷⁸⁾

Nossos achados também foram similares aos encontrados por Bonberg et al., que em estudo transversal de 581 participantes, com idade média de 53 anos, observaram que as alterações de substância branca não tiveram correlação significativa com testes cognitivos.⁽⁷⁹⁾

Alber et al.⁽⁸⁰⁾ também tiveram achados similares em revisão sobre a contribuição das hiperintensidades de sinal na substância branca sobre o declínio cognitivo e demência, e ponderam que alterações de sinal na substância branca não são patognomônicas, e apesar de alguns dados populacionais mostrarem associação com declínio cognitivo, devemos considerar que dados individuais podem mostrar lesões extensas com comprometimento cognitivo mínimo, assim como indivíduos com poucas hiperintensidades de sinal na substância branca podem ter declínio cognitivo, associações que podem estar relacionadas à reserva cognitiva e resiliência individual.

4.4.3 Correlação entre medidas de tensores de difusão e parâmetros de carga lesional

A correlação alta observada quando avaliados volumes de lesão em correspondência com medidas de difusão, com valores variando entre 0,514 e 0,750. Os efeitos foram menores na avaliação da tradicional escala FAKEKAS, onde encontramos efeito médio, com coeficientes de ρ que variaram entre 0,4107 e 0,414, de forma similar aos achados de van Straaten et al.,⁽⁸¹⁾ que em revisão de 618 idosos com vida independente, observaram medidas volumétricas de hipersinal em substância branca como mais sensíveis do que escores visuais na caracterização de sintomas relacionados com a memória.

Notamos correlação negativa entre FA global e parâmetros de carga lesional, tanto na avaliação de número de lesões, quanto no volume total de lesões, o que vai de encontro com os achados de Andersen et al., que em análise de pacientes com esclerose múltipla também encontraram médias menores dos valores de anisotropia fracionada em pacientes com maior carga de lesões de substância branca.⁽⁸²⁾

Os valores de Spearman ρ da correlação entre o volume de hiperintensidades de sinal na substância branca dos valores de FA, MD e PSMD foram respectivamente -0,630, 0,750 e 0,656 (Figura 58), valores de representam grande correlação, em acordo com os achados de Ducca et al.,⁽⁸³⁾ que na análise de 1754 indivíduos em um estudo com média de idade de 76 anos, encontraram valores menores de FA e maiores de MD em correlação com a carga de lesões na substância branca.

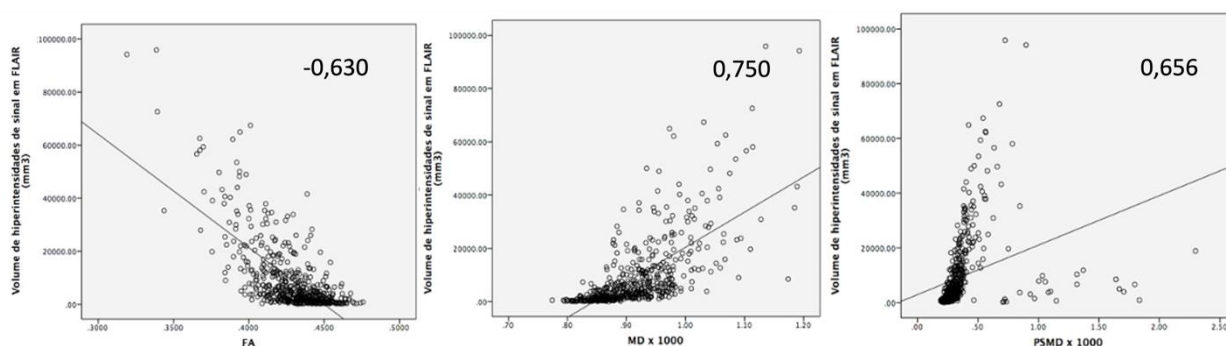


Figura 58. Relação entre o volume de hiperintensidades de sinal da substância branca em FLAIR (recuperação de inversão de fluidos atenuados) e dos valores globais de anisotropia fracionada, difusividade média e largura do pico de difusividade média

4.4.4 Correlação entre medidas de tensores de difusão e testes cognitivos

Observamos correlação positiva entre FA global e os testes 3MS e MMSE: quanto maior a pontuação no teste, maiores pontuações de FA global. Este resultado está de acordo com a literatura, assim como com Xing et al., que em análise de 77 participantes, com Fazekas 2 ou 3 e estratificados por idade, sexo, educação e presença do gene 4 da apolipoproteína E, encontraram que o valor médio de FA global foi o melhor marcador de risco para declínio cognitivo e teve correlação estatística com o escores do MMSE.⁽⁶²⁾ Tais achados permitem considerar que a anisotropia fracionada é um bom parâmetro referencial de lesão de substância branca do que o volume e número de lesões de substância branca e apresenta correlação com o comportamento e com funções cognitivas.

Achados similares à correlação significativa que encontramos dos testes de 3MS e MMSE com os valores que FA (coeficientes Spearman's ρ 0,315 e 0,285, $p < 0,001$) e valores de MD (coeficientes Spearman's ρ de -0,237 e -0,258), foram encontrados por Li et al.⁽⁸⁴⁾ em estudo de 995 sujeitos, com idade de $56,8 \pm 9,1$ anos, 34,8% homens, em uma coorte de estudo com enfoque na comunidade realizado em população rural na China, que também observaram valores globais de FA e MD significativamente associados com a performance cognitiva no teste de fluência verbal.

Mayo et al.,⁽⁴³⁾ em análise de 49 indivíduos com doença de Alzheimer em comparação com 48 idosos saudáveis, também encontraram resultados semelhantes, com valores baixos de FA e altos de MD no grupo com doença de Alzheimer, em correspondência com piores performances nos testes de memória e de função executiva.

