



Anatomia da Doença de Alzheimer: Correlação entre Perfil Neuropsicológico e Imagem

João Manuel de Figueiredo Baranda Marques Xavier

Orientador: Professor Doutor Joaquim Luís Ramos Torres Couto Reis

Co-Orientador: Dr. Ricardo Jorge Ferreira Taipa

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto

Porto, 2013

Resumo

Introdução: A doença de Alzheimer evolui com diferentes padrões de atrofia cortical, avaliável por ressonância magnética nuclear, e com diferentes tipos de perfil neuropsicológico.

Objetivos: Este estudo teve como objectivo avaliar a distribuição da atrofia em locais específicos do cérebro e a sua relação com o perfil cognitivo.

Material e Métodos: Foram incluídos 21 doentes com diagnóstico de doença de Alzheimer provável. Os doentes foram avaliados pela Dementia Rating Scale – 2 e foram obtidas imagens por ressonância magnética nuclear para avaliação de atrofia e lesões da substância branca através da aplicação de escalas visuais.

Resultados: A atrofia parietal e posterior relacionou-se com piores resultados na escala global de demência e na subescala de atenção. Foi encontrado um maior grau de atrofia temporal medial esquerda no grupo de doentes com atrofia assimétrica, quando comparados com o grupo com atrofia simétrica. Não foram estabelecidas correlações estatisticamente significativas entre a atrofia cortical global ou atrofia temporal medial e a Dementia Rating Scale – 2 ou qualquer das suas subescalas.

Conclusões: A atrofia parietal está associada a uma variedade de aspectos da cognição, traduzindo-se em desempenhos cognitivos piores, transversalmente, e, em especial, pior capacidade de atenção.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; demência; cognição; perfil neuropsicológico; ressonância magnética nuclear; atrofia cerebral

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease progresses with different patterns of cortical atrophy, which can be evaluated by magnetic resonance imaging, and with different types of neuropsychological profiles.

Aim: To assess regional distribution of atrophy in the brain and its relation with cognitive profile.

Material and Methods: 21 patients with a diagnosis of probable Alzheimer's disease were included. These patients were evaluated using the Dementia Rating Scale – 2 and magnetic resonance images were obtained for the assessment of atrophy and vascular lesions using visual scales.

Results: Parietal and posterior atrophy was correlated with worse global performance in the Dementia Rating Scale – 2 and, in particular, with the sub-scale that assesses attention. There was also a greater degree of left medial temporal atrophy in the sub-group of patients with asymmetrical atrophy when compared to those with symmetrical atrophy. No correlation was found between global cortical atrophy or medial temporal atrophy and the Dementia Rating Scale – 2 or any of its sub-scales.

Conclusions: Parietal atrophy is linked to a wide range of cognitive functions, resulting in worse performances across all aspects of cognition and, in particular, worse attentional capacities.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; cognition; neuropsychological profile; magnetic resonance imaging; cerebral atrophy

Lista de Abreviaturas

ACG: Escala visual de Atrofia Cortical Global

ANP: Avaliação Neuropsicológica

AP/P: Escala visual de Atrofia Parietal / Posterior

ATM: Escala visual de Atrofia Temporal Medial

ATT: Subescala de Atenção da DRS-2

CHP: Centro Hospitalar do Porto

CONST: Subescala de Construção da DRS-2

CONCEPT: Subescala de Conceptualização da DRS-2

DA: Doença de Alzheimer

DCL: Défice Cognitivo Ligeiro

DRS-2: Dementia Rating Scale – 2

DV: Demência Vascular

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

I/P: Subescala de Iniciação e Perseverança da DRS-2

MEM: Subescala de Memória da DRS-2

NIA-AA: National Institute on Aging – Alzheimer’s Association

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TC: Tomografia Computorizada

Conteúdos

| | |
|---------------------------------------------------------|-----------|
| Introdução | 2 |
| Funções Cognitivas e a sua Deterioração | 2 |
| Neurodegeneração e a Doença de Alzheimer | 4 |
| Papel da Imagiologia na Demência | 5 |
| Avaliação Neuropsicológica da Doença de Alzheimer | 6 |
| Objetivos do Estudo | 6 |
| Material e Métodos..... | 7 |
| Seleção da Amostra..... | 7 |
| Avaliação por Ressonância Magnética Nuclear | 7 |
| <i>Atrofia Cortical Global</i> | 7 |
| <i>Atrofia Temporal Medial</i> | 8 |
| <i>Atrofia Posterior / Parietal</i> | 8 |
| <i>Escala de Fazekas</i> | 8 |
| Escala de Avaliação Neuropsicológica | 10 |
| <i>Atenção</i> | 10 |
| <i>Iniciação e Perseverança</i> | 10 |
| <i>Construção</i> | 10 |
| <i>Conceptualização</i> | 10 |
| <i>Memória</i> | 10 |
| Análise Estatística..... | 11 |
| Resultados..... | 12 |
| Discussão | 16 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Atrofia Parietal..... | 16 |
| <i>O Papel do Córtex de Associação na Cognição</i> | 16 |
| <i>Doença de Alzheimer de Início Precoce</i> | 17 |
| <i>A Rede Cerebral da Atenção</i> | 17 |
| Atrofia Cortical Global e Atrofia do Lobo Temporal | 18 |
| <i>Ausência de Correlações com as Escalas de Demência</i> | 19 |
| <i>A Atrofia Temporal Medial na Doença de Alzheimer Assimétrica</i> | 19 |
| Avaliação do Estudo | 20 |
| Conclusões..... | 21 |
| Bibliografia | 23 |
| Agradecimentos | 27 |
| Anexos | 28 |
| Anexo I – Tabela de Comparação de Variáveis | 28 |

Introdução

Funções Cognitivas e a sua Deterioração

A cognição é um grupo de processos mentais que permitem o processamento de informação, a aplicação de conhecimentos e a alteração de preferências. O paradigma emergente na neurociência cognitiva postula que diferentes regiões cerebrais, anteriormente consideradas como centros de processamento de funções específicas, ou módulos, funcionam em conjunto como redes cerebrais. Estas redes são definidas tendo em conta as suas conexões e interdependência funcional e anatómica, surgindo as diferentes funções cognitivas a partir de interações entre diferentes regiões, não como produto dum único módulo. As redes cerebrais produzem então uma grande variedade de aspetos da cognição, incluindo a memória, atenção, linguagem, raciocínio, perceção visuo-espacial, resolução de problemas, processamento de informação e tomada de decisões, estando envolvidas múltiplas regiões anatómicas. Deste modo, alterações fisiopatológicas em múltiplas áreas podem levar ao declínio da função cognitiva.^{1,2}

A demência é uma síndrome clínica em que há uma deterioração adquirida de uma ou mais das várias funções cognitivas ao ponto desta prejudicar o desempenho dum indivíduo nas suas atividades de vida diária. A memória é a função cognitiva que mais habitualmente se encontra afetada e é o défice mais marcado nos tipos mais comuns de demência. É definida como a capacidade dum indivíduo codificar, armazenar e aceder a informação relativa a experiências, pensamentos, atos e procedimentos físicos, entre outros.³⁻⁵ Estão identificados dois grandes circuitos de formação de memórias que definem os dois grupos gerais de memória: declarativa e não-declarativa. A memória não-declarativa envolve a aprendizagem de procedimentos e capacidades motoras através da experimentação destas ações e a sua repetição.⁴ A memória declarativa prende-se com a aprendizagem de informação factual e explícita e depende do hipocampo e estruturas circundantes (como o córtex entorrinal e transentorrinal) do lobo temporal medial.⁴⁻⁶