Em análise de 252 pacientes, Ng et al.⁽⁸⁵⁾ também mostraram correspondência dos valores de anisotropia fracionada e difusividade média globais com a performance em testes cognitivos, e ressaltam o benefício do uso da avaliação global por não depender de regiões específicas e de variabilidade de acometimento das regiões mais alteradas. Ressaltam ainda a boa correlação com a análise no intervalo de 2 anos e defendem o uso do histograma de medidas de difusão como marcador preditor pré-clínico de piora cognitiva.

Forkel et al., em uma revisão sistemática de 2489 estudos de correlação da função cognitiva, sintomas clínicos e avaliação individual de tratos por meio de difusão por tractografia encontrou, que apesar da subnotificação do hemisfério

estudado, de lateralidades funcionais e assimetrias, a correlação dos dados de tratos e função revelou dados promissores na identificação de marcadores para a medicina de precisão.⁽⁸⁶⁾

Na avaliação por regiões de interesse, o fascículo longitudinal superior merece destaque, por ser considerado o maior feixe associativo de feixes de fibras do cérebro.⁽⁸⁷⁾ E de forma similar aos nossos achados, Koshiyama et al.,⁽⁸⁸⁾ em estudo de 583 voluntários sadios de 18 a 68 anos, com média de idade de 30.8 anos, encontraram boa correlação dos valores de FA no fascículo longitudinal superior com testes de performance da memória e de habilidade visoespacial.

De forma similar aos nossos achados de associação de alteração nos testes cognitivos mais relacionada com o fascículo fronto-occipital inferior, giro do cíngulo, radiação talâmica posterior e fórnix, Deng et al.⁽⁷⁵⁾ encontraram correlação de maiores frequências cardíacas com pior performance em testes de inteligência fluida e tempo de resposta a tarefas cognitivas, assim piores valores de integridade da substância branca indexada aos valores de FA nos tratos do lemnisco medial, radiação talâmica posterior, fascículo fronto-occipital inferior, parte acústica parahipocampal do giro do cíngulo e radiação talâmica posterior.

A análise por regressão linear multivariada por tratos de substância branca, com controle para idade, escolaridade e sexo, mostrou resultados similares ao estudo de Nagy et al.⁽⁸⁹⁾ Grupo esse, que em avaliação de 25 crianças, com média de idade de 11.9 anos, encontrou valores de FA mais relacionados com os resultados de teste cognitivos de memória no fascículo frontoparietal superior, fascículo frontal inferior, corpo caloso anterior e fascículo têmporo-occipital. As regiões de maior interação com resultados cognitivos em nossa população foram fascículo longitudinal superior, fascículo fronto-occipital inferior, giro do cíngulo e *stratum* sagital.

Em outro estudo de análise entre achados de imagem e correlações clínicas, Shaikh et al.,⁽⁹⁰⁾ exploraram dados de difusão na comparação de 79 pacientes com Alzheimer, angiopatia amiloide e declínio cognitivo leve em comparação com 69 controles saudáveis. Estes autores encontraram diferenças significativas de difusividade no fórnix na angiopatia amiloide e doença de Alzheimer em comparação com indivíduos com declínio cognitivo leve.

Os estudos OCTAGENE e UK Biobank têm similares protocolos de ressonância magnética e processamento das imagens, o que permite a comparação das medidas de difusão, que tiveram resultados semelhantes, conforme previmos nas

hipóteses, com pequenas variações para a maioria das regiões, médias de variações entre -0,58% e 3,06% para FA e MD. Esses valores médios estão abaixo dos erros esperados nas comparações de reprodutibilidade entre equipamentos encontrados por Pfefferbaum et al.⁽⁹¹⁾ (seção 4.5).

A distribuição de valores por tratos de interesse apresentou padrão análogo na população dos dois estudos (OCTAGENE e UK Biobank), com maiores variações nas colunas do fórnix em concordância com a literatura. Cahn et al.,⁽⁹²⁾ atribuíram a possibilidade de diferenças relacionadas com volume parcial nessa região, um fator observado mesmo em imagens de alta resolução. E ainda no mesmo sentido, variações nas medidas de difusão do fórnix foram também encontrados por Chen et al.,⁽⁹³⁾ que caracterizaram diferenças em subregiões do fórnix em 20 indivíduos saudáveis entre 23 e 66 anos, e concluíram que tais diferenças de sub-regiões foram mais específicas e precederam a variação no volume hipocampal.

4.5 Limitações

Os dados disponibilizados no estudo nos fornecem informações sobre sexo, idade e testes cognitivos. No entanto Vidal-Pineiro em revisão de casos de grandes amostras como o UK Biobank, encontrou fatores relacionados com a primeira infância, como peso de nascimento como significativos, que não estão disponíveis para a amostra da nossa população.⁽⁹⁴⁾

A redução do volume encefálico ocorre em diferentes velocidades no parênquima encefálico e sua análise pelo volume total cerebral ou apenas segmentada para substância branca e cinzenta, pode ser superficial e de menor impacto.⁽⁹⁵⁾ Assim, acreditamos que a abordagem analítica proposta limitada à segmentação de estruturas cerebrais possíveis pelos dados já adquiridos.

A comparação de resultados de FA nos estudos OCTAGENE e UK Biobank é limitada e na literatura encontra ressalvas de possíveis diferenças relacionadas a versões de software, mesmo que os equipamentos e fabricantes sejam idênticos. Pfefferbaum⁽⁹¹⁾ et al., em análise de 10 jovens saudáveis, nos quais analisaram a reprodutibilidade para o FA no mesmo equipamento e em diferentes equipamentos, notaram que o viés médio sistemático foi de até 4,5% para diferentes aparelhos na

análise do corpo caloso. Esse valor está acima da diferença média que encontramos na comparação entre os estudos OCTAGENE e UK Biobank.