A definição da síndrome demencial tem vindo a alterar-se em anos recentes, sendo que a presença de défice de memória episódica já não é obrigatória para se considerar que um indivíduo possui uma síndrome demencial. Qualquer domínio cognitivo pode estar envolvido, sendo comuns, entre outros, défices ao nível da linguagem, funções executivas, memória de trabalho, perceção visuo-espacial e

atenção.⁷⁻⁹ A linguagem é a capacidade de adquirir e utilizar sistemas complexos de comunicação. Envolve, duma maneira ou doutra, praticamente todo o córtex de associação do hemisfério cerebral dominante (habitualmente o esquerdo), estando identificadas como zonas críticas as áreas de Broca e Wernicke.⁴ A percepção visuo-espacial inclui construção, percepção, orientação, atenção e processamento de informações visuais, dependendo duma rede cerebral complexa que inclui o córtex do lobo occipital e várias regiões de córtex de associação no restante encéfalo.² A atenção é um processo que permite a concentração num aspeto do ambiente circundante em detrimento doutros. A rede que estará na base da atenção seletiva inclui estruturas do lobo parietal lateral e da linha média anterior, como o giro do cíngulo.¹⁰

Neurodegeneração e a Doença de Alzheimer

Na Europa, em 2000, a prevalência de demência em maiores de 65 anos era de 6.4%, com 69% destes casos a serem devidos à Doença de Alzheimer (DA), doença neurodegenerativa que constitui a causa mais frequente de demência e na qual este trabalho se focará. 25% dos casos de demência são devidos a doença cerebrovascular, entidade conhecida como Demência Vascular (DV), a principal causa de demência não-neurodegenerativa.¹¹

A neurodegeneração é o termo geral para descrever a perda progressiva de massa, estrutura ou função de neurónios. Pode atingir qualquer região do sistema nervoso e ocorrer de diferentes formas. Quando atinge regiões do cérebro responsáveis por funções cognitivas provoca uma síndrome demencial de causa neurodegenerativa.¹² As principais alterações neuropatológicas na DA são, macroscopicamente, a atrofia cerebral, e, a nível microscópico, a presença de placas neuríticas, tranças neurofibrilares e deposição de substância amiloide.¹³

O circuito da memória declarativa utiliza a acetilcolina como principal neurotransmissor, pensando-se que esta é determinante para a capacidade dos neurónios envolvidos formarem e recordarem memórias. Na DA típica ocorre perda de neurónios colinérgicos e atrofia cerebral, com início no hipocampo e para-hipocampo – o primeiro local de atrofia é o lobo temporal medial.^{4,14,15} Como seria de esperar, dada a localização do processo neurodegenerativo, a função cognitiva que está afetada com maior frequência é a memória.^{8,9,16} As alterações neuropatológicas subjacentes a este processo evoluem progressivamente no lobo temporal medial. Ao mesmo tempo, a neurodegeneração segue um processo de disseminação regional, com afetação gradual de outras partes do córtex cerebral nos estadios mais avançados da doença e apresentação da síndrome demencial completa.^{8,17} Consequentemente, o espectro de funções cognitivas afetadas diversifica-se à medida que a doença avança e a magnitude das alterações em cada domínio específico aumenta.^{9,16,18}

Papel da Imagiologia na Demência

Nas últimas décadas, o objetivo da utilização de meios de imagem em indivíduos com suspeita de demência tem-se alterado, tendo a neuroimagem se tornado mais do que apenas um meio para exclusão de causas de demência passíveis de tratamento cirúrgico. É cada vez mais relevante para o diagnóstico a demonstração de marcadores positivos de doenças específicas, como a atrofia dos hipocampos na DA. A identificação destes marcadores de doença e o reconhecimento do seu valor preditivo positivo confere um papel central à neuroimagem.^{19,20}

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é a modalidade imagiológica preferida para a avaliação dum doente com síndrome demencial, tendo vantagens em relação à Tomografia Computorizada (TC) na avaliação da atrofia global e local e na capacidade de distinguir com acuidade entre patologias diferentes. Por estes motivos, os critérios de diagnóstico de várias demências, entre elas a DA, incluem atualmente parâmetros relacionados com a presença de alterações imagiológicas.^{7,8,19,20} A perda de neurónios e dendrites é o substrato neuropatológico da atrofia cerebral progressiva que é característica da neurodegeneração da DA. A localização deste processo pode ser delineada *in vivo* por RMN, estando estabelecida uma correlação entre o que é observável na imagem e o que está a ocorrer a nível microscópico.²¹⁻²³

Na DA típica a atrofia inicia-se no hipocampo, o que se traduz imagiologicamente por atrofia temporal medial, e estende-se depois à amígdala, restante sistema límbico, para-hipocampo, córtex temporal e todo o córtex cerebral.^{20,24-26} No entanto, uma minoria significativa de indivíduos com DA têm uma apresentação atípica com diferentes padrões de atrofia. Além da correlação com as alterações microscópicas, estes diferentes padrões de atrofia em RMN também se correlacionam com o fenótipo clínico.²⁷ O principal destes subgrupos engloba doentes com DA de apresentação precoce (antes dos 65 anos). Estes doentes têm graus elevados de disfunção cognitiva extra-memória, com progressão rápida destes défices e atrofia cerebral com início e predomínio parietal. Outros padrões sintomáticos com espetros de défices cognitivos mais limitados apresentam atrofia de locais específicos. Quando o défice predominante é de linguagem, observa-se atrofia temporal esquerda, enquanto que variantes com défices visuais apresentam atrofia das regiões posteriores do córtex.²⁰

Avaliação Neuropsicológica da Doença de Alzheimer

A avaliação neuropsicológica tem tido, nos últimos 30 anos, um papel central na caracterização das demências em geral e da DA em particular. Permite identificar os sintomas mais proeminentes e mais precoces, contribuindo para o diagnóstico, estadiamento e acompanhamento da evolução da doença.^{9,28,29} Os sintomas iniciais da DA representam afetação seletiva pelos processos fisiopatológicos subjacentes de redes neuroanatômicas major, traduzindo-se na progressão de sintomas neuropsicológicos atribuíveis ao local anatômico sujeito a neurodegeneração, na sequência descrita anteriormente. Na DA são comuns, dependendo do perfil de apresentação e do estadiamento da doença, graus variáveis de défices ao nível da memória episódica, linguagem, memória semântica, funções executivas e capacidades visuo-espaciais.^{9,16}

Objetivos do Estudo

O objetivo deste trabalho é, através duma análise retrospectiva, avaliar a correlação entre o perfil neuropsicológico e escalas validadas de análise estrutural por ressonância magnética em doentes com diagnóstico clínico de DA. Adicionalmente, procurar-se-á fundamentar as relações identificadas pelo estudo com os conhecimentos teóricos de anatomia e fisiologia da cognição e da fisiopatologia da DA.

Material e Métodos

Seleção da Amostra

Para a construção da amostra foi utilizada a base de dados da Unidade de Neuropsicologia do Centro Hospitalar do Porto (CHP) para identificar doentes com avaliação neuropsicológica. Através da revisão dos processos clínicos foram selecionados doentes com diagnóstico de DA provável segundo os critérios do National Institute on Aging e da Alzheimer's Association (critérios NIA-AA)⁸ e que tinham realizado RMN no máximo um ano antes ou depois da avaliação neuropsicológica. Foram estudadas as variáveis que se descrevem adiante em 21 doentes.

Avaliação por Ressonância Magnética Nuclear

A prevalência da DA e da patologia cerebrovascular faz com que os objetivos primários da RMN no doente demenciado sejam, além da exclusão de doença cirúrgica, a avaliação da extensão e padrão de atrofia cerebral, principalmente a atrofia temporal medial (ATM), e a determinação do grau e localização de lesões vasculares. O protocolo de avaliação por RMN inclui imagens coronais com cortes de 1mm ponderadas em T1 e axiais de 3-5mm ponderadas em T2, T2* e T2 por *fluid attenuated inversion recovery* (T2-FLAIR).¹⁹ As RMN foram avaliadas pelo autor e por um neurorradiologista experiente, tendo sido colhidos dados pertinentes a escalas visuais de atrofia cerebral e lesão vascular, descritas adiante.