5 CONCLUSÕES

1. Foi realizada a descrição da distribuição de volume cerebral total, das lesões de substância branca e dos parâmetros de tensores de difusão dos participantes do estudo OCTAGENE (amostra epidemiológica da população idosa de São Paulo, SP), amostra de participantes do estudo SABE;

2. Observamos correlação negativa entre medidas de volume cerebral e parâmetro (anisotropia fracionada global) de tensores de difusão em relação com a idade. Correlação positiva entre a carga de lesões de substância branca na sequência FLAIR -recuperação de inversão de fluidos atenuados- (volume e número de lesões e escala de Fazekas) e a idade dos participantes;

3. Houve correlação negativa entre a carga hiperintensidades de sinal da substância branca na sequência FLAIR - recuperação de inversão de fluidos atenuados (volume e número de lesões e escala de Fazekas) e testes cognitivos;

4. Houve correlação negativa entre as medidas de anisotropia fracionada (anisotropia fracionada global) e os parâmetros de carga lesional;

5. Observou-se correlação positiva entre as medidas de anisotropia fracionada (anisotropia fracionada global) e testes cognitivos. A observação de que houve correlação entre os valores quantitativos de ressonância magnética cerebral, idade e testes cognitivos em nossa amostra mostra que esta técnica pode ser um biomarcador de processos de envelhecimento normal e alterado em idosos habitantes da cidade de São Paulo;

6. Observamos medidas semelhantes de tensores de difusão na comparação entre a amostra de participantes do estudo OCTAGENE e UK Biobank.

6 REFERÊNCIAS

1. Morley JE. An overview of Cognitive impairment. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(4):505–13.
2. Gonzales MM, Garbarino VR, Pollet E, Palavicini JP, Kellogg DL Jr, Kraig E, et al. Biological aging processes underlying Cognitive decline and neurodegenerative disease. *J Clin Invest*. 2022;132(10):e158453.
3. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW, Doerr C. Alzheimer Disease (Nursing). 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–
4. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210. Erratum in: *Lancet*. 2017;390(10106):e38.
5. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2022;18(4):700–89.
6. Cao X, Chen C, Zhang J, Xue QL, Hoogendijk EO, Liu X, et al. Aging metrics incorporating Cognitive and physical function capture mortality risk: results from two prospective cohort studies. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):378.
7. Mana J, Bezdicek O. Cognition in successful aging: systematic review and future directions. *Clin Gerontol*. 2022;45(3):477–85.
8. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3):227–37.
9. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-mental State Examination by age and educational level. *JAMA*. 1993;269(18):2386–91.
10. Berezuk C, Scott SC, Black SE, Zakzanis KK. Cognitive reserve, cognition, and real-world functioning in MCI: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2021;43(10):991–1005.
11. Gallegos M, Morgan ML, Cervigni M, Martino P, Murray J, Calandra M, et al. 45 Years of the Mini-mental State Examination (MMSE): a perspective from ibero-america. *Dement Neuropsychol*. 2022;16(4):384–7.
12. Ryan J, Woods RL, Britt C, Murray AM, Shah RC, Reid CM, et al.; ASPREE Investigator Group. Normative performance of healthy older individuals on the Modified Mini-mental State (3MS) examination according to ethno-racial group, gender, age, and education level. *Clin Neuropsychol*. 2019;33(4):779–97.
13. Lee BC, Mintun M, Buckner RL, Morris JC. Imaging of Alzheimer's disease. *J Neuroimaging*. 2003;13(3):199–214.
14. Wahlund LO. Structural brain imaging as a diagnostic tool in dementia, why and how? *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020;306:111183.
15. Kim J, Jeong M, Stiles WR, Choi HS. Neuroimaging modalities in Alzheimer's disease: diagnosis and clinical features. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6079.

16. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild Cognitive impairment. *J Neurol*. 2019;266(6):1293–302.
17. Terribilli D, Schauffelberger MS, Duran FL, Zanetti MV, Curiati PK, Menezes PR, et al. Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. *Neurobiol Aging*. 2011;32(2):354–68.
18. Wu A, Sharrett AR, Gottesman RF, Power MC, Mosley TH Jr, Jack CR Jr, et al. Association of brain magnetic resonance imaging signs with Cognitive outcomes in persons with nonimpaired cognition and mild Cognitive impairment. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e193359.
19. Cole JH, Poudel RP, Tsagkrasoulis D, Caan MW, Steves C, Spector TD, et al. Predicting brain age with deep learning from raw imaging data results in a reliable and heritable biomarker. *Neuroimage*. 2017;163:115–24.
20. Soch J, Richter A, Kizilirmak JM, Schütze H, Feldhoff H, Fischer L, et al. Structural and functional MRI Data differentially predict chronological age and behavioral memory performance. *eNeuro*. 2022;9(6):ENEURO.0212-22.2022.
21. Topiwala A, Wang C, Ebmeier KP, Burgess S, Bell S, Levey DF, et al. Associations between moderate alcohol consumption, brain iron, and cognition in UK Biobank participants: observational and mendelian randomization analyses. *PLoS Med*. 2022;19(7):e1004039.
22. Rodrigues MA, Rodrigues TP, Zatz M, Lebrão ML, Duarte YA, Naslavsky MS, et al. Quantitative evaluation of brain volume among elderly individuals in São Paulo, Brazil: a population-based study. *Radiol Bras*. 2019;52(5):293-8.
23. Bethlehem RA, Seidlitz J, White SR, Vogel JW, Anderson KM, Adamson C, et al.; 3R-BRAIN; AIBL; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Alzheimer's Disease Repository Without Borders Investigators; CALM Team; Cam-CAN; CCNP; COBRE; cVEDA; ENIGMA Developmental Brain Age Working Group; Developing Human Connectome Project; FinnBrain; Harvard Aging Brain Study; IMAGEN; KNE96; Mayo Clinic Study of Aging; NSPN; POND; PREVENT-AD Research Group; VETSA. Brain charts for the human lifespan. *Nature*. 2022;604(7906):525–33.
24. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(2):774–81.
25. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012;62(2):782–90.
26. Park HY, Suh CH, Heo H, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic performance of hippocampal volumetry in Alzheimer's disease or mild Cognitive impairment: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2022;32(10):6979–91.
27. Whitwell JL. Progression of atrophy in Alzheimer's disease and related disorders. *Neurotox Res*. 2010;18(3-4):339–46.
28. Dutt S, Li Y, Mather M, Nation DA; Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Brainstem substructures and cognition in prodromal Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*. 2021;15(5):2572–82.
29. Menary K, Collins PF, Porter JN, Muetzel R, Olson EA, Kumar V, et al. Associations between cortical thickness and general intelligence in children, adolescents and young adults. *Intelligence*. 2013;41(5):597–606.

30. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351–6.
31. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(4):390–7.
32. Ye M, Zhou Y, Chen H, Zhu S, Diao S, Zhao J, et al. Heterogeneity of white matter hyperintensity and Cognitive impairment in patients with acute lacunar stroke. *Brain Sci.* 2022;12(12):1674.
33. Morrison C, Dadar M, Villeneuve S, Ducharme S, Collins DL. White matter hyperintensity load varies depending on subjective Cognitive decline criteria. *Geroscience.* 2023;45(1):17–28.
34. Andere A, Jindal G, Molino J, Collins S, Merck D, Burton T, et al. Volumetric white matter hyperintensity ranges correspond to fazekas scores on brain MRI. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022;31(4):106333.
35. Bahsoun MA, Khan MU, Mitha S, Ghazvanchahi A, Khosravani H, Jabejdar Maralani P, et al. FLAIR MRI biomarkers of the normal appearing brain matter are related to cognition. *Neuroimage Clin.* 2022;34:102955.
36. Torres-Simon L, Cuesta P, Del Cerro-Leon A, Chino B, Orozco LH, Marsh EB, et al. The effects of white matter hyperintensities on MEG power spectra in population with mild Cognitive impairment. *Front Hum Neurosci.* 2023;17:1068216.
37. Afzali M, Pieciak T, Newman S, Garyfallidis E, Özarslan E, Cheng H, et al. The sensitivity of diffusion MRI to microstructural properties and experimental factors. *J Neurosci Methods.* 2021;347:108951.
38. Ranzenberger LR, Snyder T. Diffusion tensor imaging. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2022.
39. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13(4):534–46.
40. Lochner C, Fouché JP, du Plessis S, Spottiswoode B, Seedat S, Fineberg N, et al. Evidence for Fractional Anisotropy and Mean diffusivity white matter abnormalities in the internal capsule and cingulum in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2012;37(3):193-9.
41. Zanon Zotin MC, Schoemaker D, Raposo N, Perosa V, Bretzner M, Sveikata L, et al. Peak Width of Skeletonized Mean diffusivity in cerebral amyloid angiopathy: Spatial signature, Cognitive, and neuroimaging associations. *Front Neurosci.* 2022;16:1051038.
42. Alizadeh M, Kozłowski L, Muller J, Ashraf N, Shahrampour S, Mohamed FB, et al. Hemispheric regional based analysis of diffusion tensor imaging and diffusion tensor tractography in patients with temporal lobe epilepsy and correlation with patient outcomes. *Sci Rep.* 2019;9(1):215.
43. Mayo CD, Garcia-Barrera MA, Mazerolle EL, Ritchie LJ, Fisk JD, Gawryluk JR; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between DTI metrics and Cognitive function in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2019;10:436.
44. Gyebnár G, Szabó A, Sirály E, Fodor Z, Sákovics A, Salacz P, et al. What can DTI tell about early Cognitive impairment? Differentiation between MCI subtypes and healthy controls by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2018;272:46–57.

45. Reginold W, Luedke AC, Tam A, Itorralba J, Fernandez-Ruiz J, Reginold J, et al. Cognitive function and 3-Tesla magnetic resonance imaging tractography of white matter hyperintensities in elderly persons. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2015;5(3):387–94.
46. Reginold W, Itorralba J, Tam A, Luedke AC, Fernandez-Ruiz J, Reginold J, et al. Correlating quantitative tractography at 3T MRI and Cognitive tests in healthy older adults. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(4):1223–30.
47. Etherton MR, Wu O, Cougo P, Giese AK, Cloonan L, Fitzpatrick KM, et al. Integrity of normal-appearing white matter and functional outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017;88(18):1701–8.
48. Aisen PS, Petersen RC, Donohue M, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer's disease neuroimaging initiative 2 clinical core: progress and plans. *Alzheimers Dement*. 2015;11(7):734–9.
49. Littlejohns TJ, Holliday J, Gibson LM, Garratt S, Oesingmann N, Alfaro-Almagro F, et al. The UK Biobank imaging enhancement of 100,000 participants: rationale, data collection, management and future directions. *Nat Commun*. 2020;11(1):2624.
50. Lebrão ML, Duarte YA, Santos JL, Silva NN. 10 Years of SABE Study: background, methodology and organization of the study. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;21 Suppl 2:e180002.
51. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild Cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD010783.
52. Tombaugh TN. Test-retest reliable coefficients and 5-year change scores for the MMSE and 3MS. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(4):485–503.
53. Webb KL, Ryan J, Wolfe R, Woods RL, Shah RC, Murray AM, et al. Test-Retest reliability and minimal detectable change of four Cognitive tests in community-dwelling older adults. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(4):1683–93.
54. Kochhann R, Varela JS, Lisboa CSM, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol*. 2014;4(1):35-41.
55. Monroe T, Carter M. Using the Folstein Mini Mental State Exam (MMSE) to explore methodological issues in Cognitive aging research. *Eur J Ageing*. 2012;9(3):265-74.
56. Tran P, Thoprakarn U, Gourieux E, Dos Santos CL, Cavedo E, Guizard N, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiatives, for the Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging Initiative. Automatic segmentation of white matter hyperintensities: validation and comparison with state-of-the-art methods on both Multiple Sclerosis and elderly subjects. *Neuroimage Clin*. 2022;33:102940.
57. Dourado DD, Aith FM. A regulação da inteligência artificial na saúde no Brasil começa com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais. *Rev Saude Publica*. 2022;56:80.
58. Ribaldi F, Altomare D, Jovicich J, Ferrari C, Picco A, Pizzini FB, et al. Accuracy and reproducibility of automated white matter hyperintensities segmentation with Lesion Segmentation Tool: a European multi-site 3T study. *Magn Reson Imaging*. 2021;76:108–15.