Atrofia Cortical Global

A atrofia cortical global é determinada com recurso a imagens axiais ponderadas em T2-FLAIR ou T1, já que as imagens ponderadas em T2 tendem a sobrestimar o tamanho dos espaços de circulação de líquido. Foram avaliadas a desproporcionalidade ao escalão etário, predomínio regional, simetria e a existência de gradiente ântero-posterior. Foi ainda aplicada a escala de atrofia cortical global (ACG) de 4 graus de Pasquier (de 0 a 3), que depende da extensão da atrofia: normal, sulcos alargados, atrofia dos giros e atrofia em lâmina.¹⁹

Atrofia Temporal Medial

Um local de atrofia cerebral de especial interesse é o lobo temporal medial. A ATM tem valor preditivo positivo para a DA, é sensível para distinguir entre DA e envelhecimento normal e prevê a progressão de Défice Cognitivo Ligeiro (DCL) para DA.^{30,31} Por estes motivos, a ATM faz parte dos critérios de diagnóstico da DA, sendo necessário ter em conta o restante padrão de atrofia, já que a ATM também está presente noutras etiologias de demência. A ATM é avaliada pela aplicação da escala visual descrita na Tabela 1, por observação de imagens coronais ponderadas em T1.^{19,32}

Tabela I: Avaliação Visual da ATM

| Pontuação | <i>Largura da Fissura Coroideia</i> | <i>Largura do Corno Temporal</i> | <i>Altura do Hipocampo</i> |
|-----------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| 0 | Normal | Normal | Normal |
| 1 | + | Normal | Normal |
| 2 | ++ | + | -- |
| 3 | +++ | ++ | --- |
| 4 | +++ | +++ | ---- |

Adaptado de: F. Barkhof et al; Neuroimaging in Dementia; 2011; Springer

Atrofia Posterior / Parietal

Em doentes com apresentações atípicas pré-senis não-amnésicas de DA a ATM pode ser relativamente ligeira, sendo o padrão de atrofia dominado pela atrofia posterior. A escala visual de atrofia posterior / parietal (AP/P), descrita na Tabela 2, avalia as regiões posterior do cíngulo, pré-cunha e parietal superior nos três planos e nos dois lados, considerando-se o valor mais alto.¹⁹

Tabela II: Avaliação Visual da AP/P

| Plano | <i>Sagital</i> | <i>Axial</i> | <i>Coronal</i> |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pontuação | Largura da parte posterior do sulco do cíngulo Atrofia do pré-cunha | Alargamento da parte posterior do sulco do cíngulo Dilatação dos sulcos nos lobos parietais | Alargamento da parte posterior do sulco do cíngulo Dilatação dos sulcos nos lobos parietais |
| 0 | Normal | Normal | Normal |
| 1 | + | + | + |
| 2 | ++ | ++ | ++ |
| 3 | +++ | +++ | +++ |

Adaptado de: F. Barkhof et al; Neuroimaging in Dementia; 2011; Springer

Escala de Fazekas

A escala de Fazekas avalia lesões hiperintensas em cortes axiais ponderados em T2 para determinar a quantidade, tamanho e distribuição de lesões vasculares da substância branca. É uma escala visual quantitativa em que é atribuído um de quatro graus (de 0 a 3), dependendo da extensão das lesões: ausentes, punctiformes, confluentes precoces e confluentes.¹⁹

Escalas de Avaliação Neuropsicológica

Para a avaliação neuropsicológica foi escolhida a Dementia Rating Scale – 2 (DRS-2), um teste de avaliação global de demência. A DRS-2 é um *score* composto que engloba cinco subescalas que avaliam diferentes aspetos da cognição.³³ A avaliação neuropsicológica foi efectuada na Unidade de Neuropsicologia do CHP e os valores interpretados tendo como base os dados normativos do Laboratório de Neurobiologia do Comportamento Humano da mesma unidade.

Atenção

A subescala de atenção (ATT) mede a memória de trabalho e a capacidade de estar atento a comandos verbais e visuais de complexidade variável e de os executar.

Iniciação e Perseverança

A subescala de iniciação e perseverança (I/P) avalia a fluência verbal, articulação de vogais e consoantes, movimentos motores alternantes e capacidades grafo-motoras simples.

Construção

A subescala de construção (CONST) mede a capacidade de copiar desenhos visuais simples e de assinar o próprio nome.

Conceptualização

A subescala de conceptualização (CONCEPT) avalia a capacidade de formar conceitos abstratos e de identificar semelhanças e diferenças entre grupos de objetos apresentados visual e verbalmente.

Memória

A subescala de memória (MEM) mede orientação (de tempo, espaço e situação), recolção de informação verbal e reconhecimento de escolha forçada verbal e visual.

Análise Estatística

Para a análise estatística foi utilizado o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Foram utilizadas a correlação de Pearson e o teste de Mann-Whitney U para avaliar associações entre as escalas visuais de RMN e as subescalas da DRS-2.

Resultados

As características demográficas, resultados das escalas de RMN e avaliação neuropsicológica estão representadas na tabela 3. No anexo I encontram-se os dados utilizados para as correlações entre as diferentes variáveis.

Tabela III: Características Demográficas, Escalas de RMN e ANP

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|
| Número de Doentes | | 21 |
| Sexo (% sexo feminino) | | 47.6% |
| Idade de Início de Sintomas (anos) | <i>Média</i> | 62.24 |
| Idade na Avaliação Neuropsicológica (anos) | <i>Média</i> | 64.67 |
| Casos com Atrofia Assimétrica (%) | | 52.4% |
| Atrofia Cortical Global (0 a 3) | <i>Média</i> | 1.38 |
| | <i>Mediana</i> | 1 |
| | <i>Mínimo</i> | 0 |
| | <i>Máximo</i> | 2 |
| Atrofia Temporal Medial Esquerda (0 a 4) | <i>Média</i> | 1.62 |
| | <i>Mediana</i> | 1 |
| | <i>Mínimo</i> | 0 |
| | <i>Máximo</i> | 3 |
| Atrofia Temporal Medial Direita (0 a 4) | <i>Média</i> | 1.52 |
| | <i>Mediana</i> | 1 |
| | <i>Mínimo</i> | 0 |
| | <i>Máximo</i> | 4 |
| Atrofia Posterior / Parietal Esquerda (0 a 3) | <i>Média</i> | 1.33 |
| | <i>Mediana</i> | 1 |
| | <i>Mínimo</i> | 0 |
| | <i>Máximo</i> | 3 |
| Atrofia Posterior / Parietal Direita (0 a 3) | <i>Média</i> | 1.29 |
| | <i>Mediana</i> | 1 |
| | <i>Mínimo</i> | 0 |
| | <i>Máximo</i> | 3 |
| Escala de Fazekas (0 a 3) | <i>Média</i> | 1.05 |
| | <i>Mediana</i> | 1 |
| | <i>Mínimo</i> | 0 |
| | <i>Máximo</i> | 3 |
| DRS-2 Ajustada (média de desvios padrão abaixo da média esperada) | <i>Total</i> | 5.11 |
| | <i>MEM</i> | 4.75 |
| | <i>I/P</i> | 3.20 |
| | <i>AT</i> | 3.30 |
| | <i>CONST</i> | 1.90 |
| | <i>CONCEPT</i> | 1.95 |

Foi possível constatar, a um nível estatisticamente significativo, uma correlação negativa entre o valor total da DRS-2 ajustada e a AP/P à direita ($p < 0.05$). Há uma tendência à mesma correlação para a AP/P à esquerda, mas sem atingir significância estatística ($p = 0.068$). Estas relações estão representadas nas Figuras 1 e 2.

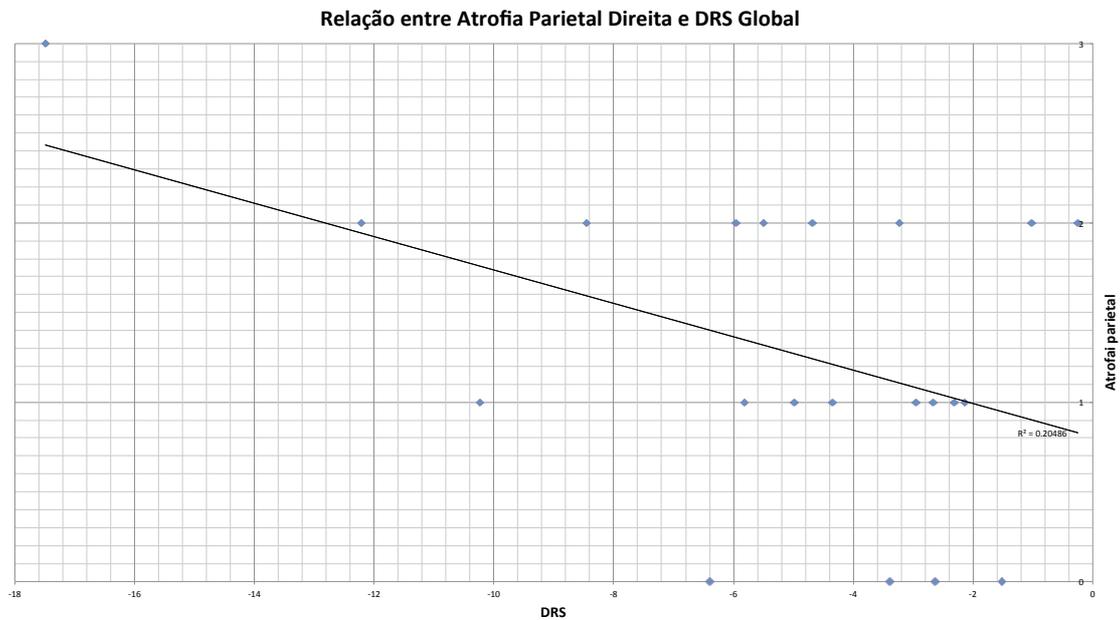


Figura 1 - Relação entre AP/P Direita e DRS Global

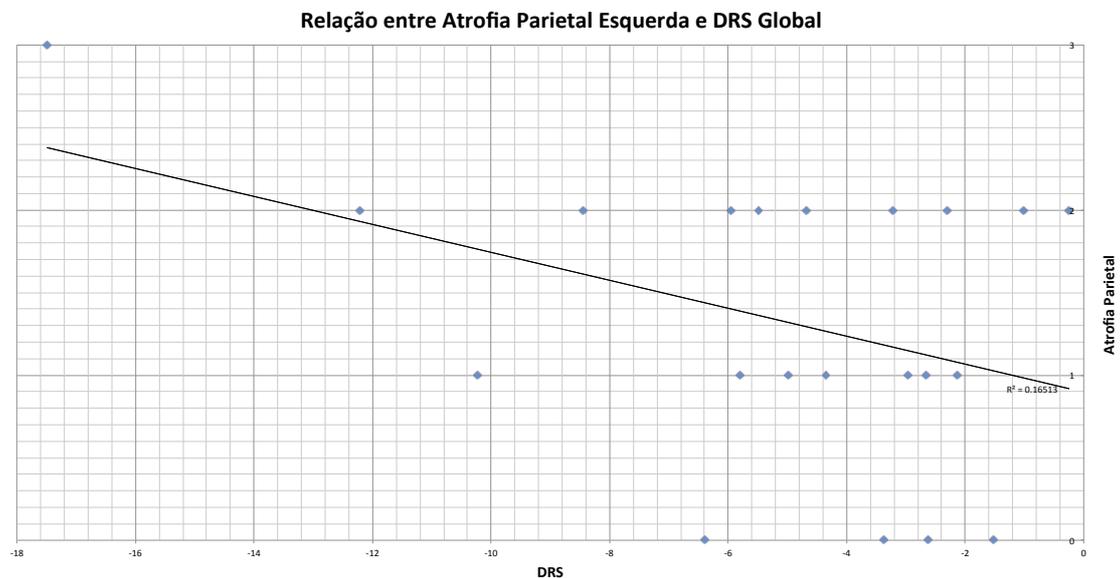


Figura 2 - Relação entre AP/P Esquerda e DRS Global

Nas subescalas, observou-se uma correlação negativa entre a subescala da Atenção e os valores da AP/P em ambos os lados ($p < 0.001$ à direita e $p < 0.05$ à esquerda). Estas relações estão representadas nas Figuras 3 e 4. Não foram observadas correlações entre as restantes escalas visuais e a DRS-2 ou qualquer das suas subescalas, nomeadamente entre a ATM e o nível global de demência ou a subescala da Memória.