59. Han X, Kwitt R, Aylward S, Bakas S, Menze B, Asturias A, et al. Brain extraction from normal and pathological images: a joint PCA/Image-Reconstruction approach. *Neuroimage*. 2018;176:431–45.
60. Oishi K, Faria A, Jiang H, Li X, Akhter K, Zhang J, et al. Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping: application to normal elderly and Alzheimer's disease participants. *Neuroimage*. 2009;46(2):486–99.
61. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155–9.
62. Xing Y, Yang J, Zhou A, Wang F, Wei C, Tang Y, et al. White matter fractional anisotropy is a superior predictor for cognitive impairment than brain volumes in older adults with confluent white matter hyperintensities. *Front Psychiatry*. 2021;12:633811.
63. Richards T, Stevenson J, Crouch J, Johnson LC, Maravilla K, Stock P, et al. Tract-based Spatial Statistics of diffusion tensor imaging in adults with dyslexia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1134–9.
64. Roberts RM, Mathias JL, Rose SE. Relationship between diffusion tensor imaging (DTI) findings and cognition following pediatric TBI: a meta-analytic review. *Dev Neuropsychol*. 2016;41(3):176–200.
65. Guo C, Ferreira D, Fink K, Westman E, Granberg T. Repeatability and reproducibility of FreeSurfer, FSL-SIENAX and SPM brain volumetric measurements and the effect of lesion filling in multiple sclerosis. *Eur Radiol*. 2019;29(3):1355–64.
66. McGuire SA, Wijtenburg SA, Sherman PM, Rowland LM, Ryan M, Sladky JH, et al. Reproducibility of quantitative structural and physiological MRI measurements. *Brain Behav*. 2017;7(9):e00759.
67. Grossner EC, Bernier RA, Brenner EK, Chiou KS, Hillary FG. Prefrontal gray matter volume predicts metaCognitive accuracy following traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2018;32(4):484–94.
68. Dadar M, Mahmoud S, Zhernovaia M, Camicioli R, Maranzano J, Duchesne S; CCNA Group. White matter hyperintensity distribution differences in aging and neurodegenerative disease cohorts. *Neuroimage Clin*. 2022;36:103204.
69. Bos D, Wolters FJ, Darweesh SK, Vernooij MW, de Wolf F, Ikram MA, et al. Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of population-based evidence. *Alzheimers Dement*. 2018;14(11):1482–92.
70. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684–96.
71. Luque Laguna PA, Combes AJ, Streffer J, Einstein S, Timmers M, Williams SC, et al. Reproducibility, reliability and variability of FA and MD in the older healthy population: a test-retest multiparametric analysis. *Neuroimage Clin*. 2020;26:102168.
72. Guo Y, Yang X, Yuan Z, Qiu J, Lu W. A comparison between diffusion tensor imaging and generalized q-sampling imaging in the age prediction of healthy adults via machine learning approaches. *J Neural Eng*. 2022;19(1).
73. Daviet R, Aydogan G, Jagannathan K, Spilka N, Koellinger PD, Kranzler HR, et al. Associations between alcohol consumption and gray and white matter volumes in the UK Biobank. *Nat Commun*. 2022;13(1):1175.

74. Wallace EJ, Mathias JL, Ward L. The relationship between diffusion tensor imaging findings and Cognitive outcomes following adult traumatic brain injury: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:93–103.
75. Deng YT, Kuo K, Wu BS, Ou YN, Yang L, Zhang YR, et al. Associations of resting heart rate with incident dementia, cognition, and brain structure: a prospective cohort study of UK Biobank. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):147.
76. Buchpiguel M, Rosa P, Squarzoni P, Duran FL, Tamashiro-Duran JH, Leite CC, et al. Differences in total brain volume between sexes in a cognitively unimpaired elderly population. *Clinics (São Paulo).* 2020;75:e2245.
77. Haller S, Montandon ML, Rodriguez C, Garibotto V, Herrmann FR, Giannakopoulos P. Hippocampal volume loss, brain amyloid accumulation, and APOE status in cognitively intact elderly subjects. *Neurodegener Dis.* 2019;19(3-4):139–47.
78. Wang J, Zhou Y, He Y, Li Q, Zhang W, Luo Z, et al. Impact of different white matter hyperintensities patterns on cognition: a cross-sectional and longitudinal study. *Neuroimage Clin.* 2022;34:102978.
79. Bonberg N, Wulms N, Dehghan-Nayyeri M, Berger K, Minnerup H. Sex-specific causes and consequences of white matter damage in a middle-aged cohort. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:810296.
80. Alber J, Alladi S, Bae HJ, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to Cognitive impairment and dementia (VCID): knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dement (N Y).* 2019;5(1):107–17.
81. van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, et al.; LADIS Group. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke.* 2006;37(3):836–40.
82. Andersen KW, Lasič S, Lundell H, Nilsson M, Topgaard D, Sellebjerg F, et al. Disentangling white-matter damage from physiological fibre orientation dispersion in multiple sclerosis. *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa077.
83. Ducca EL, Gomez GT, Palta P, Sullivan KJ, Jack CR, Knopman DS, Get al. Physical frailty and brain white matter abnormalities: the atherosclerosis risk in communities study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023;78(2):357-64.
84. Li WX, Yuan J, Han F, Zhou LX, Ni J, Yao M, et al. White matter and gray matter changes related to cognition in community populations. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1065245.
85. Ng YL, Tan CS, Egle M, Gyanwali B, Tozer DJ, Markus HS, et al. The association of diffusion tensor MRI measures of normal appearing white matter and cognition. *Cereb Circ Cogn Behav.* 2023;5:100174.
86. Forkel SJ, Friedrich P, Thiebaut de Schotten M, Howells H. White matter variability, cognition, and disorders: a systematic review. *Brain Struct Funct.* 2022;227(2):529–44.
87. Janelle F, Iorio-Morin C, D'amour S, Fortin D. Superior longitudinal fasciculus: a review of the anatomical descriptions with functional correlates. *Front Neurol.* 2022;13:794618.
88. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Yamashita F, et al. Association between the superior longitudinal fasciculus and perceptual organization and working memory: a diffusion tensor imaging study. *Neurosci Lett.* 2020;738:135349.

89. Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T. Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *J Cogn Neurosci*. 2004;16(7):1227–33.
90. Shaikh I, Beaulieu C, Gee M, McCreary CR, Beaudin AE, Valdés-Cabrera D, et al. Diffusion tensor tractography of the fornix in cerebral amyloid angiopathy, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2022;34:103002.
91. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Replicability of diffusion tensor imaging measurements of fractional anisotropy and trace in brain. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18(4):427–33.
92. Cahn AJ, Little G, Beaulieu C, Tétreault P. Diffusion properties of the fornix assessed by deterministic tractography shows age, sex, volume, cognitive, hemispheric, and twin relationships in young adults from the Human Connectome Project. *Brain Struct Funct*. 2021;226(2):381–95.
93. Chen DQ, Strauss I, Hayes DJ, Davis KD, Hodaie M. Age-related changes in diffusion tensor imaging metrics of fornix subregions in healthy humans. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(3):151–9.
94. Vidal-Pineiro D, Wang Y, Krogsrud SK, Amlie IK, Baaré WFC, Bartres-Faz D, et al. Individual variations in 'brain age' relate to early-life factors more than to longitudinal brain change. *Elife*. 2021;10:e69995. Erratum in: *Elife*. 2022;11.
95. Oishi K, Faria AV, Yoshida S, Chang L, Mori S. Quantitative evaluation of brain development using anatomical MRI and diffusion tensor imaging. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31(7):512-24.

Abstract

Introduction: Reduced Cognitive performance in the elderly is an important topic due to its high prevalence, impact on society and the growing interest in preserving health in aging. As a diagnostic method, magnetic resonance imaging has proven to be of great value in evaluating the effects of aging on the central nervous system, with the possibility of a better understanding of associated risk factors and comparative analyzes of therapeutic interventions. However, the correlation of structural findings from brain MRIs with Cognitive scales still requires better investigation. Studies with population-based sample that can be used for this analysis are quite scarce in the literature, particularly in Brazil. **Purpose:** To evaluate whether there is a correlation between the results of cognition tests in elderly people and parameters obtained by MR images including: quantification of brain volume, quantification of signal changes of white matter in Fluid-attenuated inversion recovery and quantification of diffusivity in the white matter. **Methods:** Retrospective analysis of data obtained from population-based epidemiological sample of elderly who underwent magnetic resonance imaging using 3T equipment (SABE and OCTAGENE studies). Image processing was carried out using the program FMRIB Software Library, with the tools for correcting distortions induced by magnetic susceptibility (TOPUP), for correcting EDDY currents (EDDY), and adjusting diffusion tensors, Tract-based Spatial Statistics and final analysis of whole-brain and voxel-wise values followed by joint assessment of Fractional Anisotropy and MD in white matter tracts. Whole-brain peak width of Mean diffusivity data were processed using a publicly available script (PSMD Maker, Version 1.0; <http://www.psmd-maker.com>). Quantitative analyzes of signal changes in Fluid-attenuated inversion recovery were performed using lesion segmentation mapping program and the Fazekas scale. Cognitive performance was assessed using the Mini Mental State Examination questionnaires, scales with wide validation in Latin America. The relationship between these measurements was assessed through association measures considering control variables (age, sex and education) and compared with analyzes of similar sample from the United Kingdom population (UK Biobank). **Results:** The final study sample consisted of 504 individuals. We observed a positive correlation between the load of white matter lesions in the Fluid-attenuated inversion recovery sequence (Fazekas scale, volume, and number of lesions) and the age of participants ($R=0.597$, $p<0.001$). There was a negative correlation between Fractional Anisotropy measures (global Fractional Anisotropy) and

lesion load parameters ($r = -0.630$; $p < 0.001$). A positive correlation was observed between Fractional Anisotropy measures (global Fractional Anisotropy) and neuropsychological performance parameters ($r = 0.314$, $p < 0.001$). The difference in Fractional Anisotropy and MD measures between the OCTAGENE and UK Biobank studies was 0.00 and 0.02%, respectively, in the studied groups. **Conclusion:** The findings in our population sample were similar to those in the literature, both in structural and microstructural analyses. Particularly, we observed microstructural similarities between the Brazil and UK samples. There was a negative correlation between brain volume and age, and a positive correlation of white matter signal hyperintensities in Fluid-attenuated inversion recovery with age. Correlation was observed between measures of microstructural organization of white matter (positive in the case of Fractional Anisotropy and Peak Width of Skeletonized Mean diffusivity measures and negative in the case of MD measures) and Cognitive tests. The observation that there was a correlation between quantitative values of brain magnetic resonance and Cognitive tests in our sample, even when adjusted for age, education, and gender, shows that this technique can be a biomarker for both normal and altered aging processes.

Keywords: Diffusion tensor imaging; Cognitive dysfunction; Dementia; Neuroimaging; Aging

Apêndices

Apêndice 1. Avaliação cognitiva

SEÇÃO B - AVALIAÇÃO COGNITIVA

A SEÇÃO B SÓ DEVE SER RESPONDIDA PELO(A) IDOSO(A).