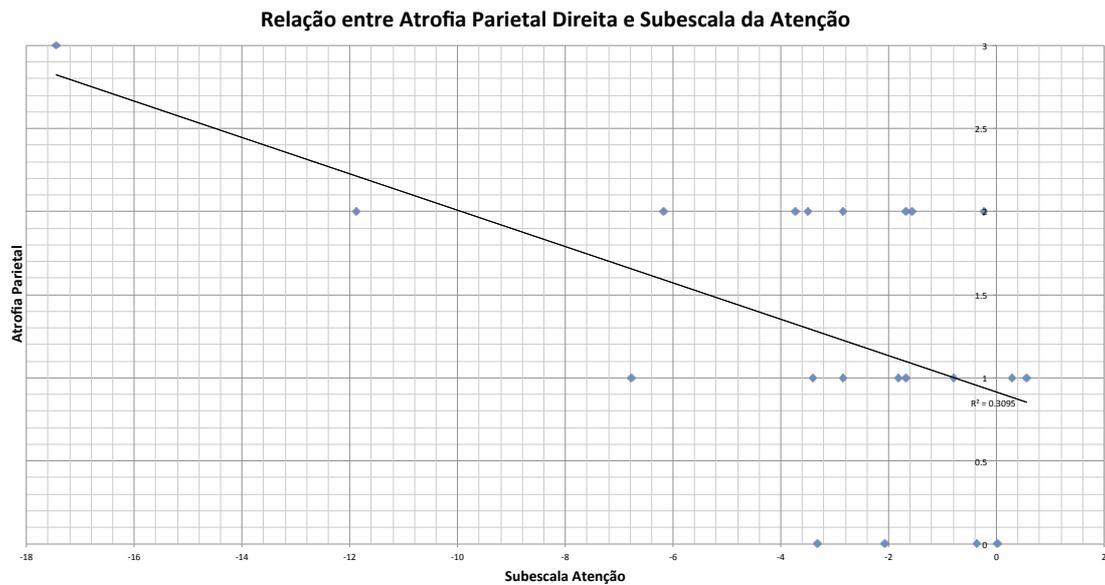


Figura 3 - Relação entre AP/P Direita e Subescala da Atenção

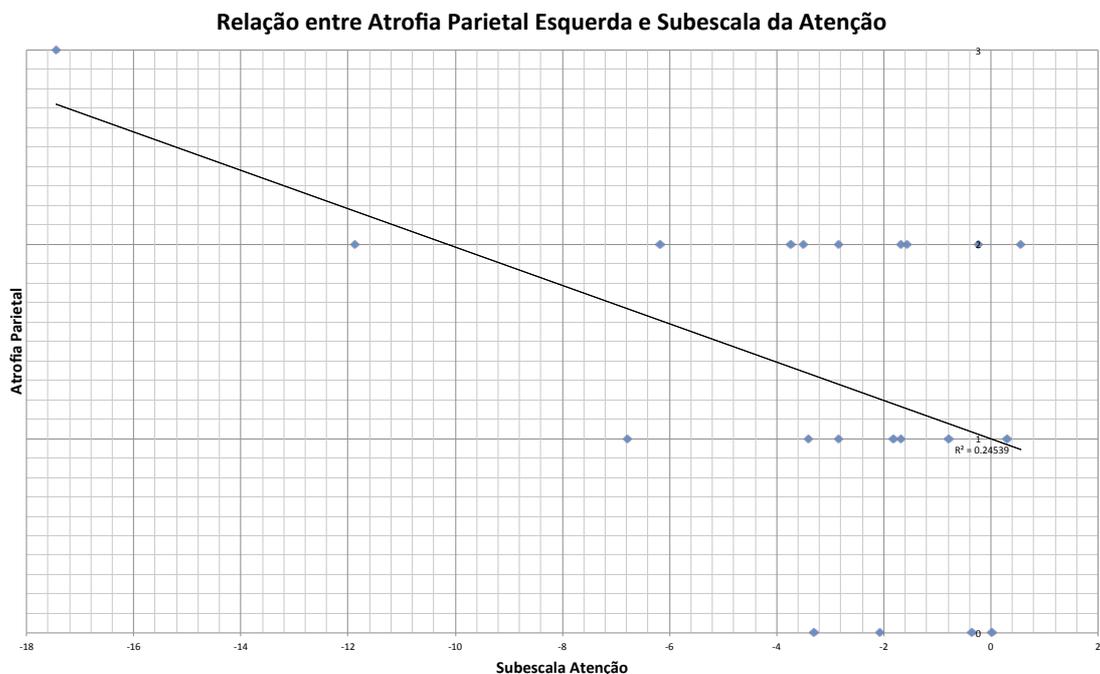


Figura 4 - Relação entre AP/P Esquerda e Subescala da Atenção

Verificou-se também que 52.4% dos casos apresentavam padrões assimétricos de atrofia na RMN. Neste grupo, em relação ao grupo com atrofia simétrica, há uma tendência a um maior grau de ATM. Por outro lado, o grupo com atrofia simétrica tem tendência a um maior grau de AP/P. No entanto, nenhuma destas relações atingiu significância estatística.

Discussão

Neste estudo foram avaliadas associações entre escalas visuais de atrofia por RMN e escalas de avaliação neuropsicológica. Foi estudada a potencial relação entre padrões regionais de atrofia e padrões específicos de sintomatologia cognitiva, tanto em termos de localização como de lateralidade.

Atrofia Parietal

O Papel do Córtex de Associação na Cognição

Foi estabelecida uma correlação negativa entre o grau de atrofia parietal e o grau global de demência, estatisticamente significativa à direita e tendencial à esquerda – quanto maior o AP/P, pior o desempenho total na DRS-2. A nível microscópico, sabemos que a deposição de substância amiloide se inicia na rede neuronal intrínseca, um grupo de áreas corticais (cíngulo posterior, lóbulo parietal inferior, neocórtex temporal lateral e córtex pré-frontal ventromedial e dorsomedial) funcionalmente associadas e com inúmeras projeções no lobo temporal medial.³⁴ No córtex parietal, as regiões mais afetadas parecem ser as porções medial e posterior.³⁵ Estas alterações precedem a atrofia hipocampal e podem ser o motivo pelo qual os indivíduos com DA têm défices em testes de memória que utilizam vários procedimentos cognitivos e em quase todas as modalidades.⁹

Assim, faz sentido que um maior grau de atrofia do lobo parietal, local onde se encontra uma grande quantidade de córtex de associação, resulte num maior grau de demência global – o atingimento disseminado e simultâneo das conexões de várias redes cerebrais de diferentes funções cognitivas faz com que a tradução neuropsicológica seja transversal, sem grande predomínio de nenhum domínio específico. Isto vem de encontro com o atual paradigma integrativo da cognição, que postula que esta depende tanto das regiões responsáveis por algumas funções específicas (como o lobo temporal medial na memória episódica ou as áreas de Broca e Wernicke na linguagem) como da capacidade de integrar informação de várias regiões.^{1,2,36} A conectividade entre regiões cerebrais tem vindo a ganhar maior importância na compreensão da patogénese da DA, havendo evidência recente que aponta para a deterioração da conectividade, nomeadamente entre o córtex de associação parietal e a região posterior do giro do cíngulo. Esta deterioração é observável mesmo em doentes com DCL e, nesta fase, é

compensada pelo aumento da conectividade temporo-parietal.³⁵ Este tipo de alterações de conectividade está mais bem estudada no lobo parietal e tem, naturalmente, efeito sobre a capacidade de integrar informação de todos os domínios da cognição. Será esta capacidade de integração que está mais deteriorada em indivíduos com maior atrofia parietal.¹

Doença de Alzheimer de Início Precoce

É de relevar a idade média de início de sintomas abaixo de 65 anos, o limiar para se considerar DA de início precoce. A DA com atrofia de predomínio parietal é o principal subgrupo de apresentações não-amnésicas ou atípicas.⁹ Estes doentes apresentam-se antes dos 65 anos e têm graus elevados de disfunção cognitiva extra-memória, com afetação de uma maior variedade de domínios cognitivos logo numa fase inicial da doença. A apresentação mais heterogénea, rápida, agressiva e mais frequentemente não-amnésica da DA de início precoce reflete-se desde cedo em piores resultados em testes que avaliam vários aspetos da cognição.³⁷

Dado que, nesta amostra, a média de idade de início de sintomas é inferior aos 65 anos, é razoável considerar que esta tem uma proporção de doentes com DA de início precoce superior a uma população normal de DA. Isto é uma possível explicação para a elevada proporção de atrofia parietal encontrada – a relação entre a DA de início precoce e o predomínio da atrofia parietal está bem documentada. Este enviesamento pode ser explicado pelo facto de os doentes mais jovens serem habitualmente sujeitos a avaliações mais exaustivas para um diagnóstico mais preciso; alguns dos doentes mais idosos com DA típica podem ter sido excluídos por não terem realizado RMN e/ou avaliação neuropsicológica, ou por estas se encontrarem demasiado separadas no tempo. Este viés pode também ter contribuído para não terem sido encontradas correlações entre a ATM e a DRS-2 ou qualquer das suas subescalas, já que estes doentes têm habitualmente os seus hipocampos relativamente poupados em fases iniciais da doença.^{19,20,38}

A Rede Cerebral da Atenção

Foi observada correlação entre a atrofia parietal e a subescala da DRS-2 que avalia a atenção. A rede cerebral que controla a atenção é constituída por várias regiões anatómicas distintas com diferentes funções. Estas regiões possuem conexões entre elas e com múltiplas redes, cognitivas e outras, de acordo com o modelo integrativo já descrito.³⁹ Há três subtipos de atenção identificados, que estão

localizados em regiões anatómicas mais ou menos específicas. A atenção seletiva, que se prende com a capacidade de focar um evento relevante em detrimento do restante ambiente circundante, tem o seu substrato neural no córtex parietal posterior e da linha média anterior, bem como nos gânglios da base. A capacidade de focar e manter a atenção num dado evento ao longo do tempo depende dum sistema localizado na região frontoparietal direita. A capacidade de dividir a atenção por mais do que um evento relevante em simultâneo estará sediada no córtex pré-frontal dorsolateral e na porção anterior do giro do cíngulo.⁴⁰

Na DA há um défice substancial e transversal dos diferentes aspetos da atenção, com efeito significativo sobre a capacidade destes doentes funcionarem independentemente. A atenção será até o segundo aspeto da cognição a sofrer deterioração, depois da memória, precedendo alterações com tradução sintomatológica mais evidente como a linguagem ou perceção visuo-espacial. Os subsistemas da atenção acima descritos serão afetados de forma seletiva inicialmente mas, à medida que a doença progride, toda a rede está sujeita a neurodegeneração.⁴⁰ Tendo em conta que o substrato neurológico da atenção reside em parte no lobo parietal, faz sentido que a atrofia deste se traduza em pior capacidade de atenção. Outro fator que pode contribuir para este achado é a já referida provável preponderância de DA de início precoce na amostra, já que está descrita uma maior proporção de perturbações da atenção neste tipo de doentes, ainda que não haja dados concretos que relacionem estas alterações com atrofia de regiões cerebrais específicas.⁴⁰⁻⁴³ No entanto, é de notar que a subescala ATT não fornece dados acerca da afetação específica dos três subtipos da atenção, não sendo possível demonstrar que os subtipos da atenção mais afetados nesta amostra sejam os localizados no lobo parietal atrofiado.

Atrofia Cortical Global e Atrofia do Lobo Temporal

Ausência de Correlações com as Escalas de Demência

Não foi encontrada qualquer correlação entre as escalas de atrofia cortical global e temporal medial e a DRS-2 ou qualquer das suas subescalas. Este é um facto surpreendente, já que estão descritas correlações entre vários domínios da cognição e a atrofia cortical global.⁴⁴⁻⁴⁸ Adicionalmente, sabe-se que o início em idades mais jovens, a atrofia cortical global e a cognição estão relacionadas entre si.⁴⁹ Seria de esperar que, nesta amostra, que tem uma média de idades de início de doença baixa, esta relação também se verificasse. Esta ausência de correlação pode ser explicada pelo tamanho pequeno da amostra estudada, que poderá não permitir o estabelecimento de associações estatisticamente significativas. Mais, é necessário ter em conta as limitações inerentes à utilização de escalas visuais de atrofia, que têm o seu grau de subjetividade, e o facto de boa parte dos estudos nesta área utilizarem avaliações morfométricas de atrofia, obrigatoriamente mais precisas e objetivas.

As alterações neuropatológicas que afetam a rede neural da memória episódica fazem com que a amnésia anterógrada seja a manifestação clínica central da DA típica.⁷⁻⁹ O défice de memória episódica na DA é devido principalmente a alterações na consolidação ou armazenamento de nova informação, e não à recolção ineficaz de nova informação. Isto traduz-se no esquecimento rápido de informação no tempo e perturbação do reconhecimento e recolção, principais alterações neuropsicológicas da DA, no que toca à memória.⁹ Na RMN, a progressão da DA típica inicia-se com atrofia do córtex entorrinal, seguindo-se o hipocampo, amígdala e outras estruturas do sistema límbico e para-hipocampo. A perda neuronal estende-se depois ao neocórtex temporal e, mais tarde no curso da doença, às regiões de associação de todo o neocórtex, de forma simétrica.^{20,24-26} Esta sequência relaciona-se de perto com as alterações neuropatológicas observáveis microscopicamente.^{16,22} Tendo estes factos em conta, seria de esperar uma relação entre o grau de ATM e o grau de défice de memória, relação essa que está sobejamente descrita mas que não foi encontrada neste estudo.^{27,46,47,50-52} As razões para isto poderão ser algumas das já apontadas – tamanho reduzido da amostra e maior proporção de doentes com DA de início precoce com hipocampos relativamente poupados.

Outras alterações neuropsicológicas importantes ocorrem na DA, nomeadamente nas funções executivas e capacidade visuo-espacial, mas também

não foi possível estabelecer relações entre estas e um padrão específico de atrofia. As alterações ao nível das funções executivas, como a manipulação mental de informação, formação de conceitos e resolução de problemas, ocorrem cedo no curso da DA. Estas alterações serão provocadas pela deposição de tranças neurofibrilares no córtex pré-frontal, que não é avaliado individualmente por nenhuma das escalas usadas. O défice de funções executivas pode ser o principal sintoma de apresentação num subgrupo de doentes com DA.^{9,16} As alterações na capacidade visuo-espacial são comuns no curso da DA ou podem ser o principal défice na apresentação, sendo evidenciadas em tarefas de construção, perceção, orientação, atenção e processamento de informações visuais. Como apresentação principal, a disfunção visual é rara, ocorrendo em indivíduos com atrofia cortical posterior.^{9,53} Nenhuma das escalas de atrofia se relacionou com piores resultados em testes que envolvem as capacidades visuo-espaciais.

A Atrofia Temporal Medial na Doença de Alzheimer Assimétrica

O estudo demonstrou que, quando o padrão de atrofia na RMN é assimétrico, há uma tendência a maior ATM. A DA com atrofia temporal esquerda é uma possível apresentação não-amnésica de DA, em que o défice predominante é de linguagem. Esta apresentação pode ser confundida, tanto em termos sintomáticos como imagiológicos, com a variante semântica da Demência Frontotemporal. Aliás, é menos comum a assimetria da atrofia do lobo temporal na DA do que na demência semântica, podendo pôr-se a questão da acuidade do diagnóstico de DA nestes casos. No entanto, todos os doentes incluídos na amostra têm diagnóstico de DA provável segundo os critérios NIA-AA, tornando esta possibilidade de erro mais remota.^{54,55}

As alterações de linguagem podem também fazer parte da DA típica, à medida que a neurodegeneração atinge o córtex de associação dos lobos temporal, frontal e parietal. Estas alterações, em conjunto com défices concomitantes da memória semântica, traduzem-se em piores resultados do que controlos da mesma idade em testes de nomeação, fluência verbal (principalmente na geração de listas de objetos ou conceitos relacionados) e categorização semântica. Estes défices serão provocados pela deterioração da estrutura, conteúdo e organização da memória semântica, que está subjacente à função cognitiva da linguagem, e não tanto por incapacidade de aceder à memória semântica.^{9,16}

Avaliação do Estudo

A característica mais importante no desenho deste estudo é a robustez da sua amostra que, ainda que pequena, tem algumas particularidades que lhe conferem fiabilidade. Em primeiro lugar, a aplicação dos critérios NIA-AA de DA provável faz com que possamos ter confiança de que estes doentes têm efetivamente a doença. É de notar que apenas é possível fazer o diagnóstico com certeza através de análise histológica de tecido cerebral, que é realizada apenas em casos excecionais. Mais, foram apenas incluídos doentes que tivessem feito RMN e avaliação neuropsicológica no mesmo ano, por forma a permitir que as variáveis a serem comparadas estivessem temporalmente próximas umas das outras. É também de relevar a baixa pontuação média na escala de Fazekas de lesões vasculares da substância branca. Apesar de não ter sido possível correlacionar estes valores com qualquer outra variável, a utilização da escala de Fazekas no estudo tem outra utilidade. Existe uma fatia assinalável de doentes com demência, difícil de quantificar com precisão, que sofre de demência mista, em que a neurodegeneração coincide com a doença cerebrovascular. Sendo assim, é preciso ter em atenção que a patologia vascular pode alterar o terreno neurológico do doente e contribuir para o desenvolvimento de demência mista, sendo um fator confundidor na avaliação destes doentes – a demência é uma doença multifatorial.¹³ Tendo a amostra, na globalidade, um baixo índice de lesões vasculares, podemos concluir que a influência da doença cerebrovascular como fator confundidor é limitada.

Por outro lado, esta amostra tem duas grande limitações. A mais importante é o seu tamanho reduzido, inerente aos critérios de inclusão aplicados e à consequente exclusão de vários doentes. Contribuindo também para limitar o tamanho da amostra, esteve a necessidade de colher todas as variáveis de RMN, já que a sua avaliação e registo não fazem parte do protocolo de avaliação do doente demenciado. Outro problema com a amostra foi a já referida baixa média de idades de início de sintomas, inferior à expectável num grupo normal de doentes com DA. Este facto pode ter enviesado os resultados, fazendo-os tender para as apresentações e padrões de atrofia mais heterogéneos da DA de início precoce e dificultando o estabelecimento de correlações estatisticamente significativas. Por último, é necessário ter em conta que as escalas de atrofia utilizadas são escalas visuais que, apesar da relativa facilidade da sua aplicação, serão obrigatoriamente mais subjetivas e menos precisas do que a mesma avaliação feita por meios morfométricos.

Conclusões

Este estudo teve como objetivo estabelecer relações entre uma série de escalas imagiológicas de atrofia cerebral e o perfil neuropsicológico dum grupo de indivíduos com DA. Foi encontrada uma correlação entre um maior grau de atrofia parietal e pior perfil neuropsicológico com afetação profunda e transversal de vários domínios cognitivos. Este mesmo padrão de atrofia também se relacionou com maior incidência de défices de atenção. Adicionalmente, foi possível discernir uma tendência à atrofia temporal medial nos indivíduos com padrões de atrofia assimétricos.

Em relação a outros estudos, este teve como grande diferença a utilização duma bateria de escalas de atrofia, já que a maioria das publicações sobre este tema analisam apenas uma ou duas regiões de atrofia, bem como a utilização da DRS-2, escala de avaliação neuropsicológica utilizada frequentemente na avaliação da DA. Embora a DRS-2 esteja disseminada na prática clínica, é pouco comum a utilização de escalas para quantificar a atrofia por RMN. A neuroimagem permite extrair informação acerca dos efeitos da DA no cérebro e a evolução temporo-espacial das alterações fisiopatológicas subjacentes, tornando-a útil na investigação e no desenvolvimento de novos fármacos, área em que é utilizada para avaliar o perfil de segurança e como medida de prognóstico. Mais importante, permite identificar marcadores com valor preditivo positivo para o diagnóstico, como a ATM na DA, pelo que fica a sensação de que será vantajoso na avaliação destes doentes que estas escalas sejam aplicadas e registadas de forma mais sistemática.

Bibliografia

1. S. L. Bressler and V. Menon; Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles; 2010; Trends in Cognitive Sciences 14 277–290
2. D. G. Stephen and D. Mirman; Interactions Dominate the Dynamics of Visual Cognition; 2010; Cognition 115(1): 154–165
3. J. E. Hall; Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition; 2010; Elsevier Saunders.
4. E. N. Marieb, K. Hoehn; Human Anatomy and Physiology, 9th Edition; 2013; Pearson
5. N. M. van Strien et al.; The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal– hippocampal network; Nat Rev Neurosci. 2009 Apr;10(4):272-82
6. B. C. Dickerson, H. Eichenbaum; The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders; Neuropsychopharmacology. 2010 January; 35(1): 86–104
7. Dubois B, Feldman HH et al.; Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria; Lancet Neurol. 2007; 6:734–746
8. G. M. McKhann et al.; The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease; 2011; Alzheimers Dement 7: 263–269.
9. S. Weintraub, A. H. Wicklund et al.; The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease; Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2:a006171
10. J. R. Hodges; Alzheimer’s centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects; 2006; Brain 129, 2811–2822
11. A. Lobo et al.; Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group; Neurology. 2000; 54(11 Suppl 5):S4-9.
12. Celia Dominguez, R. Roland W. Burli; Neurodegenerative Diseases; 2010; Springer
13. Kumar et al; Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease 8th Edition; 2010; Elsevier Saunders
14. W.J.P. Henneman et al.; Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease;; Neurology. 2009 March 17; 72(11): 999–1007.

15. R. I. Scahill et al.; Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI; 2002; Proc Natl Acad Sci 99: 4703–4707.
16. D. K. Johnson et al.; Cognitive profiles in dementia; Neurology. 2008 November 25; 71(22): 1783–1789.
17. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991; 82: 239–259.
18. G. B. Frisoni et al.; The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease; Nat Rev Neurol. 2010 February; 6(2): 67–77.
19. F. Barkhof et al; Neuroimaging in Dementia; 2011; Springer
20. K. A. Johnson, N. C. Fox et al.; Brain Imaging in Alzheimer Disease; Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2:a006213
21. M. Bobinski et al.; The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease; 2000; Neuroscience 95: 721–725.
22. K. M. Gosche et al.; Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: Findings from the Nun Study; 2002; Neurology 58: 1476–1482.
23. C. R. Jack et al.; Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia; 2002; Neurology 58: 750–757.
24. S. Lehericy et al.; Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease; 1994; Am J Neuroradiol 15: 929–937.
25. B. C. Dickerson et al.; MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease; 2001; Neurobiol Aging 22: 747–754.
26. R. J. Killiany RJ et al.; MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD; 2002; Neurology 58: 1188–1196. C. R.
27. C. R. Jack et al.; Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD; 2004; Neurology 62: 591–600.
28. D. P. Salmon and M.W. Bondi; Neuropsychological assessment of dementia; 2009; Annu Rev Psychol 60: 257–282.
29. M. Storandt et al.; Temporal memory for remote events in healthy aging and dementia; 1998; Psychol Aging 13: 4–7.
30. R. Duara R, et al.; Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease; 2008; Neurology 71: 1986–1992.
31. C. DeCarli et al.; Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia; 2007. Arch Neurol 64: 108–115.

32. P. Scheltens et al.; Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates; 1992; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 55:967-972
33. S. Mattis et al.; Dementia Rating Scale – 2: Interpretive Report; 2002; Psychological Assessment Resources
34. R. L. Buckner et al.; The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease; 2008; *Ann NY Acad Sci* 1124: 1 – 38.
35. H. I. Jacobs, M. P. Van Boxtel et al.; Functional integration of parietal lobe activity in early Alzheimer disease; 2012; *Neurology* 78(5):352-60.
36. W. W. Seeley et al.; Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks; 2009; *Neuron* 62: 42–52.
37. M. F. Mendez, A. S. Lee et al.; Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease; 2012; *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 27(6):413-20
38. K. Ishii, T. Kawachi et al.; Voxel-Based Morphometric Comparison Between Early- and Late-Onset Mild Alzheimer's Disease and Assessment of Diagnostic Performance of Z Score Images; 2005; *AJNR Am J Neuroradiol* 26:333–340
39. M. I. Posner and S. E. Peterson; The attention system of the human brain; 1990; *Ann Rev Neurosc* 13:25-42
40. R. J. Perry and J. R. Hodges; Attention and executive deficits in Alzheimer's disease; 1999; *Brain* 122, 383–404
41. E. Koss, S. Edland et al.; Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease: A CERAD analysis, Part XII; 1996; *Neurology* 46(1):136-41
42. S. Suribhatla, S. Baillon et al.; Neuropsychological performance in early and late onset Alzheimer's disease: comparisons in a memory clinic population; 2004; *Int J Geriatr Psychiatry* 19(12):1140-7.
43. A. D. Baddeley, H. A. Baddeley et al.; Attentional control in Alzheimer's disease; 2001; *Brain* 124, 1492-1508
44. A. E. van der Vliesa, S. S. Staekenborg et al.; Associations between Magnetic Resonance Imaging Measures and Neuropsychological Impairment in Early and Late Onset Alzheimer's Disease; 2013; *Journal of Alzheimer's Disease* 35 169–178
45. D. Mungas, W. J. Jagust WJ et al.; MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease; 2001; *Neurology* 57, 2229-2235

46. J. C. Stout, T. L. Jernigan et al.; Association of dementia severity with cortical gray matter and abnormal white matter volumes in dementia of the Alzheimer type; 1996; Arch Neurol 53, 742-749
47. R. H. Swartz, D.T. Stuss et al.; Independent cognitive effects of atrophy and diffuse subcortical and thalamico-cortical cerebrovascular disease in dementia; 2008; Stroke 39, 822-830.
48. A Kertesz, M. Polk, T. Carr; Cognition and white matter changes on magnetic-resonance-imaging in dementia; 1990; Arch Neurol 47, 387-391
49. J. D. Sluimer, H. Vrenken H et al.; Whole-brain atrophy rate in Alzheimer disease – Identifying fast progressors; 2008; Neurology 70, 1836-1841
50. M. R. Sabuncu, R. S. Desikan et al.; The dynamics of cortical and hippocampal atrophy in Alzheimer disease; 2011; Arch Neurol; 68(8):1040-8
51. V. A. Cardenas, L.L. Chao et al.; Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition; 2011; Neurobiol Aging 32(4):572-80
52. W. J. P. Henneman, J. D. Sluimer et al.; Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease; 2009; Neurology 72(11): 999-1007
53. D. Caine; Posterior cortical atrophy: A review of the literature; 2004; Neurocase 10: 382–385
54. D. Chan, N. C. Fox et al.; Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease; 2001; Ann Neurol 49(4):433-42.
55. C. J. Galton, B. Gomez-Anson; Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia; 2001; J Neurol Neurosurg Psychiatry 70(2):165-73.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Joaquim Reis e ao Dr. Ricardo Taipa pela orientação e ajuda na realização deste trabalho. É de referir também o contributo indispensável do Dr. Tiago Rodrigues na análise das imagens de RMN. Agradeço também à Professora Doutora Sara Cavaco pelo fornecimento da base de dados da Unidade de Neuropsicologia e avaliações neuropsicológicas dos doentes incluídos na amostra.

Anexos

Anexo I – Tabela de Comparação de Variáveis

| | DRS | AT | IP | CONST | CONCE | MEM | Id. ANP | Escol. | Id. Início | Duração | Fasekas | ATME | ATM D | AP/P E | AP/P D |
|------------|-----------------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|------------|---------|---------|--------|--------|--------|---------|
| DRS | Pearson | .933** | .948** | .701** | .908** | .752** | .338 | .144 | .360 | -.220 | .090 | -.032 | -.005 | -.406 | -.453* |
| | Sig. (2-tailed) | .000 | .000 | .000 | .000 | .000 | .134 | .533 | .109 | .338 | .697 | .891 | .984 | .068 | .039 |
| AT | Pearson | .933** | .848** | .673** | .823** | .608** | .344 | .087 | .379 | -.293 | .093 | -.049 | -.057 | -.495* | -.556** |
| | Sig. (2-tailed) | .000 | .000 | .001 | .000 | .003 | .127 | .708 | .090 | .197 | .689 | .832 | .807 | .022 | .009 |
| IP Ajusta3 | Pearson | .948** | .848** | .674** | .793** | .678** | .441* | .069 | .465* | -.265 | .167 | -.063 | .025 | -.329 | -.369 |
| | Sig. (2-tailed) | .000 | .000 | .001 | .000 | .001 | .045 | .766 | .034 | .246 | .470 | .785 | .915 | .145 | .100 |
| CONST | Pearson | .701** | .673** | .508* | .508* | .557** | .395 | .377 | .421 | -.266 | .047 | -.275 | -.334 | -.335 | -.360 |
| | Sig. (2-tailed) | .000 | .001 | .019 | .019 | .009 | .077 | .092 | .057 | .243 | .839 | .227 | .139 | .138 | .109 |
| CONCE | Pearson | .908** | .823** | .793** | .908** | .592** | .171 | .084 | .165 | -.026 | .043 | .113 | .178 | -.356 | -.372 |
| | Sig. (2-tailed) | .000 | .000 | .000 | .000 | .005 | .459 | .716 | .474 | .911 | .854 | .624 | .439 | .114 | .097 |
| MEM | Pearson | .752** | .608** | .557** | .592** | .592** | .095 | .287 | .131 | -.217 | .010 | -.147 | -.206 | -.259 | -.329 |
| | Sig. (2-tailed) | .000 | .003 | .001 | .005 | .005 | .682 | .207 | .572 | .345 | .965 | .526 | .370 | .257 | .146 |
| Id. ANP | Pearson | .338 | .344 | .441* | .395 | .171 | 1 | -.116 | .982** | -.230 | .354 | .416 | .197 | -.257 | -.202 |
| | Sig. (2-tailed) | .134 | .127 | .045 | .077 | .459 | .682 | .616 | .000 | .316 | .116 | .060 | .393 | .262 | .381 |
| Escol. | Pearson | .144 | .087 | .069 | .377 | .084 | -.116 | 1 | -.201 | .480* | .026 | -.219 | -.232 | .171 | .208 |
| | Sig. (2-tailed) | .533 | .708 | .766 | .092 | .716 | .207 | .616 | .381 | .027 | .911 | .341 | .311 | .460 | .366 |
| Id. Início | Pearson | .360 | .379 | .465* | .421 | .165 | .982** | -.201 | 1 | -.408 | .282 | .350 | .111 | -.297 | -.255 |
| | Sig. (2-tailed) | .109 | .090 | .034 | .057 | .474 | .572 | .000 | .381 | .066 | .215 | .120 | .633 | .192 | .265 |
| Duração | Pearson | -.220 | -.293 | -.265 | -.266 | -.026 | -.217 | .480* | -.408 | 1 | .258 | .211 | .384 | .291 | .342 |
| | Sig. (2-tailed) | .338 | .197 | .246 | .243 | .911 | .345 | .027 | .066 | .259 | .259 | .358 | .086 | .200 | .129 |
| Fasekas | Pearson | .090 | .093 | .167 | .047 | .043 | .010 | .026 | .282 | .258 | 1 | .300 | .447* | -.402 | -.340 |
| | Sig. (2-tailed) | .697 | .689 | .470 | .839 | .854 | .965 | .116 | .215 | .259 | .186 | .042 | .071 | .132 | |
| ATM E | Pearson | -.032 | -.049 | -.063 | .227 | .113 | .416 | -.219 | .350 | .211 | .300 | 1 | .757** | -.260 | -.165 |
| | Sig. (2-tailed) | .891 | .832 | .785 | .227 | .624 | .060 | .341 | .120 | .358 | .186 | .000 | .255 | .475 | |
| ATM D | Pearson | -.005 | -.057 | .025 | -.334 | .178 | .197 | -.232 | .111 | .384 | .447* | .757** | 1 | -.094 | -.008 |
| | Sig. (2-tailed) | .984 | .807 | .915 | .139 | .439 | .370 | .311 | .633 | .086 | .042 | .000 | .684 | .972 | |
| AP/P E | Pearson | -.406 | -.495* | -.329 | -.335 | -.356 | -.257 | .171 | -.297 | .291 | -.402 | -.260 | -.094 | 1 | .967** |
| | Sig. (2-tailed) | .068 | .022 | .145 | .138 | .114 | .257 | .460 | .192 | .200 | .071 | .255 | .684 | .000 | |
| AP/P D | Pearson | -.453* | -.556** | -.369 | -.360 | -.372 | -.329 | .208 | -.255 | .342 | -.340 | -.165 | -.008 | .967** | 1 |
| | Sig. (2-tailed) | .039 | .009 | .100 | .109 | .097 | .146 | .366 | .265 | .129 | .132 | .475 | .972 | .000 | |
| N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).