NESTE ESTUDO ESTAMOS INVESTIGANDO COMO O(A) SR(A) SE SENTE A RESPEITO DE ALGUNS PROBLEMAS DE SAÚDE. GOSTARIAMOS DE COMEÇAR COM ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE SUA MEMÓRIA.

B.1 Como o(a) sr(a) avalia sua memória atualmente? (leia as opções)	EXCELENTE 1 MUITO BOA 2 BOA 3 REGULAR 4 MÁ 5 NS 8 NR 9
B.2 Comparando com um ano atrás, o(a) sr(a) diria que agora sua memória está melhor, igual ou pior?	MELHOR 1 IGUAL 2 PIOR 3 NS 8 NR 9
B.2a Durante um minuto, diga o nome de todos os animais que conseguir lembrar. (ANOTE TUDO O QUE O IDOSO FALAR NO PERÍODO DE UM MINUTO)	 NR 99
B.3 Por favor me diga a data de hoje. PERGUNTE MÊS, DIA, ANO, E DIA DA SEMANA. ANOTE UM PONTO EM CADA RESPOSTA CORRETA	Correto DIA DO MÊS MÊS ANO DIA DA SEMANA HORA APROXIMADA TOTAL ☐ Segunda-feira ... 01 ☐ Terça-feira ... 02 ☐ Quarta-feira ... 03 ☐ Quinta-feira ... 04 ☐ Sexta-feira ... 05 ☐ Sábado ... 06 ☐ Domingo ... 07 ☐ → NÃO SOMAR HORA
B.4	

SEÇÃO B - AVALIAÇÃO COGNITIVA

B.4

Agora vou lhe dar o nome de três objetos. Quando eu terminar lhe pedirei que repita em voz alta todas as palavras que puder lembrar, em qualquer ordem. Guarde quais são porque vou voltar a perguntar mais adiante. O Sr. tem alguma pergunta?

LEIA OS NOMES DOS OBJETOS DEVAGAR E DE FORMA CLARA SOMENTE UMA VEZ E ANOTE.

SE O TOTAL É DIFERENTE DE "3":

- 1) REPITA TODOS OS OBJETOS ATÉ QUE O ENTREVISTADO OS APRENDA. MÁXIMO DE REPETIÇÕES: 5 VEZES
- 2) ANOTE O NUMERO DE REPETIÇÕES QUE TEVE QUE FAZER
- 3) NUNCA CORRIJA A PRIMEIRA PARTE
- 4) ANOTA-SE UM PONTO POR CADA OBJETO LEMBRADO E ZERO PARA OS NÃO LEMBRADOS

B. 05

	Correto	Lembrou.....1
ÁRVORE	☐	Não lembrou....0
MESA	☐	
CACHORRO	☐	
TOTAL	☐	

NÚMERO DE REPETIÇÕES:

(FALE DEVAGAR E OLHANDO DE FRENTE PARA O(A) IDOSO(A).)

B.5

Agora vou dizer alguns números e gostaria que o Sr. repetisse de trás para frente:

1 3 5 7 9

ANOTE A RESPOSTA NO ESPAÇO CORRESPONDENTE.

B. 06

RESPOSTA DO ENTREVISTADO:

9	7	5	3	1

RESPOSTA CORRETA:

ACERTOS

Número de dígitos na ordem correta:

B.6

Vou lhe dar um papel e quando eu o entregar, apanhe o papel com sua mão direita, dobre-o na metade com as duas mãos e coloque-o sobre suas pernas.

PASSE O PAPEL E ANOTE 1 PONTO PARA CADA AÇÃO CORRETA.

(FALE DEVAGAR E OLHANDO DE FRENTE PARA O(A) IDOSO(A).)

B. 07

AÇÃO CORRETA = 1 AÇÃO INCORRETA = 0

	CORRETO
PEGA O PAPEL COM A MÃO DIREITA.....	☐
DOBRA NA METADE COM AS DUAS MÃOS.....	☐
COLOCA O PAPEL SOBRE AS PERNAS.....	☐
TOTAL	☐

B.7

Há alguns minutos, li uma série de 3 palavras e o(a) sr(a) repetiu as que lembrou. Por favor, diga-me agora quais ainda se lembra.

ANOTE 1 PONTO POR RESPOSTA CORRETA EM QUALQUER ORDEM.

B. 08

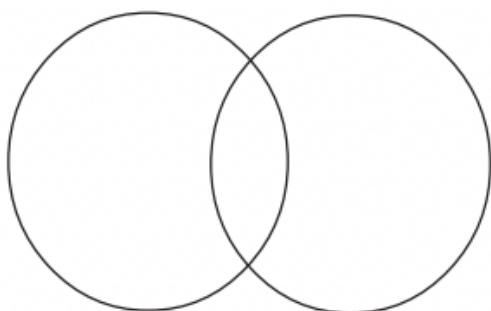
	Correto	Lembrou.....1
ÁRVORE	☐	Não lembrou....0
MESA	☐	
CACHORRO	☐	
TOTAL	☐	

SEÇÃO B - AVALIAÇÃO COGNITIVA

B.8

Por favor, copie este desenho.

ENTREGUE AO ENTREVISTADO O DESENHO COM OS CÍRCULOS QUE SE CRUZAM. A AÇÃO ESTÁ CORRETA SE OS CÍRCULOS NÃO SE CRUZAM MAIS DO QUE A METADE. ANOTE UM PONTO SE O DESENHO ESTIVER CORRETO



B. 09

Correto

TOTAL

B.9 FILTRO

SOME AS RESPOSTAS CORRETAS ANOTADAS NAS PERGUNTAS B.04 A B.09 E ANOTE O TOTAL NA CASELA.

(A PONTUAÇÃO MÁXIMA É 19)

B. 10

TOTAL

A SOMA É 13 OU MAIS 1 →

**VÁ PARA
B.12**

A SOMA É 12 OU MENOS 2

B.9a

Se em **B10** a soma for 12 ou menos pergunte se há outra pessoa na casa que possa ajudar a responder o questionário a partir da **SEÇÃO C**.

B. 11

HÁ UM INFORMANTE AUXILIAR?

SIM 1

NÃO 2



ANOTE O NOME DO INFORMANTE E
APLIQUE A ELE A ESCALA PFEFFER:

NOME

SEÇÃO B - AVALIAÇÃO COGNITIVA

**OBS. AS PERGUNTAS B31, B32 e B12 A B16 DEVEM SER RESPONDIDAS
SÓ PELA PESSOA IDOSA.**

B.12

**Por favor me diga O LOCAL em que o(a) Sr(a)
está**

ANOTE UM PONTO EM CADA
RESPOSTA CORRETA

B. 31

Correto

LOCAL DA CASA (quarto, sala, etc)

LOCAL (CASA OU APTO)

ENDEREÇO

CIDADE

ESTADO

TOTAL

B.13

**Por favor, gostaria que o(a) Sr(a) subtraísse
7 de 100 por cinco vezes.**

ANOTE A RESPOSTA NO ESPAÇO
CORRESPONDENTE

B. 32

RESPOSTA DO ENTREVISTADO:

RESPOSTA CORRETA:

93 86 79 72 65

respostas corretas:

SEÇÃO B - AVALIAÇÃO COGNITIVA

OBS. AS PERGUNTAS B12 A B16 DEVEM SER RESPONDIDAS SÓ PELA PESSOA IDOSA.

B.14

Mostrar uma caneta e um relógio e pedir para o(a) idoso(a) nomeá-los

B. 12

Caneta:

Relógio:

CADA RESPOSTA CORRETA
= 1 ponto

Total de pontos:

B.15

Agora, vou dizer uma frase e gostaria que, em seguida, o(a) Sr(a) a repetisse:

"NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ"

FALE DEVAGAR E OLHANDO DE
FRENTE PARA O(A) IDOSO(A).

B. 13

RESPOSTA CORRETA = 1 ponto

Total de pontos:

B.16

Agora, vou lhe mostrar uma frase e gostaria que, em seguida, o(a) Sr(a) fizesse o que leu:

Mostre a frase **"FECHE OS OLHOS"**

B. 14

RESPOSTA CORRETA = 1 ponto

Total de pontos:

B.17

Agora, vou lhe **PEDIR PARA ESCREVER** uma frase qualquer:

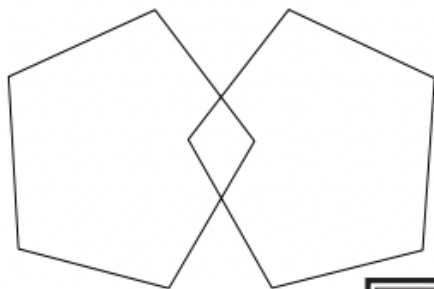
B. 15

Total de pontos:

B.18

Por favor, copie este desenho.

ENTREGUE AO ENTREVISTADO O DESENHO COM OS PENTÁGONOS QUE SE CRUZAM. A AÇÃO ESTÁ CORRETA SE OS PENTÁGONOS NÃO SE CRUZAM MAIS DO QUE A METADE. ANOTE UM PONTO SE O DESENHO ESTIVER CORRETO.



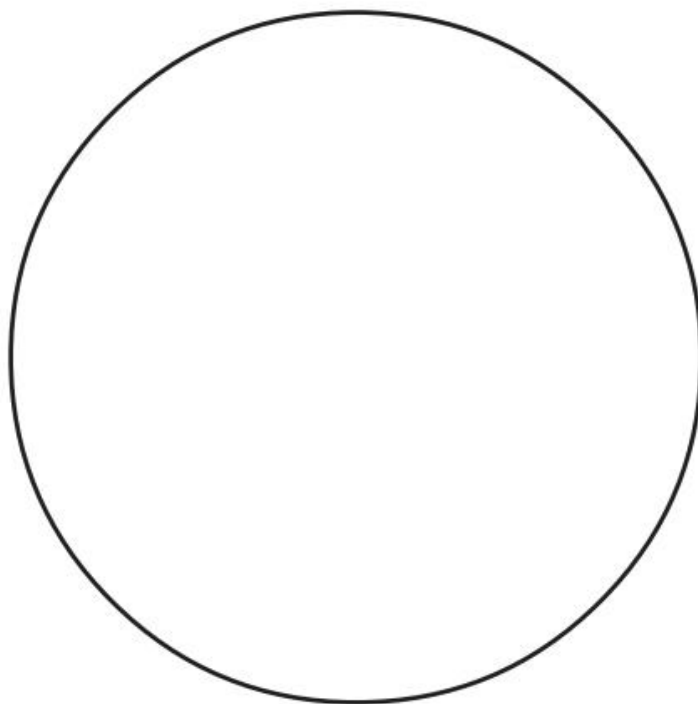
B. 16

Correto

TOTAL

TESTE DO RELÓGIO

ESTE CÍRCULO É UM RELÓGIO. DESENHE OS NÚMEROS QUE HÁ NO RELÓGIO
MARCANDO 11 HORAS E 10 MINUTOS.



0	Inabilidade absoluta para representar o relógio.
1	O desenho tem algo a ver com o relógio mas com desorganização visuoespacial grave.
2	Desorganização visuoespacial moderada que leva à uma marcação de hora incorreta, perseverança, confusão esquerda-direita, números faltando, números repetidos, sem ponteiros, com ponteiros em excesso.
3	Distribuição visuoespacial correta com marcação errada da hora.
4	Pequenos erros espaciais com dígitos e hora corretos.
5	Relógio perfeito.

RESULTADO

SERVAÇÕES:
