

PUCRS

ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

GIORDANA SALVI DE SOUZA

**A ESCALA CENTILOIDE NA AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO  $\beta$ -AMILOIDE EM  
DIFERENTES TRAJETÓRIAS COGNITIVAS DO ENVELHECIMENTO**

Porto Alegre  
2021

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

GIORDANA SALVI DE SOUZA

A ESCALA CENTILOIDE NA AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO  
β-AMILOIDE EM DIFERENTES TRAJETÓRIAS COGNITIVAS DO ENVE-  
LHECIMENTO

Dissertação apresentada como requi-  
sito para a obtenção do título de Mes-  
tre em Gerontologia Biomédica pelo  
Programa de Pós-Graduação em Ge-  
rontologia Biomédica da Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande  
do Sul.

Linha de pesquisa em Aspectos bio-  
lógicos do envelhecimento.

Orientadora: Ana Maria Marques da Silva

PORTO ALEGRE

2021

## Ficha Catalográfica

S729e Souza, Giordana Salvi de

A escala centiloide na avaliação e classificação  $\beta$ -amiloide em diferentes trajetórias cognitivas do envelhecimento / Giordana Salvi de Souza. – 2021.

82p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Marques da Silva.

1. Tomografia por Emissão de Pósitrons. 2. 11C-PiB. 3. Diagnóstico por imagem. 4. Envelhecimento saudável. 5. Superidosos. I. Marques da Silva, Ana Maria. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051

GIORDANA SALVI DE SOUZA

A ESCALA CENTILOIDE NA AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO  
β-AMILOIDE EM DIFERENTES TRAJETÓRIAS COGNITIVAS DO ENVE-  
LHECIMENTO

Dissertação apresentada como requi-  
sito para a obtenção do título de Mes-  
tre em Gerontologia Biomédica pelo  
Programa de Pós-Graduação em Ge-  
rontologia Biomédica da Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande  
do Sul.

Linha de pesquisa em Aspectos bio-  
lógicos do envelhecimento.

Aprovada em: 22 de junho de 2021.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa

---

Prof. Dr. Marcelo Tatit Sapienza

PORTO ALEGRE

2021

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar meu agradecimento a dedicação dos professores da Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica que ao longo desse um ano e meio de pandemia pela COVID-19 não mediram esforços para nos ensinar, orientar e conversar. Agradeço à minha orientadora, prof. Ana Maria Marques da Silva por sempre estar presente para me guiar por toda minha trajetória acadêmica, como uma ótima mestra e conselheira.

Meus sinceros agradecimentos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa integral de estudos que possibilitou minha dedicação exclusiva a este mestrado - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

O envelhecimento tem seus efeitos em nível molecular, celular, vascular e morfológico e o envelhecimento cerebral pode seguir como um envelhecimento de sucesso (superidosos), um envelhecimento normal e um envelhecimento patológico (doença de Alzheimer). O envelhecimento patológico apresenta o acúmulo extracelular de placas senis compostas do peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) e da proteína tau. As técnicas de imageamento por tomografia por emissão de pósitron ou PET têm proporcionado novas abordagens para apoiar um diagnóstico diferencial da demência. A escala Centiloide (CL) foi desenvolvida para reduzir a variabilidade do protocolo de processamento e produzir uma quantificação mais precisa e harmonizada das imagens de PET adquiridas com diferentes radiotraçadores  $\beta$ A. Este estudo visa explorar o uso da escala CL na quantificação PET com radiotraçadores  $\beta$ A a fim de avaliar trajetórias distintas de envelhecimento cognitivo, investigando a classificação  $\beta$ A dos indivíduos usando diferentes pontos de corte para a positividade  $\beta$ A. A equação de conversão da escala CL foi aplicada em quatro grupos: superidosos (SA), controles saudáveis idosos (AC), controles saudáveis de meia-idade (MC), e indivíduos com Doença de Alzheimer (DA). Três pontos de corte diferentes de positividade na carga  $\beta$ A (Jack et al. 2017, Salvadó et al. 2019, e Amadoru et al. 2020) foram aplicados em valores da escala CL para diferenciar o acúmulo patofisiológico precoce  $\beta$ A e a patologia estabelecida  $\beta$ A. O grupo DA exibiu um aumento significativo da carga  $\beta$ A em comparação com o MC, mas não com o AC. Ambos os grupos de controles saudáveis não foram significativamente diferentes entre eles. Dependendo do ponto de corte utilizado (10 CL, 19 CL, ou 30 CL), 7,5% dos indivíduos foram classificados erroneamente na positividade  $\beta$ A e três indivíduos SA foram classificados como  $\beta$ A positivos. Para o grupo AC, obtivemos cerca de 40 a 60% dos indivíduos classificados como positivos. Embora a escala CL tenha sido desenvolvida para padronizar o método de aquisição e processamento das imagens, ainda é necessário um estudo que padronize os pontos de corte para diferenciação dos indivíduos ao longo dos valores CL. Os resultados do presente estudo confirmam a recomendação do *International Working Group* (2021), de que o diagnóstico

de DA deve considerar os padrões biológicos e os sintomas clínicos, sendo que a avaliação pré-clínica da positividade de  $\beta$ A não é recomendada.

Palavras-chave: Tomografia por Emissão de Pósitrons;  $^{11}\text{C}$ -PiB; Diagnóstico por imagem; Envelhecimento saudável; Superidosos.

## ABSTRACT

Aging has its effects at the molecular, cellular, vascular, and morphological level and brain aging can follow as a successful aging (superagers), a normal aging and a pathological aging (Alzheimer's disease). Pathological aging presents the as the extracellular accumulation of senile plaques composed of the  $\beta$ -amyloid peptide ( $\beta$ A) and tau protein. Imaging techniques using positron emission tomography or PET have provided new approaches to support a differential diagnosis of dementia. The Centiloid (CL) scale was developed to reduce processing protocol variability and produce a more accurate and harmonized quantification of PET images acquired with different  $\beta$ A radiotracers. This study aims to explore the use of the CL scale in PET quantification with  $\beta$ A radiotracers to assess distinct cognitive aging trajectories by investigating the  $\beta$ A classification of individuals using different cutoff points for  $\beta$ A positivity. The CL scale conversion equation was applied to four groups: superagers (SA), healthy age-matched controls (AC), healthy middle-aged controls (MC), and Alzheimer's disease (AD). Three different cut-off points of  $\beta$ A burden positivity (Jack et al. 2017, Salvadó et al. 2019, and Amadoru et al. 2020) were applied to CL scale values to differentiate early pathophysiological  $\beta$ A accumulation and established pathological  $\beta$ A. The DA group exhibited significantly increased  $\beta$ A load compared to MC, but not AC. Both groups of healthy controls were not significantly different from each other. Depending on the cut-off point used (10 CL, 19 CL, or 30 CL), 7.5% of our subjects were misclassified into  $\beta$ A positivity and three SA subjects were classified as  $\beta$ A positive. For the AC group, we obtained about 40 to 60% of individuals classified as positive. Although the CL scale was developed to standardize the method of image acquisition and processing, a study is still needed to standardize the cut-off points for differentiating individuals along the CL values. The results of this study confirm the International Working Group (2021) recommendations, that the diagnosis of AD should consider biological patterns and clinical symptoms, and preclinical assessment of  $\beta$ A positivity is not recommended.

Keywords: Positron emission tomography;  $^{11}\text{C}$ -PiB; diagnostic imaging; healthy aging; SuperAgers.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Representação esquemática dos anéis de detecção da PET e a emissão de dois raios $\gamma$ de aniquilação após a desintegração de um átomo instável de $^{11}\text{C}$ com emissão de um pósitron, produzindo $^{11}\text{B}$ (boro) estável. A distância entre o átomo de $^{11}\text{C}$ e a aniquilação do pósitron com um elétron do meio está exagerado na representação. Fonte: O autor. ....	22
Figura 2: Distribuição de valores CL disponibilizados pelo conjunto de dados do GAAIN e os valores calculados na nossa instituição. Fonte: O autor.....	38
Figure 1: Illustration of the published cut-points values for CL to divide the $\text{A}\beta$ uptake as early accumulation ( $>10$ CL to $<24$ CL) and established AD pathology ( $>24$ CL). ....	50
Figure 2: Distribution of CL values and cortical thickness, in mm, for each group. The symbols represent the groups: MC = blue square; AC = green circle; SA = red diamond; AD = orange triangle.....	55
Figure 3: Scatter graph with correlation of CL values and clinical variables. A. Comparison between CL values and RAVLT DR. B. Comparison between CL values and MMSE. C. Comparison between CL values and education. D. Comparison between CL values and Age. ....	56
Figure 4: Scatter graph of comparison between RAVLT DR and age, separated by the groups of CL values below 10 CL, values between 10 – 30 CL, and above 30 CL. The symbols represent the groups: green pentagon: $<10$ CL; blue inverted triangle: $>10$ and $<30$ CL; purple. ....	57
Figure 5: Scatter graph of CL distributions, separated by the cut-point values of 10 CL, 19 CL, and 30 CL. The symbols represent the groups: blue square: MC group; green circle: AC group; red diamond: SA group; orange triangle: AD group. ....	58
Figure 6: Distribution of values based on the GAAIN data, processed by using PMOD in our pipeline and the standard analysis procedure described by Klunk et al. (2015). ....	67
Figure 7: Scatterplot of SUVR and CL values in our sample. MC = blue square; AC = green circle; SA = red diamond; AD = orange triangle. ....	68

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos encontrados na análise do estado da arte da aplicação da escala CL .....	27
Tabela 2: Demografia dos participantes deste presente estudo.....	39
Table 1: Demographic and clinical information in terms of the mean and SD of participants in our study. ....	52
Table 2: Summary of the SUVR and CL results of our sample participants. ....	53
Table 3: Summary of the Cortical Thickness our sample participants. ....	54
Table 4: Multiple pair-wise comparisons and effect size between age, MMSE, RAVLT DR, SUVR, CL and cortical thickness variables.....	69

## LISTA DE SIGLAS

$\beta$ A	para Beta-amilóide	
$^{11}\text{C}$ -PIB	do inglês, <i>Pittsburg compound B</i>	para Componente B de Pittsburg
CL	para escala Centilóide	
COVID-19	do inglês, <i>Coronavirus Disease 2019</i>	para Doença do Coronavírus 2019
CT	do inglês, <i>Computed Tomography</i>	para Tomografia Computadorizada
DA	para Doença de Alzheimer	
GAAIN	do inglês, <i>The Global Alzheimer's Association Interactive Network</i>	para Rede Interativa da Associação Global de Alzheimer
MMSE	do inglês, Mini Mental State Examination	para Miniexame de Estado Mental
MNI	do inglês, <i>Montreal Neurological Institute</i>	
MR	do inglês, <i>Magnetic Resonance</i>	para Ressonância Magnética
NFTs	do inglês, <i>neurofibrillary tangles</i>	para Emaranhados Neurofibrilares
NIA-AA	do inglês, National Institute on Aging and Alzheimer's Association	para Instituto Nacional sobre Envelhecimento e Associação de Alzheimer
PET	do inglês, <i>Positron Emission Tomography</i>	para Tomografia por Emissão de Pósitron
RAVLT	do inglês, The Rey Auditory Verbal Learning Test	para Teste de Aprendizado Verbal Auditivo Rey
SARS-CoV-2	do inglês, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>	para Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SUVR	do inglês, <i>Standard Uptake Value Ratio</i>	para Razão do Valor de Captação Normalizado

SUV	do inglês, <i>Standard Uptake Value</i>	para Valor de Captação Normalizado
STAC	do inglês, <i>Scaffolding Theory of Aging and Cognition</i>	para Teoria do Envelhecimento Cognitivo do <i>Scaffolding</i>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
2.1 <i>Envelhecimento e cognição</i> .....	16
2.2 <i>Neuropatologia e biomarcadores</i> .....	19
2.3 <i>Quantificação em imagens PET</i> .....	21
2.4 <i>Escala Centiloide</i> .....	24
2.5 <i>Estado da arte</i> .....	25
<b>3. OBJETIVO</b> .....	33
3.1 <i>Objetivo Geral</i> .....	33
3.2 <i>Objetivos específicos</i> .....	33
<b>4. MÉTODO</b> .....	34
4.1 <i>Delineamento do estudo</i> .....	34
4.3 <i>Imagens do estudo</i> .....	35
4.4 <i>Processamento das imagens</i> .....	36
4.5 <i>Aplicação da escala Centiloide</i> .....	37
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	38
5.1 <i>Implementação da Escala Centiloide</i> .....	38
5.2 <i>Demografia</i> .....	39
5.3 <i>Análise da trajetória cognitiva e classificação <math>\beta</math>A</i> .....	40
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	70
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	72
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	73
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b> .....	79

## 1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento tem seus efeitos em nível molecular, celular, vascular e morfológico (PETERS, 2006) e o envelhecimento cerebral pode seguir um caminho patológico, com o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA). As marcas neuropatológicas da DA são o acúmulo extracelular de placas senis compostas de peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), e o acúmulo intraneuronal de emaranhados neurofibrilares ou NFTs (do inglês, *neurofibrillary tangles*) compostos de ligações microtubulares hiperfosforizados da proteína tau (RAZ; KNOEFEL; BHASKAR, 2016).

A capacidade cognitiva humana atinge seu auge na meia-idade, diminuindo progressivamente após a idade de 50-60 anos, período durante o qual um declínio cognitivo considerado fisiologicamente característico ocorre (HARRISON et al., 2012). Apesar disso, alguns indivíduos idosos mantêm uma excelente capacidade de memória em idade avançada, sendo chamados superidosos. Estes indivíduos têm 80 anos ou mais e possuem capacidade de memória semelhante ou superior a indivíduos de meia-idade (ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE; BARAN; LIN, 2018; BORELLI et al., 2018a, 2018b; HARRISON et al., 2012).

A tomografia por emissão de pósitron ou PET (do inglês, *Positron Emission Tomography*) tem proporcionado novas abordagens para apoiar um diagnóstico diferencial da demência (LOWE et al., 2019). Radiotraçadores específicos, como  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh Composto-B (PIB) (KLUNK et al., 2004),  $^{18}\text{F}$ -Florbetapir (WONG et al., 2010),  $^{18}\text{F}$ -Florbetaben (ROWE et al., 2008) e  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamol (VANDENBERGHE et al., 2010) foram desenvolvidos para avaliar deposição de placas  $\beta$ A cerebrais e para auxiliar no diagnóstico da DA.

A avaliação precisa da deposição de  $\beta$ A no cérebro pode servir como um biomarcador eficaz para a investigação de DA. A escala Centiloide (CL) foi desenvolvida para reduzir a variabilidade do protocolo de processamento e permitir uma quantificação mais precisa e harmonizada das imagens de PET adquiridas com diferentes radiotraçadores  $\beta$ A (KLUNK et al., 2015). A escala CL varia de zero a 100, onde zero representa a média a captação do radiotraçador em

indivíduos jovens (<50 anos) e 100 representa a captação média de indivíduos com DA.

Em estudos sobre envelhecimento cerebral e demência, a definição de um ponto de corte positivo e negativo para a quantificação de imagens PET  $\beta$ A tem recebido atenção significativa nos últimos anos (JACK et al., 2017). Um valor de ponto de corte para carga de  $\beta$ A permitiria diferenciar os indivíduos saudáveis, indivíduos em um estágio de DA pré-clínico e indivíduos com DA. A seleção de pontos de corte consistentes entre diferentes estudos e traçadores é cada vez mais relevante, pois o uso de imagens PET  $\beta$ A vem se tornando mais amplo. Vários estudos foram desenvolvidos para encontrar um valor de corte que esteja de acordo com estudos neuropatológicos, como os trabalhos desenvolvidos por Jack et al. (2017), Salvadó et al. (2019) e Amadoru et al. (2020).

Este estudo tem como objetivo investigar a quantificação  $\beta$ A em imagens de PET em distintas trajetórias cognitivas de envelhecimento, incluindo os superidosos, usando a escala CL. Adicionalmente, avaliaremos a classificação de grupos de indivíduos em trajetórias distintas, em relação à deposição  $\beta$ A com a escala CL, utilizando pontos de cortes estabelecidos na literatura.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 *Envelhecimento e cognição*

O envelhecimento está associado a uma redução gradual na eficácia dos mecanismos envolvidos na manutenção da homeostasia do organismo e de seus órgãos e tecidos (ISAEV; STELMASHOOK; GENRIKHS, 2019). Atualmente, existem várias dezenas de teorias de envelhecimento, mas todas elas podem ser divididas em duas abordagens: o envelhecimento é um processo geneticamente programado; e o envelhecimento é um processo aleatório causado por um dano gradual do organismo ao longo do tempo, como resultado de suas atividades vitais (ISAEV; STELMASHOOK; GENRIKHS, 2019).

A atual pandemia pela doença do coronavírus 2019 ou COVID-19 (do inglês, Coronavirus Disease 2019), causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 ou SARS-CoV-2 (do inglês, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), tem afetado desproporcionalmente as populações mais idosas. No mundo, a idade média de casos de COVID-19 é 51 anos, mas a taxa de mortalidade para maiores de 80 anos é cinco vezes maior que a média global (dados atualizados dia 14 de abril de 2021) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Para a Organização Mundial da Saúde, estamos na década do envelhecimento saudável, e em 2020, a população global com 60 anos ou mais foi cerca de 1 bilhão de pessoas, representando 13,5% da população mundial de 7,8 bilhões. Esse número é 2,5 vezes maior do que em 1980 (382 milhões) e deve chegar a quase 2,1 bilhões em 2050 (GENEVA: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Enquanto o envelhecimento da população começou nos países de alta renda, atualmente está ocorrendo mais rapidamente nos países de baixa e média renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2011).

O envelhecimento afeta as funções neurobiológicas em múltiplos níveis incluindo função celular, molecular e neurotransmissão. As mudanças relacionadas à idade na morfologia dos neurônios são seletivas e parece não existir um padrão em todo o cérebro (BURKE; BARNES, 2006). As teorias do envelhecimento cognitivo tentam explicar o que ocorre no envelhecimento cerebral. Existem diversas teorias, tais como a teoria do envelhecimento cognitivo do



*scaffolding* ou STAC (do inglês, *Scaffolding Theory of Aging and Cognition*) (GOH; PARK, 2009), a teoria da manutenção cerebral (NYBERG et al., 2012) e a teoria da reserva cognitiva (STERN, 2002).

A STAC postula que as mudanças funcionais do envelhecimento são parte de um processo cognitivo compensatório vitalício, de maneira a aliviar os declínios cognitivos associados ao envelhecimento (GOH; PARK, 2009; PARK; REUTER-LORENZ, 2009; REUTER-LORENZ; PARK, 2014). O *Scaffolding* é um processo que resulta em mudanças na função cerebral por meio do fortalecimento de conexões existentes, formação de novas conexões e desuso de conexões que se tornaram fracas ou defeituosas (GOH; PARK, 2009). Com o envelhecimento, o número de receptores dopaminérgicos diminui, estruturas cerebrais apresentam afinamento volumétrico, a matéria branca torna-se menos densa, e o cérebro apresenta NFTs destrutivos (GOH; PARK, 2009). Na teoria STAC, os indivíduos idosos que mantêm um estado neurobiológico jovem, por meio de uma genética favorável, de fatores ambientais, de comportamentos saudáveis ao longo da vida e estilo de vida benéficos precisarão de reorganizações das conexões cognitivas menos compensatórias (REUTER-LORENZ; PARK, 2014).

O conceito de manutenção cerebral foi desenvolvido para caracterizar idosos de alto desempenho, em contraste com o conceito de reserva cognitiva cerebral (NYBERG et al., 2012). De acordo com a hipótese da manutenção cerebral, a minimização das alterações cerebrais senescentes e a ausência de patologia são os melhores preditores para o desenvolvimento bem-sucedido da memória no envelhecimento. Dois padrões de evidências apoiam esta hipótese para explicar as diferenças individuais no envelhecimento da memória. Primeiramente, espera-se que os indivíduos idosos difiram na quantidade de alterações neuroquímicas, estruturais e funcionais em comparação com indivíduos mais jovens. Em segundo lugar, o conceito pressupõe uma associação positiva entre as perdas nas propriedades cerebrais e cognição classificadas por idade: os indivíduos que apresentam menos perdas nas propriedades cerebrais relacionadas às tarefas apresentam menor declínio no desempenho da memória (NYBERG et al., 2012).

A teoria da reserva cognitiva cerebral decorre da observação repetida de que não parece haver uma relação direta entre o grau de patologia cerebral ou dano cerebral e a manifestação clínica desse dano (STERN, 2002). Uma definição proposta da reserva cognitiva é a capacidade de otimizar ou maximizar o desempenho através do recrutamento diferencial de redes cerebrais, que talvez reflitam o uso de estratégias cognitivas alternativas. Uma vez que as mudanças no recrutamento cerebral associadas à reserva são uma resposta normal às crescentes demandas de tarefas, esta definição sugere que a reserva cognitiva está presente tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com dano cerebral, e se reflete na modulação das mesmas redes cerebrais. O conceito explica o motivo de muitos estudos terem demonstrado que níveis mais altos de inteligência e de desempenho educacional e ocupacional são bons preditores de que alguns indivíduos podem sofrer maiores danos cerebrais antes de demonstrar déficit funcional. Em vez de postular que os cérebros desses indivíduos são anatomicamente muito diferentes daqueles com menos reserva (por exemplo, eles têm mais sinapses), a hipótese de reserva cognitiva postula que eles processam tarefas de uma maneira mais eficiente (STERN, 2002).

Assim, ao longo do envelhecimento cerebral, pode ocorrer um envelhecimento de sucesso, um envelhecimento normal e um envelhecimento patológico. O envelhecimento de sucesso, é definido como um envelhecimento fisiológico com perda mínima na capacidade funcional; esses indivíduos com um envelhecimento de sucesso são nomeados superidosos. Os superidosos são indivíduos com 80 anos ou mais, que apresentam desempenho cognitivo superior ao esperado para a idade, sendo este semelhante ao de indivíduos saudáveis 20 a 30 anos mais jovens (BORELLI et al., 2018a; HARRISON et al., 2012). No envelhecimento normal, o indivíduo possui um declínio cognitivo, mas esse declínio é esperado para sua idade e educação, não afetando sua rotina. O envelhecimento patológico é caracterizado pelo declínio cognitivo acima do esperado para a idade e educação do indivíduo, com alterações fisiopatológicas cerebrais, podendo abranger diversos tipos de demência, tal como o comprometimento cognitivo leve (MCI) e a DA (COLE et al., 2019).

Os exames de neuroimagem, tal como PET, ressonância magnética ou MR (do inglês, *Magnetic Resonance*), tomografia computadorizada ou CT (do inglês, *Computed Tomography*) são uma parte essencial da investigação diagnóstica da demência e do envelhecimento cerebral. A DA possui biomarcadores importantes que caracterizam as mudanças neuropatológicas, tal como a deposição de  $\beta$ A, proteína tau e neurodegeneração (JACK et al., 2018).

## 2.2 Neuropatologia e biomarcadores

Em 1907, Alois Alzheimer relatou placas senis no cérebro de pacientes, que se tornaram a marca registrada neuropatológica da DA (RAZ; KNOEFEL; BHASKAR, 2016). As placas senis encontradas no cérebro de pacientes com DA são principalmente compostas por depósitos insolúveis de  $\beta$ A.

A  $\beta$ A é um peptídeo formado por clivagens sequenciais de proteína precursora amiloide (APP) pela  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase (KAMETANI; HASEGAWA, 2018). A APP é uma proteína transmembrana associada ao desenvolvimento neuronal, ao crescimento neurítico e ao transporte axonal (KANG et al., 1987). Os peptídeos  $\beta$ A têm comprimento genético variando de 36 a 43 aminoácidos, mas no cérebro saudável cerca de 80% é  $\beta$ A<sub>40</sub>. A  $\beta$ A<sub>40</sub> promove a proliferação de células-tronco neuronais e neurogênese, enquanto  $A\beta_{42}$  favorece a gliogênese. O peptídeo  $\beta$ A<sub>42</sub> é produzido principalmente sob condições patológicas (VOLICER, 2020).

Em indivíduos saudáveis, a  $\beta$ A é rapidamente degradada ou removida (KAMETANI; HASEGAWA, 2018). No entanto, em indivíduos idosos ou sob condições patológicas, a capacidade metabólica de degradar a  $\beta$ A é reduzida, e peptídeos  $\beta$ A podem acumular. Um aumento no nível de  $\beta$ A<sub>42</sub> ou um aumento na proporção de  $\beta$ A<sub>42</sub> induz a formação de fibrilação amiloide. O acumulado  $\beta$ A desenvolve placa senis, causando neurotoxicidade e indução da patologia tau, levando à morte as células neuronais e neurodegeneração (KAMETANI; HASEGAWA, 2018).

Os depósitos de placas  $\beta$ A aumentam com a idade, mas nem todos os indivíduos que apresentam altos níveis de  $\beta$ A no cérebro desenvolvem sintomas clínicos de demência (HAMPEL, 2012). Além dos depósitos de  $\beta$ A, o

envelhecimento também afeta as características neuronais. Tanto o envelhecimento, quanto a deposição  $\beta$ A, diminuem independentemente a plasticidade neuronal, e a  $\beta$ A, glutamato e ácido láctico são cada vez mais tóxicos à medida que os neurônios envelhecem (VOLICER, 2020).

Com o desenvolvimento das técnicas de diagnóstico por imagem, biomarcadores foram desenvolvidos com o objetivo de medir processos fisiológicos, bioquímicos e anatômicos que podem ser indicadores de processos biológicos normais e anormais (CUMMINGS, 2019). Assim, a imagem molecular engloba a visualização, descrição e medição de processos biológicos de interesse, ocorrendo em nível celular e subcelular, em indivíduos vivos (ROSA-NETO; LEUZY, 2008). As técnicas incluem principalmente as imagens PET e por MR. Embora de resolução espacial limitada, a PET é sensível a processos biológicos na faixa pico-molar ( $10^{-12}$ ). A MR por outro lado, possui alta resolução espacial, mas sensibilidade inferior (micromolar;  $10^{-6}$ ). Em conjunto, as duas modalidades fornecem informações críticas sobre a fisiologia e anatomia cerebral (ROSA-NETO; LEUZY, 2008).

Em 2004, Klunk et al. (2004), apresentaram um novo biomarcador para PET, o [N-Metil- $^{11}\text{C}$ ]2-(4'-metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazole, denominado componente B de Pittsburg ou  $^{11}\text{C}$ -PIB (do inglês, *Pittsburg compound B*) que possui alta afinidade aos agregados de folha pregueada-beta do peptídeo  $\beta$ A (KLUNK et al., 2004). O estudo mostrou uma retenção acentuadamente aumentada em áreas cerebrais conhecidas por conter altos níveis de placas  $\beta$ A, quando comparadas com indivíduos controle. Em regiões cerebrais, como os lobos parietal e frontal, córtices precuneus, cíngulo posterior, o padrão de retenção de  $^{11}\text{C}$ -PIB foi significativamente diferente em indivíduos com DA em comparação com os indivíduos controle.

Nos últimos anos, outra proteína foi vinculada para relacionar o declínio cognitivo e mudanças neuropatológicas, a proteína tau (BETTHAUSER et al., 2020; MUELLER et al., 2020). Em condições normais, a tau é uma proteína solúvel que proporciona estabilidade microtubular e contribui para a regulação do tráfego intracelular (KAMETANI; HASEGAWA, 2018). Em uma patologia, o funcionamento normal da tau é perturbado e ela se torna um polímero insolúvel

filamentoso, o que parece desregular a cascata citoplasmática de fosforilações e desfosforilações. Em última análise, ocorre o desenvolvimento de agregados NFT. Os agregados de tau e a distorção de tau prejudicam o transporte axonal, a função mitocondrial, a dinâmica do citoesqueleto e elevam o estresse oxidativo na DA de uma maneira independente da  $\beta$ A (CONGDON; SIGURDSSON, 2018; NASERI et al., 2019).

Embora seja possível que as placas  $\beta$ A e os depósitos neurofibrilares de tau não sejam causais na patogênese da DA, são esses depósitos de proteínas anormais que definem a DA como uma doença neurodegenerativa única entre os diferentes distúrbios que podem levar à demência (SERRANO-POZO et al., 2011). Em 2018, *the National Institute on Aging and Alzheimer's Association Research Framework* definiu os parâmetros biológicos para o diagnóstico da DA, e considerou biomarcadores  $\beta$ -amiloide (A), tau (T) e neurodegeneração (N), desenvolvendo o sistema [AT(N)](JACK et al., 2018).

Assim, uma delimitação precisa de aquisição e quantificação em imagens de  $\beta$ A do cérebro é considerada crucial para a definição biológica da DA e na definição de procedimentos clínicos posteriores (KLUNK et al., 2015; LAMMERTSMA, 2017). A quantificação da carga de  $\beta$ A cerebral é considerada uma etapa essencial para o diagnóstico precoce de alterações patológicas de DA e futura terapia direcionada a  $\beta$ A (JACK et al., 2018; LAMMERTSMA, 2017).

### 2.3 Quantificação em imagens PET

A PET é uma técnica da medicina nuclear que utiliza radiotraçadores *in vivo* para aquisição das imagens, utilizada especialmente para diagnóstico e planejamento de tratamentos de câncer, diagnósticos cardíacos e neurológicos (CHERRY; DAHLBOM, 2006). A técnica avalia a distribuição espacial tridimensional de traçadores ou fármacos que incorporam isótopos radioativos emissores de pósitrons. Esses radioisótopos podem substituir os isótopos estáveis correspondentes em biomoléculas relevantes, cujo comportamento *in vivo* é inalterado em comparação com a molécula natural (VAN DEN HOFF, 2005). Os principais radioisótopos emissores de pósitrons utilizados são flúor  $^{18}\text{F}$ , gálio  $^{68}\text{Ga}$ , carbono  $^{11}\text{C}$ , e oxigênio  $^{15}\text{O}$ , sendo que esses dois últimos são de elementos constituintes

de organismos vivos, fato que os torna muito adequados para a marcação de biomoléculas (ROBILOTTA, 2006).

Os pósitrons provêm de um núcleo atômico instável com excesso de prótons, a partir de uma transformação de um próton para um nêutron, emitindo um neutrino e a energia excedente. O pósitron perde sua energia cinética ao interagir com o corpo, devido a colisões nos átomos dos tecidos próximos, poucos milímetros após sua emissão, e ao interagir com um elétron do meio gera um processo de aniquilação da massa do par elétron-pósitron (CHERRY; DAHLBOM, 2006). O resultado da aniquilação é a emissão de dois fótons gama colineares, com energia mínima de 511 keV, em um ângulo de  $180^\circ$  (Figura 1).

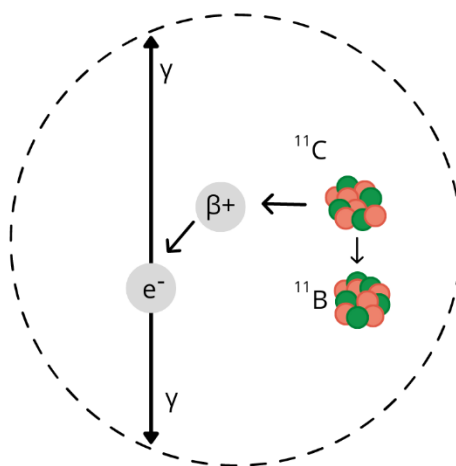


Figura 1: Representação esquemática dos anéis de detecção da PET e a emissão de dois raios  $\gamma$  de aniquilação após a desintegração de um átomo instável de  $^{11}\text{C}$  com emissão de um pósitron, produzindo  $^{11}\text{B}$  (boro) estável. A distância entre o átomo de  $^{11}\text{C}$  e a aniquilação do pósitron com um elétron do meio está exagerado na representação. Fonte: O autor.

O sistema PET foi projetado para detectar os fótons colineares gerados no evento de aniquilação. A PET compreende uma estrutura com detectores em anel, compostos de cristais inorgânicos cintiladores, que emitem fótons de luz após a absorção dos fótons gama. Após a conversão deste sinal em um pulso elétrico, há uma amplificação pelos tubos fotomultiplicadores, e o pulso é classificado de acordo com a energia de entrada e registrado como um único evento; isto é, um par de fótons detectados simultaneamente, dentro de uma janela temporal. Por meio de algoritmos matemáticos, as contagens detectadas nas linhas

de resposta podem ser reconstruídas em imagens que mostram a distribuição espacial do radiotraçador em unidades de concentração de radioatividade (Bq/mL) (CHERRY; DAHLBOM, 2006).

Existem diversos tipos de radiotraçadores específicos para medir parâmetros fisiológicos de interesse, tais como o fluxo sanguíneo, metabolismo, consumo de glicose, síntese proteica, expressão gênica, e presença de proteínas anormais, tais como placas  $\beta$ A e NFTs (SCHÖDER et al., 2003)

O método de quantificação das imagens PET se baseia na avaliação do valor de captação normalizado ou SUV (do inglês, *Standard Uptake Value*), que é um valor semiquantitativo, afetado por diversos parâmetros, incluindo o tipo de equipamento utilizado, método de reconstrução e fatores biológicos relacionados ao paciente (KWEE et al., 2013). O SUV é definido pela equação (1):

$$SUV = \frac{\text{Concentração de atividade no tecido (Bq/mL)}}{\frac{\text{Atividade injetada (Bq)}}{\text{Peso (g)}}} \quad (1)$$

Portanto, o SUV é um índice que normaliza a concentração da radioatividade com a atividade injetada no paciente e o peso dele. Outra abordagem correlaciona a concentração de radioatividade em uma região alvo com a concentração dentro de uma região de referência, é o SUVR (do inglês, *Standard Uptake Value Ratio*) (KWEE et al., 2013). O SUVR fornece uma estimativa do sinal entre a região de interesse e uma região que não seja afetada pela doença e possua uma ligação não específica ao radiotraçador similar à das regiões de interesse. Além do cálculo simplificado dos parâmetros, o SUVR não é afetado pela variabilidade ligada à administração da radioatividade e do tamanho do corporal do indivíduo. A equação 2 define o SUVR:

$$SUVR = \frac{SUV_{alvo}}{SUV_{ref}} \quad (2)$$

A região de referência para o radiotraçador  $^{11}\text{C}$ -PiB para a DA não está inteiramente definida, e algumas regiões são usadas, como a crosta cinzenta cerebelar (JACK et al., 2017), ponte (OLIVEIRA et al., 2018), substância cinzenta cerebelar (HEEMAN et al., 2020) e o cerebelo inteiro (KLUNK et al., 2015). No entanto, com a falta de padronização das regiões utilizadas, ocorre uma impossibilidade de comparar estudos e realizar metanálises. Uma padronização e

harmonização de protocolos, métodos de processamento e análises são necessários.

#### 2.4 Escala Centiloide

Como a crescente incorporação dos biomarcadores em ensaios clínicos e estudos multicêntricos, encontrou-se a necessidade de padronização de amostra ou coleta de dados; análise de dados e o relato dos resultados. A falta de métodos comparáveis entre os centros de pesquisa impede a combinação de dados entre os locais em um único estudo e limita as metanálises entre estudos (KLUNK et al., 2015). Também é difícil comparar mudanças longitudinais em termos quantitativos sem uma unidade padronizada.

Com o objetivo de padronizar a aquisição e quantificação de imagens PET adquiridas com radiotraçadores  $\beta$ A, o *Working Group* desenvolveu a Escala Centiloide. Esta abordagem apresenta a hipótese de que resultados comparáveis podem ser alcançados através regressões lineares entre os dados de resultado da PET  $\beta$ A para um valor médio “zero” em indivíduos com  $\beta$ A negativo de “alta certeza” e para um valor médio de 100 em pacientes “típicos” diagnosticados com DA. A unidade desta escala de 100 pontos foi denominada “Centiloide” (CL) (KLUNK et al., 2015).

As regiões cerebrais utilizadas na abordagem CL foram elaboradas para produzir uma medida de deposição de  $\beta$ A cortical “global”, usando dois volumes de interesse (VOI): CTX (região cortical global) e WC (cerebelo inteiro). O CTX inclui as regiões cerebrais típicas com alta carga  $\beta$ A na DA como os lobos frontal, temporal, parietal, pré-cuneiforme, estriado anterior e córtex insular. Nessa metodologia, Klunk et al (2015) utilizaram para região de referência, a WC, por apresentar menor variação no grupo de controles jovens.

No estudo inicial, o radiotraçador utilizado para o desenvolvimento da CL foi o  $^{11}\text{C}$ -PiB. No entanto, a CL cobre a calibração de outros radiotraçadores  $\beta$ A, como  $^{18}\text{F}$ -NAV4694 (ROWE et al., 2016),  $^{18}\text{F}$ -Florbetaben (ROWE et al., 2017),  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamol (BATTLE et al., 2016) e  $^{18}\text{F}$ -Florbetapir (NAVITSKY et al., 2016).



Desde o seu início, a comunidade científica aplicou gradualmente o método CL. Embora tenha sido inicialmente concebido para a padronização da análise dos traçadores  $\beta$ A e a definição da faixa de positividade  $\beta$ A característica da DA, outros estudos foram conduzidos para correlacioná-la com os resultados neuropatológicos e os níveis plasmáticos de  $\beta$ A (BURNHAM et al., 2020), avaliação cognitiva longitudinal (BURNHAM et al., 2020; SU et al., 2019), ou o uso como um método quantitativo em estudos multicêntricos (CALLAHAN et al., 2020; DORÉ et al., 2021; KLEIN et al., 2019; LOPES ALVES et al., 2020; PAPPAS et al., 2020; RISACHER et al., 2017, 2019; THIRUNAVU et al., 2019). Além disso, a CL também tem sido aplicada para outras doenças, como doença de Parkinson (MELZER et al., 2019), demência vascular subcortical (YUN et al., 2017), encefalopatia traumática crônica (LESMAN-SEGEV et al., 2019) e síndrome de Down (ZAMMIT et al., 2020).

## 2.5 Estado da arte

As aplicações da CL vêm sendo investigadas nos últimos seis anos. Procurando estabelecer o estado da arte foi realizada uma revisão utilizando os bancos de dados Pubmed e Science Direct. Os termos utilizados na pesquisa foi: ("centiloid scale") com tempo indeterminado.

Foram encontradas ao total 66 publicações no *Pubmed* e no *Science Direct*, sendo considerados estudos inclusos nos bancos de dados até o dia 20/05/2021. Foram considerados para o estado da arte apenas artigos originais publicados em periódicos. Após desconsiderar 29 artigos que não se encaixavam com a temática da quantificação de imagens  $\beta$ A com uso da CL (a partir da leitura do título e resumo) e os 8 artigos duplicados, 37 estudos foram considerados para esta revisão.

Os artigos encontrados foram divididos em dois segmentos: os que possuem o objetivo do estudo a escala Centiloide, e os que utilizam a escala Centiloide como uma métrica para evidenciar o objeto do estudo. Na apresentação dos resultados do estado da arte, serão apresentados artigos que possuem como objetivo o desenvolvimento e aplicação do método CL em estudos PET

com radiotraçadores  $\beta$ A. A Tabela 1 apresenta os artigos analisados, em ordem cronológica.

Tabela 1 - Estudos encontrados na análise do estado da arte da aplicação da escala CL.

Estudo	População	Radiotraçador	Banco de dados	Resultado principal com CL:	Ponto de Corte
Jagust et al. (2015)	CN jovem; QSM; MCI inicial; MCI tardio; DA	<sup>18</sup> F-florbetapir	ADNI	Escala CL com dados com <sup>18</sup> F-florbetapir.	-
Rowe et al. (2016)	CN jovem; CN idoso; MCI; DA e DFT.	<sup>11</sup> C-PiB e <sup>18</sup> F-NAV4694	-	Escala CL com dados com <sup>11</sup> C-PiB e <sup>18</sup> F-NAV4694	-
Leuzy et al. (2016)	CN; MCI; DA; DFT; DV.	<sup>11</sup> C-PiB	BIOMARKAPD	Concordância entre espectrometria de massa e o <sup>11</sup> C-PiB.	-
Battle et al. (2018)	CN jovem e DA.	<sup>18</sup> F-flutemetamol	GAAIN	Escala CL com dados com <sup>18</sup> F-flutemetamol, validando a escala com o software PMOD e FSL.	-
Schwarz et al. (2018)	CN jovem e DA.	<sup>11</sup> C-PiB	-	A escala CL é independente do tipo de regressão utilizada (Linear ou Deming).	-
Bourgeat et al. (2018)	CN jovem e DA.	<sup>11</sup> C-PiB, <sup>18</sup> F-NAV4694, <sup>18</sup> F-Florbetaben, <sup>18</sup> F-Flutemetamol e <sup>18</sup> F-Florbetapir	GAAIN e AIBL	Quantificação CL com CapAIBL obteve ótimo resultado.	-
Navitsky et al. (2018)	CN jovem; CN idoso; MCI e DA.	<sup>11</sup> C-PiB e <sup>18</sup> F-florbetapir	-	Escala CL com dados com <sup>18</sup> F-florbetapir.	<24,1 CL indica nenhuma ou placas esparsas de $\beta$ A

Tudorascu et al. (2018)	SD	$^{11}\text{C}$ -PiB	-	A escala CL torna os métodos de delimitação das ROI comparáveis com pouca ou nenhuma variabilidade.	-
Su et al. (2018)	CN jovem e DA.	$^{11}\text{C}$ -PiB	Knight ADRC	A CL ainda traz características inerentes de diferentes abordagens quantitativas, por exemplo, a relação sinal/ruído.	-
Doré et al (2019)	CN jovem, DA e outras demências	$^{18}\text{F}$ -Florbetaben	-	Quantificação CL com CapAIBL com e sem MR com alta concordância entre resultados.	>19 CL diferencia CN dos DA.
Su et al. (2019)	CN jovem; CN idoso e DA.	$^{11}\text{C}$ -PiB e $^{18}\text{F}$ -florbetapir	DIAN-TU, Knight ADRC	Foi observada maior variabilidade quando o $^{18}\text{F}$ -florbetapir foi usado como marcador de imagem.	-
La Joie et al. (2019)	CN jovem; MCI; DA; outras demências;	$^{11}\text{C}$ -PiB	UCSF/UCD; UPitt; Mayo; AIBL	Os valores de CL aumentaram com cada incremento de pontuação de placa neurítica e não linearmente com os resultados.	>12,2 CL indica placas neuríticas CERAD moderadas a frequentes; >24,4 CL indica alterações neuropatológicas.
Salvadó et al. (2019)	CN jovem; MCI; DA.	$^{18}\text{F}$ -flutemetamol e $^{18}\text{F}$ -florbetapir	ADNI	Foi maximizado valores de CL com os biomarcadores da DA e fluido cerebrospinal (CSF).	<12 CL indica a ausência de patologia; >30 CL indica a presença de patologia estabelecida.

Amadoru et al. (2020)	CN jovem e DA.	<sup>11</sup> C-PiB e <sup>18</sup> F-Florbetaben	Austin Health Molecular Imaging Dementia Research group	Foi determinado pontos de corte com o índice Youden, a partir das curvas de características do operador receptor (ROC).	<10 CL indica ausência de qualquer placa neurítica; >20 CL indica a presença de densidade moderada de placa βA; >49 CL confirma o diagnóstico neuropatológico da DA.
Matsuda et al. (2020)	MCI e DA.	<sup>18</sup> F-Flutemetamol	-	Foi determinado ponto de corte a partir das curvas de características do operador receptor (ROC) para diferenciar pacientes com MCI e DA.	16 CL: apresenta melhor concordância entre as avaliações quantitativas e interpretação visual de exames PET.
Bulich et al. (2021)	CN jovem, MCI, DCS; DA.	<sup>18</sup> F-Florbetaben	-	Foi caracterizado a população com acúmulo anormal mais precoce βA usando <sup>18</sup> F-florbetaben PET.	13,5 CL e 35,7 CL indicam patologia βA precoce e DA estabelecida, respectivamente.
Hanseeuw et al. (2021)	CN idosos	<sup>18</sup> F-flutemetamol	-	Foi determinado valores preditivos de avaliações visuais e CL em pacientes CN, avaliando a progressão longitudinal para a DA.	26 CL fornece o maior valor preditivo geral de progressão para demência (87%).
van der Kall et al. (2021)	CN idosos; MCI; DA.	<sup>11</sup> C-PiB	AIBL	Foi determinado o efeito do nível βA no risco de progressão para MCI ou DA e mudança cognitiva longitudinal em CN idosos.	O risco de MCI ou DA em CN idosos é de 12% se 26–50 CL, 28% se 51–100 CL e 50% se > 100 CL.

Doré et al. (2021)	CN jovem; MCI; DA.	<sup>18</sup> F-NAV4694 e <sup>18</sup> F-MK6420	AIBL	Foi determinada a prevalência de níveis anormais de tau (T+) ao longo do continuum CL.	>40 CL indica a prevalência de T+ em todas as regiões avaliadas.
Yamao et al. (2021)	CN jovem; e DA..	<sup>18</sup> F-THK5351, <sup>11</sup> C-PiB PET	-	Os dados do PET <sup>18</sup> F-THK5351 podem ser expressos em CL.	-

Legenda: CN – Indivíduo cognitivamente normal; QSM -Queixas da memória subjetiva; MCI – comprometimento cognitivo leve; DA – doença de Alzheimer; DFT – Demência frontotemporal; DV – demência vascular; DCS – declínio cognitivo subjetivo; SD – síndrome de Down;

ADNI - Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ou Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer; BIOMARKAPD - Biomarkers for Alzheimer's and Parkinson's disease (BIOMARKAPD) - Biomarcadores para a doença de Alzheimer e Parkinson; GAAIN - The Global Alzheimer's Association Interactive Network (GAAIN) ou A Rede Interativa da Associação Global Alzheimer; AIBL - Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL) ou Estudo australiano de imagem, biomarcador e bandeira de estilo de vida do envelhecimento; Knight ADRC - Knight Alzheimer's Disease Research Center - Centro de Pesquisa da Doença de Alzheimer Knight; DIAN-TU - Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit ou Unidade de exames da Rede de Alzheimer Predominantemente Hereditário; UPitt - University of Pittsburg ou Universidade de Pittsburg; Mayo Clinic – Clínica Mayo; UCSF/UCD -University of California, San Francisco e University of California Davis ou Universidade da Califórnia, São Francisco e Universidade da Califórnia Davis.

O estado da arte apresentou que ao longo dos anos pesquisadores aplicaram a escala CL em diferentes radiotraçadores  $\beta$ A (AMADORU et al., 2020; ASKEN et al., 2020; BATTLE et al., 2018; BOURGEAT et al., 2018; DORÉ et al., 2019; JAGUST et al., 2015; MATSUDA et al., 2020; NAVITSKY et al., 2018; ROWE et al., 2016; SALVADÓ et al., 2019; SU et al., 2019). Em 2021, Doré et al. (2021) transformaram valores de SUVR em CL para o radiotraçador da proteína tau (DORÉ et al., 2021).

Com o avanço da aplicação da escala CL, estudos foram publicados para encontrar o melhor ponto de corte que possibilite diferenciar os níveis de deposição  $\beta$ A e estimar a progressão de um indivíduo cognitivamente normal para a demência. Jack et al. (2017) publicaram pontos de corte para SUVR utilizando imagens de PET  $\beta$ A, e incluíram em sua análise a escala CL, mas sem descrever o método ou a principal proposta da CL, e por este motivo, não está listado no estado da arte. Em 2018, Navitsky et al. (2018) publicaram o primeiro valor que discriminou neuropatologicamente nenhuma placa  $\beta$ A ou placas  $\beta$ A esparsas a moderadas em dados confirmados por autópsia. A partir disso, outros valores de ponto de corte em escala CL foram publicados com esse objetivo (AMADORU et al., 2020; BULLICH et al., 2021; DORÉ et al., 2019; HANSEEUW et al., 2021; LA JOIE et al., 2019; MATSUDA et al., 2020; SALVADÓ et al., 2019). Entretanto, cada estudo definiu um valor de corte diferente, o que dificulta a aplicação desse valor na prática clínica.

Nos estudos com indivíduos jovens (CN jovem) foi verificado que a escala CL reduz a inter-variabilidade dos resultados entre os indivíduos (SU et al., 2018). Poucos estudos abordam como população os indivíduos idosos cognitivamente saudáveis, ou discutem os valores CL deles (HANSEEUW et al., 2021; NAVITSKY et al., 2018; ROWE et al., 2016; SU et al., 2019). Hanseeuw et al. (2021) é um dos únicos estudos que avaliou longitudinalmente CN idosos utilizando a escala CL. Seu estudo teve como objetivo determinar valores preditivos de avaliações visuais e CL, avaliando a progressão longitudinal para a DA. O valor de 26 CL forneceu o maior valor preditivo geral de progressão para demência (87%), após 6 anos da imagem PET. Van der Kall et al. (2021) determinou o efeito do nível  $\beta$ A no risco de progressão para MCI ou DA e mudança cognitiva longitudinal em CN idosos, utilizando a escala CL (VAN DER

KALL et al., 2021). O estudo encontrou que o risco de MCI ou DA em CN idosos é de 12% se 26–50 CL, 28% se 51–100 CL e 50% se > 100 CL.

Finalmente, não foi encontrado até o momento nenhuma publicação que avaliasse a escala CL em superidosos como população de estudo. Caracterizar os superidosos na escala CL é de extrema importância, pois permite entender o comportamento dessa população em frente à deposição  $\beta$ A e possivelmente relacionar os processos  $\beta$ A, cognitivos e neurodegenerativos ao longo do continuum cognitivo no envelhecimento.



### **3. OBJETIVO**

#### *3.1 Objetivo Geral*

O objetivo deste estudo é investigar a quantificação  $\beta$ A em imagens PET em distintas trajetórias cognitivas de envelhecimento, incluindo os superidosos, usando a escala Centiloide.

#### *3.2 Objetivos específicos*

- Quantificar retrospectivamente as imagens de PET com  $^{11}\text{C}$ -PIB, de acordo com a escala Centiloide descrito por Klunk et al. (2015).

- Determinar a equação de ajuste da escala Centiloide para as imagens de PET com  $^{11}\text{C}$ -PIB no Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul.

- Avaliar o comportamento dos valores da escala Centiloide em imagens de indivíduos em diferentes estágios de envelhecimento.

- Avaliar a deposição  $\beta$ A e classificação de grupos de indivíduos utilizando três pontos de cortes distintos (AMADORU et al., 2020; JACK et al., 2017; SALVADÓ et al., 2019).

## 4. MÉTODO

### 4.1 *Delineamento do estudo*

Foi realizado um estudo retrospectivo, transversal, junto ao Instituto do Cérebro (InsCer) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, situado na cidade de Porto Alegre. Esta proposta utilizou as imagens de PET e MR com  $^{11}\text{C}$ -PIB adquiridas no projeto "Correlação entre neuroimagem molecular, estrutural e funcional em Superidosos", coordenado pelo Dr. Jaderson Costa da Costa (INSCER/PUCRS) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUCRS e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEPE), sob protocolo CAAE 51257615.6.0000.5336.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, sob protocolo CAAE 24995819.1.0000.5336. O parecer consubstanciado do CEP encontra-se no Anexo A.

### 4.2 *Amostra do estudo*

A amostra deste estudo retrospectivo é composta por indivíduos provenientes da sociedade, selecionados a partir de consulta neurológica, seguido por rastreamento neuropsicológico e classificados como (I) Grupo Superidosos (SA), (II) Grupo Controle Meia-Idade (MC), (III) Grupo Controle Idosos (AC) e (IV) Grupo Doença de Alzheimer (DA). Os indivíduos que participaram do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todos os participantes foram testados sob um protocolo de avaliação cognitiva que incluiu o miniexame de estado mental ou MMSE (do inglês, Mini Mental State Examination), e o teste de aprendizado verbal auditivo Rey ou RAVLT (do inglês, The Rey Auditory Verbal Learning Test). Especificamente, a pontuação da memória de chamada tardia foi aplicada devido a sua alta precisão preditiva para a demência amnésica progressiva (KNOPMAN; RYBERG, 1989).

A classificação dos sujeitos em cada grupo foi realizada com base em estudos prévios sobre superidosos (HARRISON et al., 2012) e encontra-se descrita a seguir:

- I. Grupo Superidosos (SA): o critério diagnóstico para superidoso foi um escore cognitivo igual ou maior à média Grupo Controles Meia-Idade, dentro de um

desvio-padrão da média de idade e educação para outros domínios que não da memória, de acordo com valores normativos baseados em idade, gênero e raça/etnia.

- II. Grupo Controle Meia-Idade (MC): indivíduos controles de 50 a 60 anos cujo escore neuropsicológico atingiu valores na média para sua idade dentro de um desvio-padrão.
- III. Grupo Controle Idosos (AC): indivíduos idosos com 80 anos ou mais, cujo escore neuropsicológico atingiu valores na média para sua idade dentro de um desvio-padrão.
- IV. Grupo Doença de Alzheimer (DA): indivíduos idosos com 60 anos ou mais, que corresponderam aos critérios clínicos do Instituto Nacional sobre Envelhecimento e Associação de Alzheimer ou NIA-AA (do inglês, National Institute on Aging and Alzheimer's Association) para demência devido à doença de Alzheimer.

Os critérios para exclusão foram: impossibilidade de obter acesso vascular para injeção percutânea; portadores de neoplasias malignas; portadores de doenças autoimunes; portadores de outras doenças neurológicas ou psiquiátricas; portadores de insuficiência cardíaca aguda ou descompensada; portadores de doenças hematológicas primárias; insuficiência hepática; insuficiência renal moderada; gestantes; participação de outro ensaio clínico.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado com auxílio do programa G\*Power 3.1R. Baseados no desenho experimental e em dados experimentais prévios (HARRISON et al., 2012) calculamos um tamanho de efeito de F de 0.5647 (detalhes do teste: significância ( $\alpha$ ) = 0.05, poder ( $1-\beta$  error probability) = 0.80, parâmetro de não-centralidade  $\delta$  = 12.75; F crítico = 2.8662; Df = 36; número total da amostra = 40; poder atual = 0.82). Com base nos dados acima expostos, o tamanho amostral foi de 10 indivíduos por grupo.

#### 4.3 *Imagens do estudo*

Foram analisados estudos cerebrais de imagens PET e MR já realizados no Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul na PUCRS, dentro do projeto "Correlação entre neuroimagem molecular, estrutural e funcional em Superidosos" coordenado pelo Dr. Jaderson Costa da Costa.

As imagens PET foram obtidas com  $^{11}\text{C}$ -PIB, no sistema PET/CT Discovery D600 (GE Healthcare, USA), que conta com cristais detectores tipo BGO e resolução intrínseca axial de 5,6 mm e transaxial de 5,1 mm. Essas imagens foram adquiridas em modo lista, possibilitando a reformatação em estudos estáticos e dinâmicos, e foram corrigidas para atenuação, espalhamento e eventos aleatórios. As imagens MR foram adquiridas em um equipamento Signa HDxT (GE Healthcare, USA) de 3 Tesla utilizando bobina de oito canais. Para este projeto foram utilizadas imagens estruturais ponderadas em T1, utilizando a sequência 3DBRAVO®. As imagens de MR foram utilizadas para fins de corregristo com as imagens PET e normalização com atlas MNI (do inglês, *Montreal Neurological Institute*).

#### 4.4 *Processamento das imagens*

Klunk et al. (2015) fornecem os detalhes para a padronização da quantificação da carga de  $\beta\text{A}$  baseada em imagens PET com  $^{11}\text{C}$ -PIB e MR pelo método da escala Centiloide (CL). O pipeline publicado no conjunto de dados da Rede Interativa da Associação Global de Alzheimer ou GAAIN (do inglês, The Global Alzheimer's Association Interactive Network) recomenda a utilização do sistema de processamento SPM8 (Statistical Parametric Mapping, versão 8, Welcome Trust Center for Neuroimaging), como uma prática padrão.

Nesse estudo, o processamento das imagens foi realizado utilizando o software PMOD versão 4.0 (PMOD LLC Technologies, Suíça) com a ferramenta PNEURO. O PMOD como software para processamento para a escala CL foi validado em estudo anterior (BATTLE et al., 2018) e apresentou valores  $^{11}\text{C}$ -PIB PET dentro da faixa recomendada (KLUNK et al., 2015). No processamento, o atlas Centiloide, contendo as regiões cortical global (CTX) e o cerebelo inteiro (WC) é selecionado, e as imagens PET e MR T1 são carregadas, revisadas e reorientadas. As imagens PET e MR são

corregistadas e processadas utilizando o atlas de máxima probabilidade. O atlas Centiloide é aplicado, e o resultado é o SUV para cada uma das regiões CTX e WC.

Na implementação da escala CL, utilizaram-se os valores da razão entre SUV da CTX e WC das imagens  $^{11}\text{C}$ -PiB PET, doravante denominado SUVR, para transformar para valores de 0 a 100.

#### 4.5 Aplicação da escala Centiloide

A fim de garantir que o processamento das imagens realizado na instituição não introduza erros na técnica de processamento e na implementação da escala CL, é recomendado repetir o *pipeline* do processamento de dados utilizando as imagens do GAAIN. Assim, foi realizada o processamento da escala CL para o conjunto de dados disponibilizados no GAAIN - imagens de  $^{11}\text{C}$ -PiB com intervalo de tempo de 50-70 min para 34 controles jovens cognitivamente normais (CN) e 45 DA. Seguindo o procedimento de nível 2 descrito em Klunk et al. (2015), a equação para a conversão da medida SUVR para a escala Centiloide é definida pela equação 3:

$$CL = 100(SUVR_{\text{indiv\u00edduo}} - SUVR_{CN}) / (SUVR_{DA} - SUVR_{CN}), \quad (3)$$

onde o  $SUVR_{\text{indiv\u00edduo}}$  representa o valor SUVR individual de cada sujeito, e o  $SUVR_{CN}$  e  $SUVR_{DA}$  representam os valores médios dos grupos CN e DA, respectivamente.

Um gráfico de dispersão é traçado para calcular uma regressão linear e a correlação de Pearson a fim de comparar os resultados da escala CL do GAAIN e os resultados da escala CL processados em nossa instituição. São esperados uma inclinação (coeficiente angular) entre 0,98 e 1,02, uma intercepção (coeficiente linear) entre -2 e 2 CL, e  $R^2 > 0,98$ . Se os resultados estiverem de acordo com o que foi definido por Klunk et al. (2015), a equação será aplicada nos grupos de indivíduos MC, AC, DA, e SA.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Implementação da Escala Centiloide

Para implementar a escala Centiloide em nossa instituição, foi necessário reproduzir as etapas de processamento da imagem com o conjunto de dados do GAAIN. Para validar este processo, foi realizado um gráfico de dispersão para calcular uma regressão linear e a correlação de Pearson a fim de comparar os resultados da escala CL do GAAIN e os resultados da escala CL processados.

A Figura 2 mostra os valores da escala CL com os dados do GAAIN processamento no pipeline em nossa instituição, utilizando o software PMOD versão 4.0 (PMOD LLC Technologies, Suíça) com a ferramenta PNEURO.

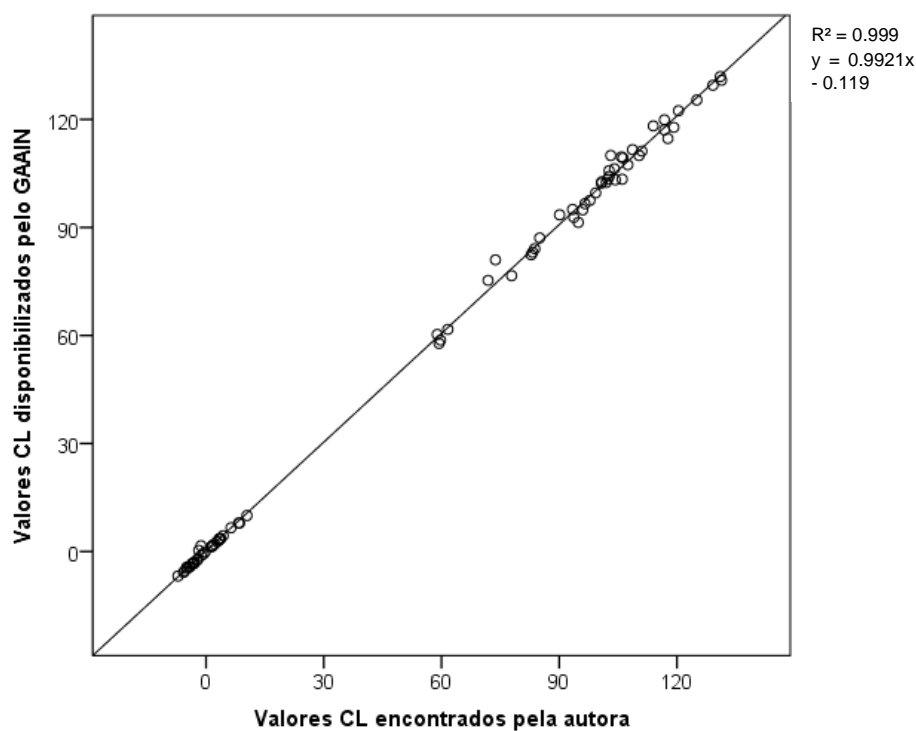


Figura 2: Distribuição de valores CL disponibilizados pelo conjunto de dados do GAAIN e os valores calculados na nossa instituição. Fonte: O autor.

A análise da implementação da escala CL gerou resultados em forte concordância com as medidas publicadas ( $R^2=0,988$ ) (KLUNK et al., 2015). O ajuste excedeu os critérios mínimos de aceitação especificados (ou seja,  $R^2=0,98$ ; inclinação= 0,98-1,02; intercepção, entre 22 e 12).

A partir da garantia da qualidade e reprodutibilidade do pipeline de processamento, foram calculados os valores de SUVR médio para os grupos CN e DA com o conjunto de dados do GAAIN. Substituindo na equação (3), obtivemos que a equação que converte os valores de SUVR para a escala CL (equação (4)) para nossa instituição:

$$CL = 100(SUVR_{\text{indiv\u00edduo}} - 1.008) / 1.059 \quad (4)$$

A equação (4) da escala CL foi aplicada em nossa população de estudo para as imagens de 11C-PiB dos grupos de indivíduos dos grupos MC, AC, DA, e SA. Os resultados são apresentados na seção 5.3.

## 5.2 Demografia

A amostra do estudo contou com 40 indivíduos analisados para os grupos MC, AC, DA e SA. A Tabela 2 resume a informação demográfica e clínica, em termos de média e desvio padrão dos participantes no presente estudo.

Tabela 2: Demografia dos participantes deste presente estudo.

	MC (n = 10)	AC (n = 10)	DA (n = 10)	SA (n = 10)	p-value <sup>b</sup>
Idade	58.70 (5.52)	83.5 (4.22)	78.2 (6.14)	82.3 (2.63)	<0.001
Sexo (F/M)	9/1	7/3	5/5	7/3	0.302
Educação	14.6 (4.79)	12.9 (4.98)	14.5 (5.40)	12.7 (4.79)	0.745
MMSE	29.6 (0.70)	27.9 (1.20)	22.0 (5.58)	28.6 (1.26)	<0.001
Pontuação da memória de chamada tardia (lista RAVLT-A7)	10.5 (3.21)	6.9 (1.60)	0.38 (0.52) <sup>a</sup>	11.4 (2.01)	<0.001

<sup>a</sup> Calculado apenas para oito participantes.

<sup>b</sup> Calculado com o teste ANOVA .

Verificou-se que a educação e o sexo são semelhantes entre todos os grupos. As pontuações de memória de chamada tardia são significativamente diferentes entre grupos. Como esperado pelos critérios de inclusão, os participantes MC e SA apresentaram altas pontuações de memória de chamada tardia (lista RAVLT-A7) quando comparados com os participantes DA ( $p < 0,001$ ).

### 5.3 *Análise da trajetória cognitiva e classificação $\beta A$*

A análise da trajetória cognitiva será apresentada na forma de artigo científico. Este manuscrito foi submetido para publicação no periódico *Molecular imaging and Biology*. O periódico possui fator de impacto JCR = 2.925 (2019) e qualificação A2 na classificação de periódicos quadriênio 2013-2016 da CAPES na área interdisciplinar. A submissão possui número comprovante: MIBI-D-21-00100.



## **Amyloid- $\beta$ PET classification on cognitive aging stages using the Centiloid Scale**

Running title: Amyloid- $\beta$  PET classification on cognitive aging stages

Giordana Salvi de Souza<sup>1,2</sup>; Michele Alberton Andrade<sup>1,2,3</sup>, Wyllians Vendramini Borelli<sup>3</sup>; Lucas Porcello Schilling<sup>3</sup>; Cristina Sebastião Matushita<sup>3</sup>; Mirna Wetters Portuguese<sup>1,3</sup>; Jaderson Costa da Costa<sup>1,3</sup>; Ana Maria Marques da Silva<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine, PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Medical Image Computing Laboratory, School of Technology, PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup> Brain Institute of Rio Grande do Sul (Brains), PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Giordana Salvi de Souza, Email: [giordana.souza@edu.pucrs.br](mailto:giordana.souza@edu.pucrs.br); Phone: +555133527813

Abstract

**Propose:** This study aims to explore the use of the Centiloid (CL) method in amyloid- $\beta$  PET quantification to evaluate distinct cognitive aging stages, investigating subjects' mismatch classification using different cut-points for amyloid- $\beta$  positivity.

**Procedures:** The CL equation was applied in four groups of individuals: SuperAgers (SA), healthy age-matched controls (AC), healthy middle-aged controls (MC), and Alzheimer's disease (AD). The amyloid- $\beta$  burden was calculated and compared between groups and quantitative variables. Three different cut-points (Jack et al. 2017, Salvadó et al. 2019, and Amadoru et al. 2020) were applied in CL values to differentiate the

earliest abnormal pathophysiological accumulation of A $\beta$  and the established A $\beta$  pathology.

**Results:** The AD group exhibited a significantly increased A $\beta$  burden compared to the MC, but not AC groups. Both healthy controls (MC and AC) groups were not significantly different. Visually, the SA group showed a diverse distribution of CL values compared with MC, however, the difference was not significant. The CL values have a moderate and significant relationship between A $\beta$  visual read, RAVLT DR and MMSE. Depending on the cut-point used, 10 CL, 19 CL, or 30 CL, 7.5% of our individuals had a different classification in the A $\beta$  positivity. For the AC group, we obtained about 40 to 60% of the individuals classified as positive.

**Conclusion:** SuperAgers exhibited a similar A $\beta$  load to AC and MC, differing in cognitive performance. Independently of cut-point used (10 CL, 19 CL, or 30 CL), three SA individuals were classified as A $\beta$  positive, showing the duality between the individual's clinics and the biological definition of Alzheimer's. Different cut-points lead to A $\beta$  positivity classification mismatch in individuals, and an extra-care is needed for individuals who have a CL value between 10 CL and 30 CL.

**Keywords:** Positron emission tomography;  $^{11}\text{C}$ -PiB; diagnostic imaging; healthy aging; SuperAgers.

## INTRODUCTION

Human cognitive capacity reaches its peak in middle age, progressively decreasing after 50-60 years when a cognitive decline considered characteristically physiological occurs [1, 2]. In contrast to normal aging with a cognitive decline expected for age and education, brain aging could follow two other paths, successful or pathological

aging. Successful aging is denominated by individuals 80 years or older who maintain memory ability similar to or superior to middle-aged subjects, named SuperAgers [3–7]. Pathological aging is mainly characterized by Alzheimer's disease (AD), with the presence of amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ), tau neurofibrillary tangles, and neurodegeneration.

The National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA), conceptualized as the [AT(N)] system, presents a new biomarker definition of AD, considering  $A\beta$ , pathologic tau, and neurodegeneration [8]. Various studies indicate that older adults with significant  $A\beta$  deposition are considered in a presymptomatic stage of Alzheimer's disease AD [9, 10]. In contrast, the International Working Group (IWG) (2021) argued that only the presence of  $A\beta$  and tau biomarkers are not sufficient to predict progression to prodromal AD or AD dementia confidently or to define a person's position on the AD continuum without clinical input [11].

Biomarkers have the potential to enhance diagnostic accuracy and facilitate the development of disease-modifying therapy [12]. In vivo fibrillar brain  $A\beta$  quantification is possible by using positron emission tomography (PET) imaging tracers as the  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh Compound B (PIB) [13],  $^{18}\text{F}$ -NAV4694[14],  $^{18}\text{F}$ -Florbetaben [15],  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamol [16], and  $^{18}\text{F}$ -Florbetapir [17]. Thus, a precise assessment of  $A\beta$  biomarkers in the brain might be considered essential for improving the management of  $A\beta$  deposition and the effectiveness of treatment[18]. Still, a small number of treatment strategies targeting  $A\beta$  accumulation are available [19–23]

Different methods were proposed to process and analyze  $A\beta$  PET data, potentially reducing reproducibility and preventing comparison between studies [24]. The Centiloid scale (CL) was developed by the Centiloid Working Group to harmonize the

acquisition protocol and quantification variability in A $\beta$  PET. The CL approach standardizes the quantification of A $\beta$  deposition by using PET data on a scale ranging from 0 to 100. The zero CL value represents the average uptake of the radiotracer in young individuals (<34 years old), and the value of 100 represents the average uptake of individuals with AD.

Since its inception, the research community has gradually applied the CL method. Although it was initially conceived for the standardization of A $\beta$  tracers analysis and the definition of the range of A $\beta$  positivity characteristic of AD, other studies were conducted to correlate CL values with neuropathological results and A $\beta$  plasma levels [25], in longitudinal cognitive evaluation [25, 26], or as a quantitative method in multicenter studies [27–34]. Moreover, the CL scale has also been applied for other diseases, such as Parkinson's disease[35], subcortical vascular dementia [36], chronic traumatic encephalopathy [37], and Down syndrome [38].

For diagnosis purposes, the development of approaches for the A $\beta$  cut-point has received significant attention. In the last years, the studies published by Jack et al. (2017) [39], Salvadó et al. (2019) [40], and Amadoru et al. (2020) [41] provided different cut-points to differentiate the earliest abnormal pathophysiological accumulation of A $\beta$  and the established A $\beta$  pathology. Even knowing that the A $\beta$  burden exists on a continuum, increasing the baseline may predict a corresponding increase in future cognitive decline rate [42]. Although the definition of a cut-point to establish the stage of A $\beta$  accumulation is challenging due to the variability between different individuals, the lack of standardization and harmonization in cut-point values can cause a misclassification in the individuals.

The present work aims to investigate A $\beta$  PET quantification on distinct cognitive aging stages, including the SuperAgers. We further explored the subject's classification using different cut-points for A $\beta$  positivity, including the Centiloid method.

## MATERIALS AND METHODS

### *Participants*

In this study, community-dwelling adults and elderly were invited to participate from January 2016 to March 2019 at the Brain Institute of Rio Grande do Sul. The Brazilian SuperAgers Cohort was designed to comprehend individuals from the extremes of the cognitive stages. Forty participants were included in this study, divided into four groups: SuperAgers (SA), age-matched controls (AC), middle-aged controls (MC), and Alzheimer's disease (AD). The SA group was defined based on previously described criteria[3, 4]: older adults at or above 80 years old with exceptional memory scores (delayed-recall scores above 1.5SD for age and education) and standard scores for non-memory domains. The control groups were cognitively normal for age and education based on their age range, above 80 years old for the AC and between 55 and 65 years old for the MC. The older group was thought to have the same characteristics as the SuperAgers group - age and education to mitigate confounding factors. The AD group included individuals who matched the NIA-AA clinical criteria for dementia due to Alzheimer's disease [43].

All participants presented preserved activities of daily living, excluding the individuals with AD. The healthy cognitive individuals denied any family history of dementia or cognitive impairment. All individuals displayed negative scores for depression and anxiety when evaluated using the reduced Geriatric Depression Scale and the Beck

Anxiety Inventory, respectively [44, 45]. The four groups were tested under a cognitive evaluation protocol that included the mini-mental state examination (MMSE), and the Rey auditory verbal learning test (RAVLT). Specifically, the delayed-recall memory score (RAVLT DR) was applied because of its high predictive accuracy for progressive amnesic dementia [46]. Subsequently, they were examined under a neuroimaging protocol that included magnetic resonance (MR) imaging and  $^{11}\text{C}$ -PiB PET. The university's ethical committee previously approved the study, and informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### *Sample size*

The sample size was calculated using the G \* Power 3.1R program [47]. Based on the experimental design and previous experimental data [3] we calculated an effect size of  $F$  of 0.5647 (test details: significance ( $\alpha$ ) = 0.05, power ( $1-\beta$  error probability) = 0.80, non-centrality parameter  $\delta$  = 12.75; Critical = 2.8662; Df = 36; total sample number = 40; current power = 0.82). Based on the data presented above, the sample size was 10 individuals per group.

#### *Imaging acquisition*

PET images were obtained using the  $^{11}\text{C}$ -PiB tracer in a PET/CT Discovery D600 system (GE Healthcare, USA) in the three-dimensional scanning mode. The  $^{11}\text{C}$ -PiB was injected into an antecubital vein as a bolus with a mean dose of 505 MBq (within a range of 307–762 MBq). PET scans were acquired in list mode, and static PET data were generated at 50-70 min after injection. CT scan was obtained for attenuation and scatter correction. Images were reconstructed by using the VUE Point HD (2 iterations,

32 subsets, a filter cutoff of 4.8 mm, a matrix size of  $192 \times 192 \times 47$ , and a voxel size of  $1.56 \times 1.56 \times 3.27$  mm).

MR structural images were obtained by using 3T Signa HDxT equipment (GE Healthcare, USA) with an eight-channel head coil. Volumetric T1-weighted images were obtained by using the 3DBRAVO® sequence with a sagittal slice thickness of 1.0 mm (no gap), a repetition time (TR) of 6.272 ms, an echo time (TE) of 2.256 ms, a flip angle of  $11^\circ$ , a matrix size of  $512 \times 512 \times 196$ , and a voxel size of  $0.5 \times 0.5 \times 1.0$  mm.

### *Image Processing*

Klunk et al. (2015) provided the details of standardizing the PET-based A $\beta$  burden quantification. The standard processing method is described by using the  $^{11}\text{C}$ -PiB and MR images to implement the Centiloid scale.

The CL method is designed for measuring the "global" cortical A $\beta$  deposition by using two volumes of interest (VOI): CTX (also called global cortical target region) and WC (whole cerebellum). The CTX VOI includes the typical brain regions with high A $\beta$  load in AD, such as the frontal, temporal, parietal cortices, precuneus, anterior striatum, and insular cortex. The WC VOI represents a reference region because of its minimal A $\beta$  deposition [24].

On our site, the image processing was performed by using the PMOD software package version 4.0 (PMOD LLC Technologies, Switzerland) with the PNEURO tool. The processing methodology was validated previously [48]. The Centiloid atlas (CTX and WC regions) is selected in the processing software, and then the PET and MR T1-weighted images are uploaded, reviewed, and re-orientated. The PET and MR images are co-registered and processed by using the maximum probability atlas analysis. The

Centiloid atlas is applied, and the output is used to derive the standardized uptake value ratio (SUVR) for CTX and WC.

In addition, T1-weighted images of all participants were processed with the Computational Anatomy Toolbox (CAT) 12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>, version r1109) within Statistical Parametric Mapping (SPM) 12 using MATLAB (12a). The estimation of cortical thickness in CAT is based on the PBT method and is fully automated and we used the default settings that are described in detail in the manual of the CAT 12 toolbox.

### *Image analysis*

The level-1 Centiloid replication analysis was first performed as prescribed by Klunk et al.[24]. The Centiloid analysis implementation with GAAIN data presented a strong agreement with the previously published measurements ( $R^2 = 0.999$ ). The fit exceeded the minimum specified acceptance criteria (slope = 0.9907; intercept = 0.0249).

Reproducing the image processing pipeline in our site with the GAAIN dataset, the CL equation is defined as follows:

$$CL = 100(SUVR_{subject} - 1.008)/1.059.$$

This CL equation was applied in our study population for MC, AC, AD, and SA.

A scatter graph was plotted to calculate a linear regression and Pearson's correlation [24] to compare the CL results of the Centiloid study and the CL results processed in our institution. The data are presented in the Electronic Supplementary Material.



One A $\beta$  PET expert reader (author CM), blinded to CL values and neuropathological data, visually interpreted all scans using the GE healthcare workstation (AW 4.6), as used in the clinical practice.

#### *Amyloid- $\beta$ cut-point*

To evaluate how the A $\beta$  cut-point classifies our individuals, we used the cut-points proposed by Jack et al. (2017)[39], Salvadó et al. (2019) [40], and Amadoru et al. (2020)[41]. Several studies have reported optimal CL cutoff values for A $\beta$  positivity. Figure 1 presents published cut-point values and shows their variability to define early and established A $\beta$  accumulation [33, 39–41, 49–54]. Jack et al. (2017) defined a cut-point of 19 CL based on the reliable worsening cut-point. Salvadó et al. (2019) reported the optimal cut-point value of 12 CL, which agrees with the values found for cerebrospinal fluid (CSF) A $\beta$ 42 and 30 CL indicating the presence of established pathology by comparison with the phosphorylated tau/A $\beta$ 42 ratio or total tau/A $\beta$ 42 ratio of the CSF. Amadoru et al. (2020) defined an optimal cut-point of 10 CL, accurately reflecting the absence of any neuritic plaque, 20 CL indicates the presence of moderate plaque density, and approximately 50 CL or more is confirmed by both neuropathological and clinicopathological diagnosis of AD.

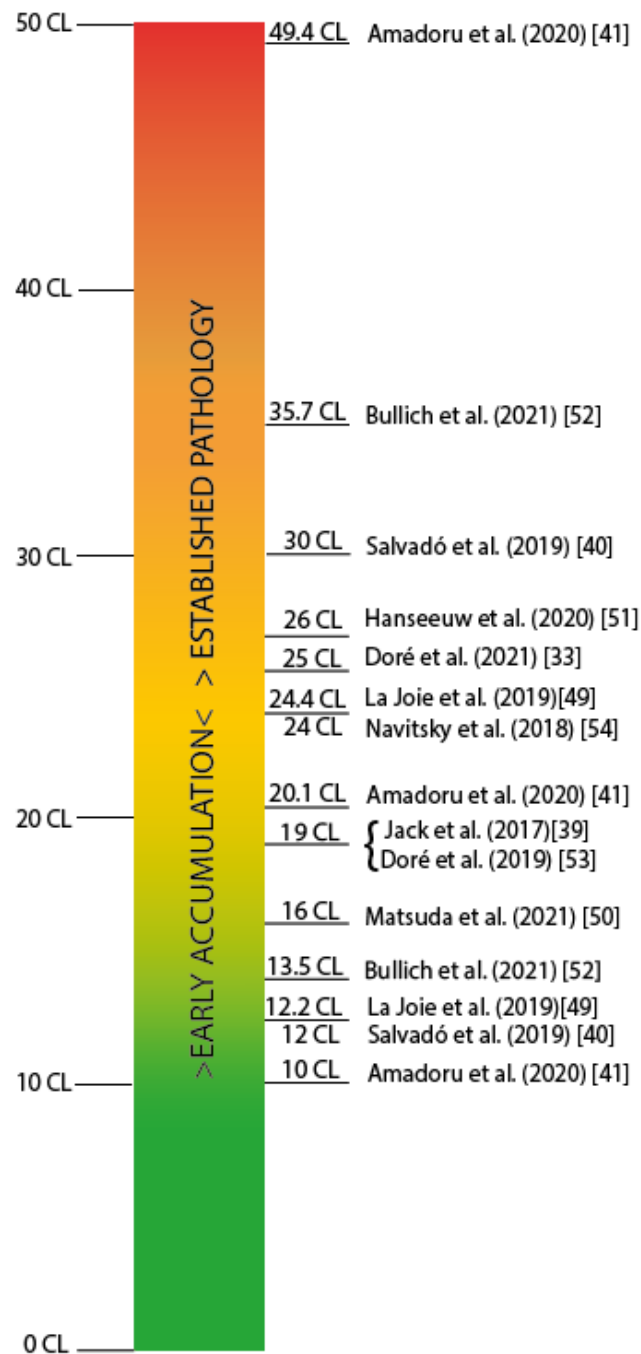


Figure 1: Illustration of the published cut-points values for CL to divide the A $\beta$  uptake as early accumulation (>10 CL to <24 CL) and established AD pathology (>24 CL).

### *Statistical analysis*

The statistical analysis was performed in the IBM SPSS software, version 24.0 (Armonk, NY). Pearson's correlation coefficients and linear regressions were calculated for the SUVR and the CL scale using the GAAIN dataset and to compare the CL scale with other quantitative variables. The normality of the distributions was tested using the Shapiro-Wilk test. Demographic and quantitative variables were compared between groups with ANOVA, followed by Tukey's post-hoc test. It was considered an  $\alpha=0.05$ . The multiple comparisons were corrected by Bonferroni method. The effect size was calculated using Cohen's *d*. Data are presented as means  $\pm$  standard deviation unless otherwise stated. As the CL is a linear transformation of SUVR, the discussion will be presented in terms of CL.

## RESULTS

### *Demographics*

A total of 40 participants were included in our study (Table 1). There were no significant differences in age or gender between the groups. As expected by the inclusion criteria for age, the MC group was significantly different between AC, SA and AD groups ( $p<0.001$ , corrected). Significantly lower MMSE scores were observed in the AD group compared with other groups ( $p<0.001$ , corrected). The MC, AC and SA participants showed high RAVLT DR scores when compared with AD ( $p < 0.001$ , corrected), and the AC group differed significantly from the MC and SA groups ( $p=0.003$  and  $p<0.001$  corrected, respectively).

Table 1: Demographic and clinical information in terms of the mean and SD of participants in our study.

	<b>MC (n = 10)</b>	<b>AC (n = 10)</b>	<b>SA (n = 10)</b>	<b>AD (n = 10)</b>	<b>p-value<sup>b</sup></b>
<b>Age</b>	58.70 (5.52)	83.5 (4.22)	82.3 (2.63)	78.2 (6.14)	<0.001
<b>Gender (F/M)</b>	9/1	7/3	7/3	5/5	0.302
<b>Education</b>	14.6 (4.79)	12.9 (4.98)	12.7 (4.79)	14.5 (5.40)	0.745
<b>MMSE</b>	29.6 (0.70)	27.9 (1.20)	28.6 (1.26)	22.0 (5.58)	<0.001
<b>RAVLT DR-</b>	10.5 (3.21)	6.9 (1.60)	11.4 (2.01)	0.38 (0.52) <sup>a</sup>	<0.001

<sup>a</sup> Calculated only for eight participants.

<sup>b</sup> Group differences evaluated with ANOVA test.

Abbreviations: MC = middle-aged controls AC = age-matched controls, SA = SuperAgers; AD =Alzheimer's disease; MMSE = Mini Mental State Examination; RAVLT DR = Rey auditory verbal learning test - Delayed-recall memory scores.

#### *Amyloid- $\beta$ quantification and visual read*

The summary of the CL results for all groups is shown in Table 2. The effect sizes were large enough (Cohen's  $d > 0.8$ ) to show consistent group differences, excluding the comparison between SA and MC groups. The SA group showed the highest range for the CL analyses, followed by the AC group. As expected, the AD group showed a significantly high  $A\beta$  burden for the CL method when compared with the MC ( $d=4.84$ ,  $p<0.001$ , corrected), the SA group ( $d=1.77$ ,  $p<0.001$ , corrected), and the AC group ( $d=1.61$ ,  $p=0.005$ , corrected). The  $A\beta$  load of the SA group did not differ significantly from the two control groups (MC and AC groups) ( $d=0.74$ ,  $p=0.665$ ;  $d=1.25$ ,  $p=1.00$ , corrected, respectively) and the MC and the AC groups did not differ significantly from each other ( $d=1.61$ ,  $p=0.05$ , corrected). All statistical pairwise comparisons are presented in the Electronic Supplementary Material, table 4.

Table 2: Summary of the SUVR and CL results of our sample participants.

	MC (n = 10)			AC (n = 10)			SA (n = 10)			AD (n = 10)			p-value <sup>a</sup>
	Mean ± SD	CI (95%)	Range	Mean ± SD	CI (95%)	Range	Mean ± SD	CI (95%)	Range	Mean ± SD	CI (95%)	Range	
SUVR	1.01 ± 0,60*	0,96 – 1,05	0,95 - 1.16	1,35 ± 0,38	1.07 – 1,62	0,93 – 2,03	1.24 ± 0,44 *	0.92 – 1.55	0.91 – 2.28	1.86 ± 0,24	1.69 – 2,03	1.49 – 2.33	<0.001
CL	-0.18 ± 5,70*	-4,26 – 3,89	-5.63 - 14.71	31,96 ± 25,14	6,20 – 57,72	7.11 – 96.84	21,59 ± 41,15	-7.85 – 51,02	-9.11 – 119.87	80,43 ± 22,94	64.02 – 96,83	45.27 – 124.83	<0.001

Abbreviations: MC = middle-aged controls AC = age-matched controls, SA = SuperAgers; AD =Alzheimer's disease; CI = confidence interval.

<sup>a</sup>Group differences evaluated with ANOVA test.

Correlation of CL values with A $\beta$  PET expert visual read (negative or positive) obtained a significant moderate relationship with a value of  $r=0.639$  and  $p<0.001$ . Five participants had a positive global uptake, but a negative quantification ( $<10$  CL), and one participant had CL above 30 with visual assessment negative.

#### *Cortical thickness and CL values*

The summary of the cortical thickness results for all groups is shown in Table 3. The cortical thickness values are significantly different among the groups ( $p<0.001$ ). The MC group has a significantly high cortical thickness compared with the AC ( $d=3.34$ ,  $p=0.001$ , corrected), the SA group ( $d=2.57$ ,  $p<0.001$ , corrected), and the AD group ( $d= 2.36$ ,  $p<0.001$ , corrected). The AC, SA, and AD groups are not significantly different in cortical thickness. All pairwise statistical comparisons are presented in the Electronic Supplementary Material, Table 4.

Table 3: Summary of the Cortical Thickness our sample participants.

	MC (n = 10)	AC (n = 10)	SA (n = 10)	AD (n = 10)	p-value <sup>a</sup>
Cortical Thickness	2.59 ± 0.06	2.4 ± 0.05	2.35 ± 0.1	2.32 ± 0.15	<0.001

Abbreviations: MC = middle-aged controls AC = age-matched controls, SA = SuperAgers; AD =Alzheimer's disease; CI = confidence interval.

<sup>a</sup>Group differences evaluated with ANOVA test.

There is a moderate negative linear correlation between CL values and cortical thickness with  $r=-0.322$  and  $p<0.001$ . Figure 2 shows how the distribution of cortical thickness values among the groups. The MC group has the highest range between the minimum and maximum cortical thickness values (2.51 mm and 2.72 mm). The AC group presents a very similar cortical thickness among the participants even though they vary on the CL scale. The SA group has a higher variation and lower cortical thickness values than the same age group (AC). Still, the SA individuals with higher CL values have higher cortical thickness values. Finally, the AD group has the smallest range between the minimum and maximum values, with a wide distribution of cortical thickness values

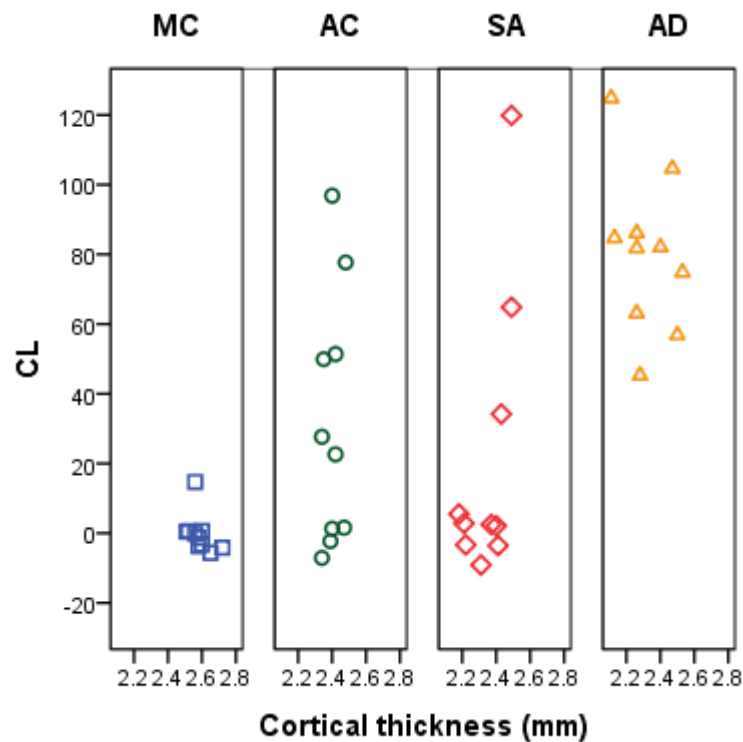


Figure 2: Distribution of CL values and cortical thickness, in mm, for each group. The symbols represent the groups: MC = blue square; AC = green circle; SA = red diamond; AD = orange triangle.

#### *Centiloid scale and neuropathological variables*

Both cognitive variables (RAVLT DR and MMSE) showed a strong negative relationship with CL values ( $r=-0.561$ ,  $p<0.001$ ;  $r=-0.457$ ,  $p=0.003$ , respectively), presented in figure 3A, 3B. For comparison between CL vs age (figure 3C), a moderate and significant correlation ( $r= 0.32$ ,  $p=0.043$ ) was obtained. However, for the CL vs education it was obtained a negligible relationship and no significant ( $r=-0.100$ ,  $p=0.541$ ) as shown in figure 3D.

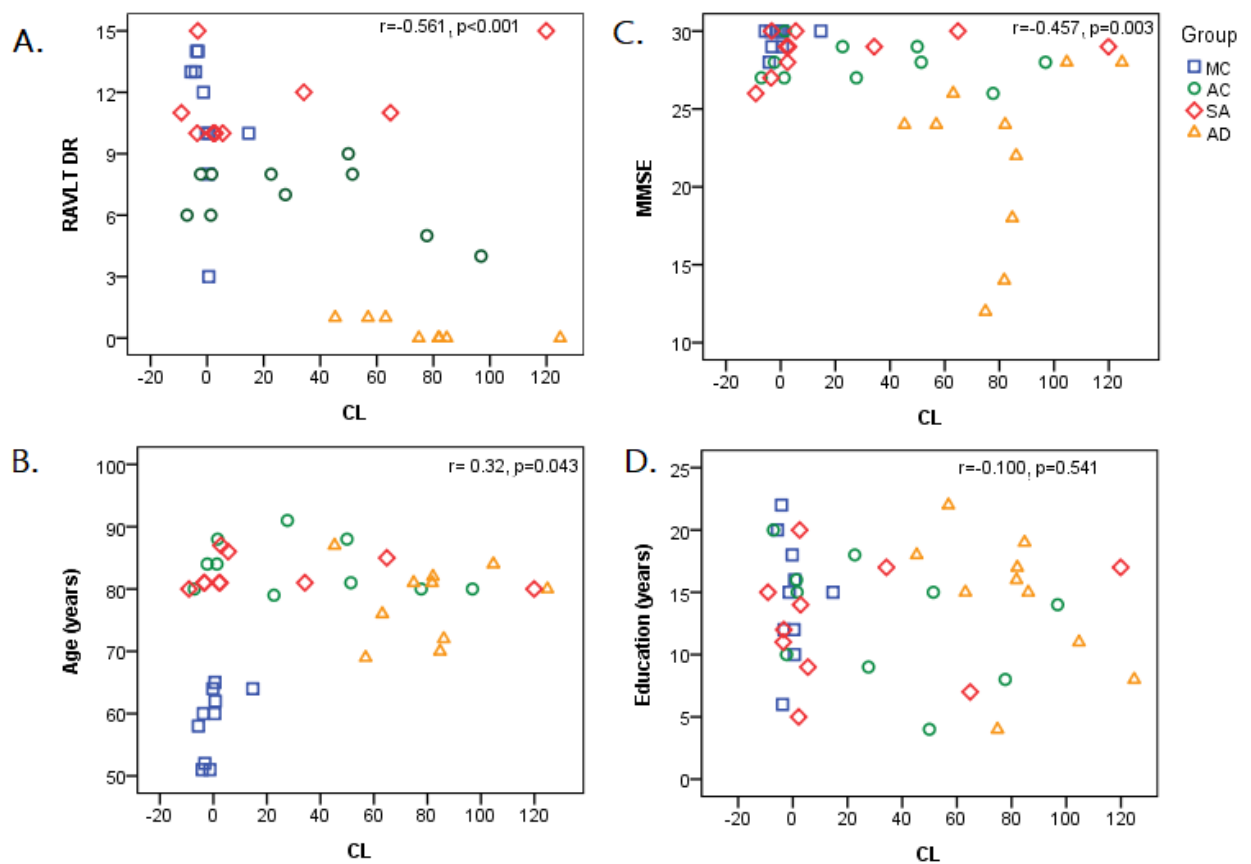


Figure 3: Scatter graph with correlation of CL values and clinical variables. A. Comparison between CL values and RAVLT DR. B. Comparison between CL values and MMSE. C. Comparison between CL values and education. D. Comparison between CL values and Age.

As shown in figure 4, the individuals were divided into three groups: low A $\beta$  uptake (<10CL); low-intermediate A $\beta$  uptake (>10 CL and <30 CL); and intermediate-high A $\beta$  uptake (>30 CL). It was observed that younger individuals (between 50 and 60 years old) who have low A $\beta$  uptake perform optimally on the RAVLT DR test, and with advancing age, this performance regresses. Most individuals with >30 CL perform worse on the test, regardless of age. Few individuals showed a low-intermediate A $\beta$  uptake. Interestingly, there are two individuals with similar age and identical RAVLT DR scores in opposite group, one from the <10 CL group and the other from the >30 CL group. Surprisingly, both individuals are classified as SuperAgers.



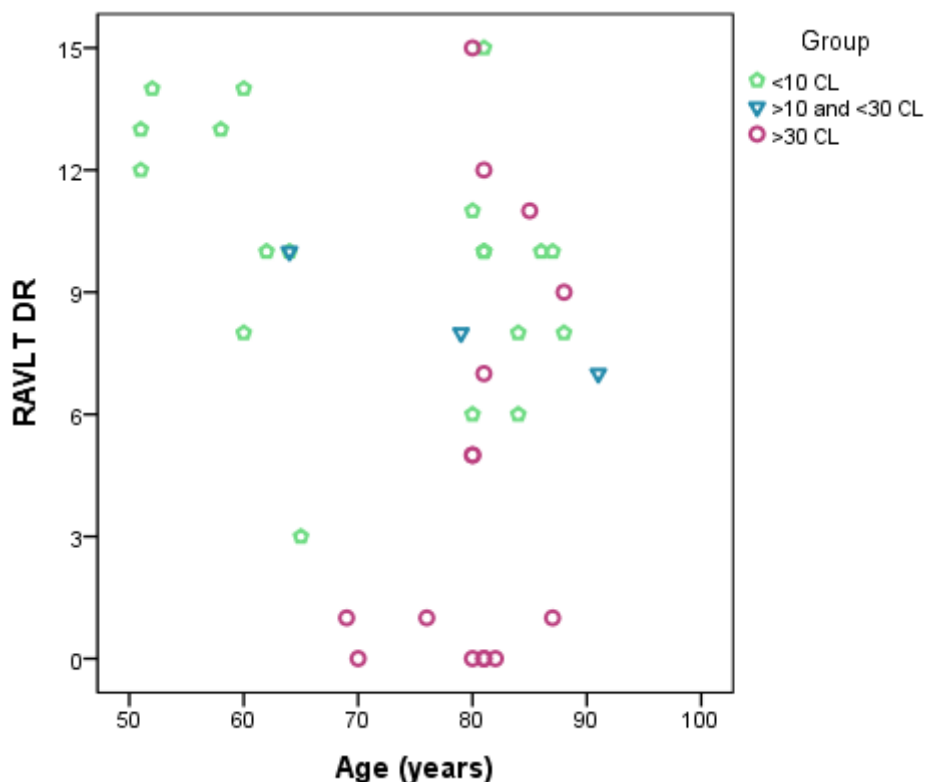


Figure 4: Scatter graph of comparison between RAVLT DR and age, separated by the groups of CL values below 10 CL, values between 10 – 30 CL, and above 30 CL. The symbols represent the groups: green pentagon: <10 CL; blue inverted triangle: >10 and < 30 CL; purple.

#### *Amyloid- $\beta$ classification in the clinical setting*

Figure 5 presents our sample participants' CL values distribution, which shows their positioning for different cut-point values. Regardless of the cut-point chosen, the AD individuals were above the three cut-point used (the minimum CL value of AD patients was 45.3). A $\beta$  positivity differed from each cut-point used in MC, AC, and SA. Using 10 CL as cut-point (Amadoru et al. 2020), one MC, six AC, and three SA were classified as A $\beta$  -positive. Using the low-intermediate value of 19 CL presented by Jack et al. (2017), there were six AC, and three SA classified as A $\beta$  positive. Considering an intermediate value of 30 CL (Salvadó et al. 2019), four AC and three SA were classified as A $\beta$  positive.

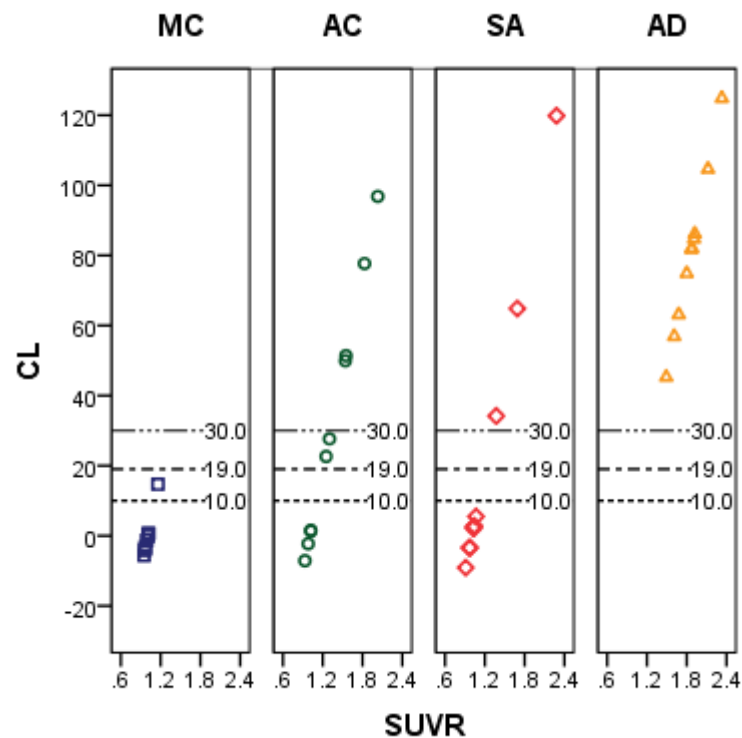


Figure 5: Scatter graph of CL distributions, separated by the cut-point values of 10 CL, 19 CL, and 30 CL. The symbols represent the groups: blue square: MC group; green circle: AC group; red diamond: SA group; orange triangle: AD group.

## DISCUSSION

To our knowledge, this study represents the first report that sought to evaluate different degrees of successful cognitive stages using the Centiloid scale, from normal aging to SuperAgers. Analyzing the distribution of individuals with different aging stages on the CL allowed the investigation of how the use of different cut-points for the A $\beta$  classification might impact the diagnosis of AD pathology.

It is expected that 30% of clinically normal elderly individuals have AD at autopsy or a high A $\beta$  burden [55–57]. In our sample, 60% of the AC group showed a CL value above 10 CL and 40% of the AC group showed a CL value above 30 CL. The AC group

presented variable values of CL, from -7.11 to 96.84 (mean:  $31.96 \pm 25.14$  CL). The other healthy group, the MC group, showed a low A $\beta$  uptake, with a mean value of  $-0.18 \pm 5.70$  CL, which was expected for their age. In addition, the MC group differed significantly from the AD group and not significantly different from the AC group. The CL values and A $\beta$  visual read obtained a significant moderate relationship with value of  $r=0.639$  and  $p<0.001$ . When considering visual reading, there are rare cases of clear focal A $\beta$  uptake that can lead to a positive visual read, and perhaps this is what happened to the five individuals with low A $\beta$  uptake who were classified as positive. Also, the CL scale obtained moderate to strong correlations with analyzed variables such as education, MMSE, RAVLT DR, cortical thickness, all proportionally inverse, as showed in a similar study [58–60].

As expected, the CL values of SuperAgers were significantly different compared with the AD group. Previous studies have shown that SuperAgers can exhibit positivity in A $\beta$ , comparable to age peers [3, 61, 62], which aligns with our results. Visually, the SA group showed a different distribution of CL values compared with the MC group, however, the difference was not statistically, although there is a statistical difference between the cortical thickness. The SA and AC groups visually presented a similar distribution, with some individuals showing high values of CL and others low CL values. Independently of cut-point, three SA individuals were classified as A $\beta$  positive (Figure 5)[39–41], showing values above 30 CL (34.2 CL, 64.83 CL, and 119.87 CL). According to Salvadó et al. (2019), a value above 30 CL indicates the presence of established AD pathology. Figure 4 shows the duality between the individual's clinics and the biological definition of Alzheimer's, and that the presence of A $\beta$  plaques does not interfere with an individual's cognitive performance. Nevertheless, using only the cut-point for

the A $\beta$  classification of the individual, some SA would be classified as a prodromal AD [8]. However, when their age and the high capacity in the cognitive tests and routine performances are considered, they are not. One hypothesis about SuperAgers performance is that they are resilient to cognitive decline despite increasing age [4, 62, 63].

A single cut-point for A $\beta$  positivity is highly desired for interpreting A $\beta$  PET imaging studies and classifying the patient at a specific time [8]. However, figure 5 shows that a single cut-point might fail to classify some individuals. In our sample, we observed a classification mismatch in 7.5% of individuals evaluated (one MC and two AC subjects). Therefore, our suggestion for improving the clinical classification of the A $\beta$  burden is using the cut-points as a reference for continuum classification. The lowest value classifies any neuritic plaque (<10 – 12 CL), a middle-range value classifies early A $\beta$  deposition (12 – 24 CL), and the highest confirms the presence of AD pathology (>24 CL). Also, reporting the individual's Centiloid value is a reliable manner to monitor the A $\beta$  accumulation in the brain longitudinally. Moreover, although pre-clinical evaluation of A $\beta$  positivity is not recommended by the IWG [11], we believe that individuals who have an early A $\beta$  deposition without a clinical diagnosis might benefit from early therapy and prevention strategies.

Despite our efforts, this study has some limitations. The small sample size cannot represent the general population, and its generalization must be interpreted cautiously. Additionally, it was not possible to evaluate the tau deposition in our sample. The use of tau information as a biomarker has been increasing in practice because it reflects the intensity of neuronal damage and tracking disease progression and is endorsed by NIA-AA in the AT[N] system [8] and by IWG recommendation [11]. Further analysis

should consider tau biomarkers' use in investigating cognitive decline and harmonizing the cut-point values to classify individuals according to the CL values.

## CONCLUSION

SuperAgers exhibited a similar A $\beta$  load to that of age-matched healthy controls and middle-aged controls. Independently of cut-point used (10 CL, 19 CL or 30 CL), three SA individuals were classified as A $\beta$  positive. Also, different cut-points proposed for the CL determined a classification mismatch in 7.5% of individuals evaluated in this study. As the CL has been increasingly used in randomized clinical trials, more studies need to be developed to harmonize the value of cut-point.

For clinical diagnosis, special attention is required for individuals who have a CL value between 10 CL and 30 CL because the A $\beta$  burden is undeniably a decisive risk factor for adverse cognitive outcomes. As recommended by IWG (2021), the AD diagnosis must consider the biological patterns and clinical symptoms. Also, A $\beta$  imaging techniques should be carefully addressed, standardized, and interpreted in clinical settings.

**Funding:** This work was supported by CNPq [grant number 403029/2016–3], FAPERGS [grant number 27971.414.15498.22062017], and also in part by CAPES [Finance Code 001].

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Bishop NA, Lu T, Yankner BA (2010) Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 464:529–535. <https://doi.org/10.1038/nature08983>

2. Morrison JH, Baxter MG (2012) The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci* 13:240–250. <https://doi.org/10.1038/nrn3200>
3. Harrison TM, Weintraub S, Mesulam M-M, Rogalski E (2012) Superior Memory and Higher Cortical Volumes in Unusually Successful Cognitive Aging. *J Int Neuropsychol Soc* 18:1081–1085. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000847>
4. Borelli WV, Carmona KC, Studart-Neto A, et al (2018) Operationalized definition of older adults with high cognitive performance. *Dement Neuropsychol* 12:221–227. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-030001>
5. Borelli WV, Schilling LP, Radaelli G, et al (2018) Neurobiological findings associated with high cognitive performance in older adults: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 30:1813–1825. <https://doi.org/10.1017/S1041610218000431>
6. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Baran TM, Lin FV (2018) Amyloid and FDG PET of Successful Cognitive Aging: Global and Cingulate-Specific Differences. *J Alzheimers Dis* 66:307–318. <https://doi.org/10.3233/JAD-180360>
7. Calandri IL, Crivelli L, Martin ME, et al (2020) Environmental factors between normal and superagers in an Argentine cohort. *Dement Neuropsychol* 14:345–349. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-040003>
8. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al (2018) NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 14:535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
9. Caselli RJ, Reiman EM (2012) Characterizing the Preclinical Stages of Alzheimer's Disease and the Prospect of Presymptomatic Intervention. *J Alzheimers Dis* 33:S405–S416. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-129026>
10. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al (2020) The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol* 19:271–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
11. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al (2021) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
12. Khoury R, Ghossoub E (2019) Diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease: A state-of-the-art review. *Biomark Neuropsychiatry* 1:100005. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2019.100005>
13. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B: Imaging Amyloid in AD with PIB. *Ann Neurol* 55:306–319. <https://doi.org/10.1002/ana.20009>
14. Rowe CC, Pejoska S, Mulligan RS, et al (2013) Head-to-Head Comparison of <sup>11</sup>C-PiB and <sup>18</sup>F-AZD4694 (NAV4694) for  $\beta$ -Amyloid Imaging in Aging and Dementia. *J Nucl Med* 54:880–886. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.114785>
15. Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al (2008) Imaging of amyloid  $\beta$  in Alzheimer's disease with <sup>18</sup>F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* 7:129–135. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70001-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70001-2)
16. Serdons K, Verduyck T, Vanderghinste D, et al (2009) Synthesis of <sup>18</sup>F-labelled 2-(4'-fluorophenyl)-1,3-benzothiazole and evaluation as amyloid imaging agent

- in comparison with [11C]PIB. *Bioorg Med Chem Lett* 19:602–605. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.069>
17. Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et al (2010) In Vivo Imaging of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using the Radioligand 18F-AV-45 (Flobetapir F 18). *J Nucl Med* 51:913–920. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.069088>
  18. Cummings J (2019) The Role of Biomarkers in Alzheimer's Disease Drug Development. *Adv Exp Med Biol* 1118:29–61. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-05542-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05542-4_2)
  19. Aisen PS (2009) Alzheimer's disease therapeutic research: the path forward. *Alzheimer Res Ther* 1:2. <https://doi.org/10.1186/alzrt2>
  20. Aisen PS, Andrieu S, Sampaio C, et al (2011) Report of the task force on designing clinical trials in early (predementia) AD. *Neurology* 76:280–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318207b1b9>
  21. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al (2013) A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 369:341–350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210951>
  22. Huang Y, Mucke L (2012) Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell* 148:1204–1222. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.040>
  23. Ferrero J, Williams L, Stella H, et al (2016) First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2:169–176. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.06.002>
  24. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al (2015) The Centiloid Project: Standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement* 11:1-15.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.003>
  25. Burnham SC, Fandos N, Fowler C, et al (2020) Longitudinal evaluation of the natural history of amyloid- $\beta$  in plasma and brain. *Brain Commun* 2:fcaa041. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa041>
  26. Su Y, Flores S, Wang G, et al (2019) Comparison of Pittsburgh compound B and florbetapir in cross-sectional and longitudinal studies. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit* 11:180–190. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.12.008>
  27. Lopes Alves I, Collij LE, Altomare D, et al (2020) Quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease: the AMYPAD prognostic and natural history study. *Alzheimers Dement* 16:750–758. <https://doi.org/10.1002/alz.12069>
  28. Callahan CM, Apostolova LG, Gao S, et al (2020) Novel Markers of Angiogenesis in the Setting of Cognitive Impairment and Dementia. *J Alzheimers Dis* 75:959–969. <https://doi.org/10.3233/JAD-191293>
  29. Risacher SL, Fandos N, Romero J, et al (2019) Plasma amyloid beta levels are associated with cerebral amyloid and tau deposition. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit* 11:510–519. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.05.007>
  30. Risacher SL, Tallman EF, West JD, et al (2017) Olfactory identification in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: Association with tau but not amyloid positron emission tomography. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit* 9:57–66. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.09.001>

31. Pappas C, Klinedinst BS, Le S, et al (2020) CSF glucose tracks regional tau progression based on Alzheimer's disease risk factors. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv* 6:. <https://doi.org/10.1002/trc2.12080>
32. Thirunavu V, McCullough A, Su Y, et al (2019) Higher Body Mass Index Is Associated with Lower Cortical Amyloid- $\beta$  Burden in Cognitively Normal Individuals in Late-Life. *J Alzheimers Dis* 69:817–827. <https://doi.org/10.3233/JAD-190154>
33. Doré V, Krishnadas N, Huang K, et al (2021) Relationship between amyloid and tau levels and its impact on tau spreading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 8. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05191-9>
34. Klein G, Delmar P, Voyle N, et al (2019) Gantenerumab reduces amyloid- $\beta$  plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: a PET substudy interim analysis. *Alzheimers Res Ther* 11:101. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0559-z>
35. Melzer TR, Stark MR, Keenan RJ, et al (2019) Beta Amyloid Deposition Is Not Associated With Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 10:391. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00391>
36. Yun HJ, Moon SH, Kim HJ, et al (2017) Centiloid method evaluation for amyloid PET of subcortical vascular dementia. *Sci Rep* 7:16322. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16236-1>
37. Lesman-Segev OH, La Joie R, Stephens ML, et al (2019) Tau PET and multi-modal brain imaging in patients at risk for chronic traumatic encephalopathy. *NeuroImage Clin* 24:102025. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102025>
38. Zammit MD, Laymon CM, Betthausen TJ, et al (2020) Amyloid accumulation in Down syndrome measured with amyloid load. *Alzheimer's Dement* 12:. <https://doi.org/10.1002/dad2.12020>
39. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, et al (2017) Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 13:205–216. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.005>
40. Salvadó G, Molinuevo JL, Brugulat-Serrat A, et al (2019) Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers. *Alzheimers Res Ther* 11:27. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0478-z>
41. Amadoru S, Doré V, McLean CA, et al (2020) Comparison of amyloid PET measured in Centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 12:22. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00587-5>
42. Sperling RA, Donohue MC, Raman R, et al (2020) Association of Factors With Elevated Amyloid Burden in Clinically Normal Older Individuals. *JAMA Neurology* 77:11. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0387>
43. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al (2011) 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. *Alzheimers Dement* 7:263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
44. Yesavage JA, Sheikh JI (1986) Geriatric Depression Scale (GDS): Recent Evidence and Development of a Shorter Version. *Clin Gerontol* 5:165–173. [https://doi.org/10.1300/J018v05n01\\_09](https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09)



45. Wang Y-P, Andrade LH, Gorenstein C (2005) Validation of the Beck Depression Inventory for a Portuguese-speaking Chinese community in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 38:399–408. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2005000300011>
46. Knopman DS, Ryberg S (1989) A Verbal Memory Test With High Predictive Accuracy for Dementia of the Alzheimer Type. *Arch Neurol* 46:141–145. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520380041011>
47. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A (2007) G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 39:175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
48. Battle MR, Pillay LC, Lowe VJ, et al (2018) Centiloid scaling for quantification of brain amyloid with [18F]flutemetamol using multiple processing methods. *EJNMMI Res* 8:107. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0456-7>
49. La Joie R, Ayakta N, Seeley WW, et al (2019) Multisite study of the relationships between antemortem [11C]PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement* 15:205–216. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.09.001>
50. Matsuda L, Lolait S, Brownstein M (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346:561–564
51. Hanseeuw BJ, Malotaux V, Dricot L, et al (2021) Defining a Centiloid scale threshold predicting long-term progression to dementia in patients attending the memory clinic: an [18F] flutemetamol amyloid PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48:302–310. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04942-4>
52. Bullich S, Roé-Vellvé N, Marquié M, et al (2021) Early detection of amyloid load using 18F-florbetaben PET. *Alz Res Therapy* 13:67. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00807-6>
53. Doré V, Bullich S, Rowe CC, et al (2019) Comparison of 18F-florbetaben quantification results using the standard Centiloid, MR-based, and MR-less CapAIBL® approaches: Validation against histopathology. *Alzheimers Dement* 15:807–816. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.02.005>
54. Navitsky M, Joshi AD, Kennedy I, et al (2018) Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale. *Alzheimers Dement* 14:1565–1571. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.1353>
55. Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, et al (2014) Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain* 137:1762–1771. <https://doi.org/10.1093/brain/awu064>
56. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al (2015) Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis. *JAMA* 313:1924. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
57. Chételat G, La Joie R, Villain N, et al (2013) Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin* 2:356–365. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.02.006>
58. Timmers T, Ossenkoppele R, Verfaillie SCJ, et al (2019) Amyloid PET and cognitive decline in cognitively normal individuals: the SCIENCE project. *Neurobiol Aging* 79:50–58. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.020>

59. Villemagne VL, Pike KE, Chételat G, et al (2011) Longitudinal assessment of A $\beta$  and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 69:181–192. <https://doi.org/10.1002/ana.22248>
60. Duara R, Loewenstein DA, Lizarraga G, et al (2019) Effect of age, ethnicity, sex, cognitive status and APOE genotype on amyloid load and the threshold for amyloid positivity. *NeuroImage Clin* 22:101800. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101800>
61. Dekhtyar M, Papp KV, Buckley R, et al (2017) Neuroimaging markers associated with maintenance of optimal memory performance in late-life. *Neuropsychologia* 100:164–170. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.037>
62. Borelli WV, Leal-Conceição E, Andrade MA, et al (2021) Increased Glucose Activity in Subgenual Anterior Cingulate and Hippocampus of High Performing Older Adults, Despite Amyloid Burden. *J Alzheimers Dis* 1–10. <https://doi.org/10.3233/JAD-210063>
63. Gefen T, Shaw E, Whitney K, et al (2014) Longitudinal Neuropsychological Performance of Cognitive SuperAgers. *J Am Geriatr Soc* 62:1598–1600. <https://doi.org/10.1111/jgs.12967>

## Electronic Supplementary Material

### Centiloid Analysis by Using the GAAIN Dataset

The Centiloid (CL) values derived from our local processing pipeline implementation of the standard analysis procedure [1] strongly agree with the published values of the GAAIN dataset by using the  $^{11}\text{C}$ -PiB PET images obtained from the 50–70 min pos-injection.

Figure 6 shows the distribution of the CL values published by Klunk et al. (2015) and the CL values calculated in our institution with our PET image processing pipeline by using the PMOD software, both with the GAAIN dataset. The acceptance criteria should have the slope between 0.98 and 1.02, the intercept between  $-2$  and  $2$ , and  $R^2 > 0.98$ .

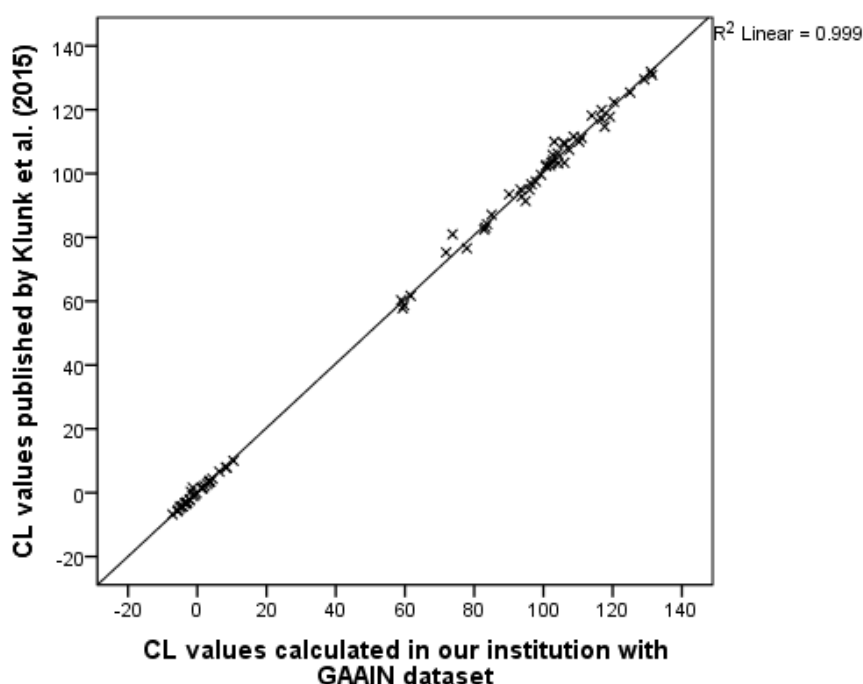


Figure 6: Distribution of values based on the GAAIN data, processed by using PMOD in our pipeline and the standard analysis procedure described by Klunk et al. (2015).

The linear regression equation calculated with the data can be expressed as follows:  $y = 0.9907x + 0.0249$ . Our fitted CL values exceeded the minimum acceptance criteria, producing a slope equal to 0.9907 and intercept equal to 0.0249.

The following equation provides the conversion equation from the SUVR to the Centiloid scale:

$$CL = 100 \cdot \frac{SUVR_{\text{subject}} - 1.008}{1.059}$$

Figure 7 shows the distribution of the CL values and SUVR values for our individuals.

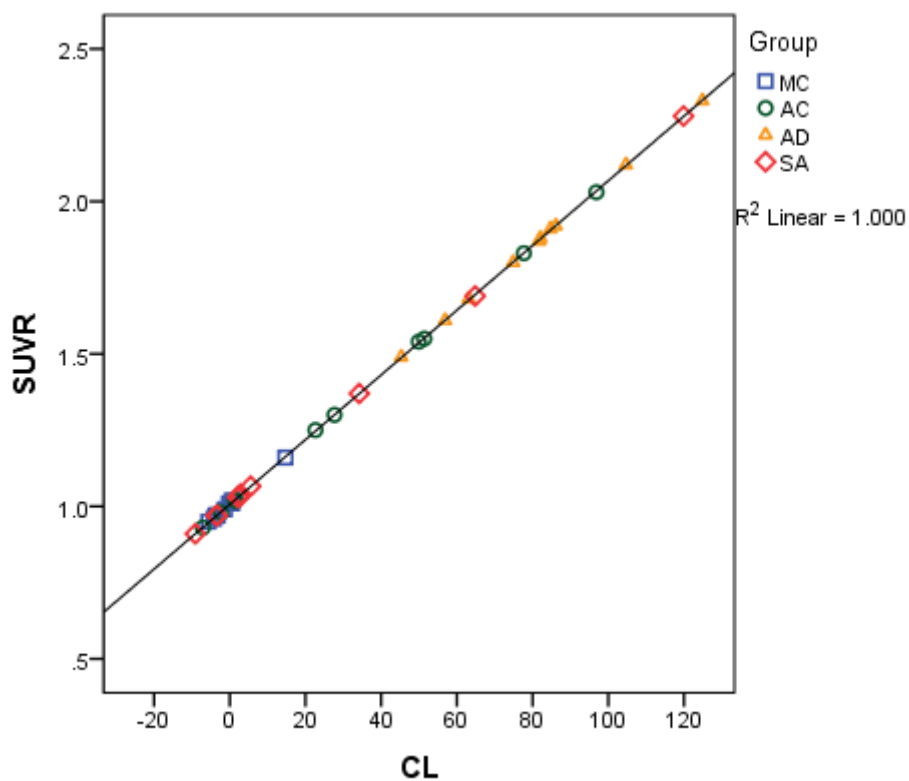


Table 4: Multiple pair-wise comparisons and effect size between age, MMSE, RAVLT DR, SUVR, CL and cortical thickness variables.

	MC vs AC	MC vs SA	MC vs AD	AC vs SA	AC vs AD	SA vs AD
<b>Age</b>	<0.001* (<0.001)	<0.001* (<0.001)	<0.001* (<0.001)	0.944 (1.000)	0.084 (0.113)	0.252 (0.391)
<b>MMSE</b>	0.576 (1.000)	0.903 (1.000)	<0.001* (<0.001)	0.929 (1.000)	<0.001* (<0.001)	<0.001* (<0.001)
<b>RAVLT DR</b>	0.002* (0.003)	0.891 (1.000)	<0.001* (<0.001)	<0.001* (<0.001)	<0.001* (<0.001)	<0.001* (<0.001)
<b>SUVR</b>	0.094 (0.128)	0.373 (0.667)	<0.001 (<0.001)*	0.865 (1.000)	0.004* (0.005)*	<0.001 (0.001)*
<b>CL</b>	0.093 (0.126)	0.373 (0.665)	<0.001 (<0.001)*	0.864 (1.000)	0.005* (0.005)*	<0.001 (0.001)*
<b>Cortical Thickness</b>	0.001* (0.001)	<0.001* (<0.001)	<0.001* (<0.001)	0.693 (1.000)	0.300 (0.502)	0.904 (1.000)
Effect size						
<b>Age</b>	-5.05	-5.46	-3.34	0.34	1.01	-0.87
<b>MMSE</b>	1.73	0.84	1.91	-0.63	1.40	-1.65
<b>RAVLT DR</b>	1.44	-0.25	4.05	-2.35	5.24	-7.13
<b>SUVR</b>	1.24	0.74	4.84	0.27	1.61	1.77
<b>CL</b>	1.25	0.74	4.82	0.27	1.61	1.77
<b>Cortical Thickness</b>	3.335	2.570	2.361	0.565	-0.733	-0.234

Abbreviations: MC = middle-aged controls AC = age-matched controls, SA = SuperAgers; AD =Alzheimer's disease.

## References

1. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al (2015) The Centiloid Project: Standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement* 11:1-15.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.003>

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A escala CL foi desenvolvida para reduzir a variabilidade dos diferentes protocolos de processamento de imagens PET  $\beta$ A e harmonizar a quantificação das imagens usando diferentes radiotraçadores. A escala CL foi implementada e testada com sucesso em nossa instituição para várias trajetórias de envelhecimento cognitivo, ou seja, do envelhecimento de sucesso ao envelhecimento patológico. Além disso, o uso da CL permite a realização de estudos multicêntricos e a troca de uso do radiotraçadores  $\beta$ A pela instituição, sem perder o acompanhamento clínico dos pacientes.

Adicionalmente, a escala CL tem o potencial de ser usada na prática clínica para quantificar a carga de  $\beta$ A nos indivíduos e para realizar uma avaliação longitudinal, principalmente porque observa uma variação mais considerável em comparação com o SUVR. Como a conversão do SUVR para a CL é descrita através de uma equação linear, amplificando a faixa de dados, facilita a análise e o acompanhamento dos resultados. A detecção de alterações na escala CL é mais intuitiva em comparação com a utilização de uma faixa de valores de SUVR.

Na avaliação das trajetórias cognitivas, o grupo controle meia-idade foi o de acordo com a literatura para grupos cognitivamente saudáveis, com baixa deposição  $\beta$ A (KLUNK et al., 2015). Para os indivíduos do grupo controle idoso, era esperado que 30% dos indivíduos avaliados tivessem alta deposição de  $\beta$ A (CHÉTELAT et al., 2013; JANSEN et al., 2015; OKAMURA et al., 2014). No entanto, em nossa amostra, 60% do grupo controle idoso mostrou um valor CL acima de 10 CL (AMADORU et al., 2020), e 40% mostraram um valor CL acima de 30 CL (SALVADÓ et al., 2019)). O grupo controle idoso apresentou valores variáveis de CL, de -7,11 a 96,84 (mediana: 24,14 CL). Os superidosos, em comparação com o grupo controle idoso e grupo controle meia-idade, exibiram uma carga semelhante de depósito  $\beta$ A ( $p > 0,05$ ). Independentemente do ponto de corte, três indivíduos superidosos foram classificados como  $\beta$ A positivo, apresentando valores acima de 30 CL (34,2 CL, 64,83 CL, e 119,87 CL). Estes resultados mostram a dualidade entre a clínica do indivíduo e a definição biológica da doença de Alzheimer. De acordo com Salvadó et al. (2019), um valor acima de 30 CL indica a presença de patologia da Doença de Alzheimer estabelecida. No entanto, o *International Working Group* (2021) argumentou que apenas a presença de

$\beta$ A e de biomarcadores tau não são suficientes para prever com confiança a progressão para a demência pródroma de DA ou para definir a posição no continuum da DA sem os critérios clínicos, como perda de memória, dificuldades em encontrar palavras, e problemas visuais e espaciais.

Os pontos de corte publicados indicam uma faixa de deposição precoce da  $\beta$ A entre 10 e 19 CL, e um ponto de corte que indica um acúmulo estabelecido de placas  $\beta$ A está entre 21 e 49 CL. É necessária uma atenção extra para indivíduos que têm um valor entre 10 e 30 CL, pois são indivíduos que ainda não têm um diagnóstico clínico preciso, e que estão em uma deposição  $\beta$ A.

## 7. CONCLUSÃO

A escala Centiloide (CL) foi implementada usando a técnica de imagem PET com  $^{11}\text{C}$ -PIB e aplicada com sucesso em várias trajetórias de envelhecimento cognitivo, especialmente em indivíduos superidosos. Adicionalmente, foi avaliado como os diferentes tipos de envelhecimento se comportam na escala CL. Observou-se que tanto indivíduos idosos cognitivamente saudáveis quanto superidosos, possuem deposição  $\beta\text{A}$ , embora não apresentem sintomas de declínio cognitivo. Cerca de 40 a 60% dos indivíduos idosos cognitivamente saudáveis foram classificados como  $\beta\text{A}$  positivos, indicando a presença da patologia da Doença de Alzheimer.

A escala CL possui o potencial de ser utilizada na prática clínica para quantificar a carga de  $\beta\text{A}$  nos indivíduos e para realizar uma avaliação longitudinal, principalmente porque observa-se uma variação mais considerável em comparação com o método de quantificação SUVR. Embora a escala CL tenha sido desenvolvida para padronizar o método de aquisição e processamento de imagens, ainda é necessário um estudo que padronize os pontos de corte para diferenciação dos indivíduos ao longo dos valores CL. A classificação da carga  $\beta\text{A}$  de forma dicotômica pode ocasionar em uma avaliação errônea do paciente.

Adicionalmente, pode ser interessante utilizar a escala CL para avaliar o risco de um indivíduo desenvolver algum tipo de demência, de acordo com seu valor CL, como apresentado em estudos anteriores, ainda em desenvolvimento para aplicação clínica. Este estudo está de acordo com o que foi publicado pelo IWG (2021) que apenas a presença de  $\beta\text{A}$  e de biomarcadores tau não é suficiente para classificar um indivíduo no continuum da doença de Alzheimer, sem o uso dos critérios clínicos.



## REFERÊNCIAS

- ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE; BARAN, T. M.; LIN, F. V. Amyloid and FDG PET of Successful Cognitive Aging: Global and Cingulate-Specific Differences. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 66, n. 1, p. 307–318, 2018.
- AMADORU, S. et al. Comparison of amyloid PET measured in Centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n. 1, p. 22, 2020.
- ASKEN, B. M. et al. Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Differ Along the Spectra of Amyloid Burden and Clinical Disease Stage1. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 78, n. 1, p. 265–276, 2020.
- BATTLE, M. R. et al. IC-P-173: Utility of PMOD Image Quantification Software for Processing [ <sup>11</sup> C]PIB and [ <sup>18</sup> F]Flutemetamol Images for SUVR Quantitation on The Centiloid Scale. **Alzheimer's & Dementia**, v. 12, p. P126–P126, 2016.
- BATTLE, M. R. et al. Centiloid scaling for quantification of brain amyloid with [18F]flutemetamol using multiple processing methods. **EJNMMI Research**, v. 8, n. 1, p. 107, 2018.
- BETTHAUSER, T. J. et al. Amyloid and tau imaging biomarkers explain cognitive decline from late middle-age. **Brain**, v. 143, n. 1, p. 320–335, 2020.
- BORELLI, W. V. et al. Operationalized definition of older adults with high cognitive performance. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 12, n. 3, p. 221–227, 2018a.
- BORELLI, W. V. et al. Neurobiological findings associated with high cognitive performance in older adults: a systematic review. **International Psychogeriatrics**, v. 30, n. 12, p. 1813–1825, 2018b.
- BOURGEAT, P. et al. Implementing the centiloid transformation for 11C-PiB and  $\beta$ -amyloid 18F-PET tracers using CapAIBL. **NeuroImage**, v. 183, p. 387–393, 2018.
- BULLICH, S. et al. Early detection of amyloid load using 18F-florbetaben PET. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 67, 2021.
- BURKE, S. N.; BARNES, C. A. Neural plasticity in the ageing brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 30–40, 2006.
- BURNHAM, S. C. et al. Longitudinal evaluation of the natural history of amyloid- $\beta$  in plasma and brain. **Brain Communications**, v. 2, n. 1, p. fcaa041, 2020.
- CALLAHAN, C. M. et al. Novel Markers of Angiogenesis in the Setting of Cognitive Impairment and Dementia. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 75, n. 3, p. 959–969, 2020.
- CHERRY, S.; DAHLBOM, M. **PET: physics, instrumentation, and scanners**. New York: Springer, 2006.

- CHÉTELAT, G. et al. Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. **NeuroImage: Clinical**, v. 2, p. 356–365, 2013.
- COLE, J. H. et al. Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 2, p. 266–281, 2019.
- CONGDON, E. E.; SIGURDSSON, E. M. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, n. 7, p. 399–415, 2018.
- CUMMINGS, J. The Role of Biomarkers in Alzheimer's Disease Drug Development. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. v. 1118, p. 29–61, 2019.
- DORÉ, V. et al. Comparison of 18F-florbetaben quantification results using the standard Centiloid, MR-based, and MR-less CapAIBL® approaches: Validation against histopathology. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, n. 6, p. 807–816, 2019.
- DORÉ, V. et al. Relationship between amyloid and tau levels and its impact on tau spreading. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, p. 8, 2021.
- DUBOIS, B. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. **The Lancet Neurology**, p. S1474442221000661, 2021.
- GENEVA: WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Decade of healthy ageing: baseline report**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <978-92-4-001790-0>.
- GOH, J. O.; PARK, D. C. Neuroplasticity and cognitive aging: The scaffolding theory of aging and cognition. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 27, n. 5, p. 391–403, 2009.
- HAMPEL, H. Amyloid- $\beta$  and Cognition in Aging and Alzheimer's Disease: Molecular and Neurophysiological Mechanisms. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 33, n. s1, p. S79–S86, 2012.
- HANSEEUW, B. J. et al. Defining a Centiloid scale threshold predicting long-term progression to dementia in patients attending the memory clinic: an [18F] flutemetamol amyloid PET study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 48, n. 1, p. 302–310, 2021.
- HARRISON, T. M. et al. Superior Memory and Higher Cortical Volumes in Unusually Successful Cognitive Aging. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 18, n. 6, p. 1081–1085, 2012.
- HEEMAN, F. et al. [11C]PIB amyloid quantification: effect of reference region selection. **EJNMMI Research**, v. 10, n. 1, p. 123, 2020.
- ISAEV, N. K.; STELMASHOOK, E. V.; GENRIKHS, E. E. Neurogenesis and brain aging. **Reviews in the Neurosciences**, v. 30, n. 6, p. 573–580, 2019.
- JACK, C. R. et al. Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 13, n. 3, p. 205–216, 2017.

- JACK, C. R. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 4, p. 535–562, 2018.
- JAGUST, W. J. et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 PET Core: 2015. **Alzheimer's & Dementia**, v. 11, n. 7, p. 757–771, 2015.
- JANSEN, W. J. et al. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis. **JAMA**, v. 313, n. 19, p. 1924, 2015.
- KAMETANI, F.; HASEGAWA, M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 25, 2018.
- KANG, J. et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. v. 325, n. 19, p. 4, 1987.
- KLEIN, G. et al. Gantenerumab reduces amyloid- $\beta$  plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: a PET substudy interim analysis. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 11, n. 1, p. 101, 2019.
- KLUNK, W. E. et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B: Imaging Amyloid in AD with PIB. **Annals of Neurology**, v. 55, n. 3, p. 306–319, 2004.
- KLUNK, W. E. et al. The Centiloid Project: Standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. **Alzheimer's & Dementia**, v. 11, n. 1, p. 1- 15.e4, 2015.
- KNOPMAN, D. S.; RYBERG, S. A Verbal Memory Test With High Predictive Accuracy for Dementia of the Alzheimer Type. **Archives of Neurology**, v. 46, n. 2, p. 141–145, 1989.
- KWEE, T. C. et al. SUVmax of 2.5 should not be embraced as a magic threshold for separating benign from malignant lesions. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 40, n. 10, p. 1475–1477, 2013.
- LA JOIE, R. et al. Multisite study of the relationships between antemortem [11C]PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, n. 2, p. 205–216, 2019.
- LAMMERTSMA, A. A. Forward to the Past: The Case for Quantitative PET Imaging. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. 7, p. 1019–1024, 2017.
- LESMAN-SEGEV, O. H. et al. Tau PET and multimodal brain imaging in patients at risk for chronic traumatic encephalopathy. **NeuroImage: Clinical**, v. 24, p. 102025, 2019.
- LEUZY, A. et al. Pittsburgh compound B imaging and cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  in a multicentre European memory clinic study. **Brain**, v. 139, n. 9, p. 2540–2553, 2016.
- LOPES ALVES, I. et al. Quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease: the AMYPAD prognostic and natural history study. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, n. 5, p. 750–758, 2020.

- LOWE, V. J. et al. Neuroimaging correlates with neuropathologic schemes in neurodegenerative disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, n. 7, p. 927–939, 2019.
- MATSUDA, H. et al. Quantitative Evaluation of 18F-Flutemetamol PET in Patients With Cognitive Impairment and Suspected Alzheimer's Disease: A Multicenter Study. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 578753, 2020.
- MELZER, T. R. et al. Beta Amyloid Deposition Is Not Associated With Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 391, 2019.
- MUELLER, A. et al. Tau PET imaging with 18F-PI-2620 in Patients with Alzheimer Disease and Healthy Controls: A First-in-Humans Study. p. 9, 2020.
- NASERI, N. N. et al. The complexity of tau in Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, v. 705, p. 183–194, 2019.
- NAVITSKY, M. et al. IC-P-022: Conversion of Amyloid Quantitation With Florbetapir Suvr to The Centiloid Scale. **Alzheimer's & Dementia**, v. 12, p. P25–P26, 2016.
- NAVITSKY, M. et al. Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 12, p. 1565–1571, 2018.
- NYBERG, L. et al. Memory aging and brain maintenance. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 16, n. 5, p. 292–305, 2012.
- OKAMURA, N. et al. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. **Brain**, v. 137, n. 6, p. 1762–1771, 2014.
- OLIVEIRA, F. et al. Data driven diagnostic classification in Alzheimer's disease based on different reference regions for normalization of PiB-PET images and correlation with CSF concentrations of A $\beta$  species. **NeuroImage: Clinical**, v. 20, p. 603–610, 2018.
- PAPPAS, C. et al. CSF glucose tracks regional tau progression based on Alzheimer's disease risk factors. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 6, n. 1, 2020.
- PARK, D. C.; REUTER-LORENZ, P. The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. **Annual Review of Psychology**, v. 60, n. 1, p. 173–196, 2009.
- PETERS, R. Ageing and the brain. **Postgraduate Medical Journal**, v. 82, n. 964, p. 84–88, 2006.
- RAZ, L.; KNOEFEL, J.; BHASKAR, K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 36, n. 1, p. 172–186, 2016.
- REUTER-LORENZ, P. A.; PARK, D. C. How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. **Neuropsychology Review**, v. 24, n. 3, p. 355–370, 2014.

- RISACHER, S. L. et al. Olfactory identification in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: Association with tau but not amyloid positron emission tomography. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 9, n. 1, p. 57–66, 2017.
- RISACHER, S. L. et al. Plasma amyloid beta levels are associated with cerebral amyloid and tau deposition. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 11, n. 1, p. 510–519, 2019.
- ROBILOTTA, C. C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. **Pan AM J Public Health**, v. 20, n. 2–3, p. 134–142, 2006.
- ROSA-NETO, P.; LEUZY, A. Molecular imaging of Alzheimer's Disease using PET. v. 11, n. 1, p. 18–24, 2008.
- ROWE, C. C. et al. Imaging of amyloid  $\beta$  in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 2, p. 129–135, 2008.
- ROWE, C. C. et al. Standardized Expression of 18F-NAV4694 and 11C-PiB Amyloid PET Results with the Centiloid Scale. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, n. 8, p. 1233–1237, 2016.
- ROWE, C. C. et al. 18F-Florbetaben PET beta-amyloid binding expressed in Centiloids. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 44, n. 12, p. 2053–2059, 2017.
- SALVADÓ, G. et al. Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 11, n. 1, p. 27, 2019.
- SCHÖDER, H. et al. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 30, n. 10, p. 1419–1437, 2003.
- SCHWARZ, C. G. et al. Considerations for Performing Level-2 Centiloid Transformations for Amyloid PET SUVR values. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 7421, 2018.
- SERRANO-POZO, A. et al. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 1, n. 1, p. a006189–a006189, 2011.
- STERN, Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 8, n. 3, p. 448–460, 2002.
- SU, Y. et al. Utilizing the Centiloid scale in cross-sectional and longitudinal PiB PET studies. **NeuroImage: Clinical**, v. 19, p. 406–416, 2018.
- SU, Y. et al. Comparison of Pittsburgh compound B and florbetapir in cross-sectional and longitudinal studies. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 11, n. 1, p. 180–190, 2019.

THIRUNAVU, V. et al. Higher Body Mass Index Is Associated with Lower Cortical Amyloid- $\beta$  Burden in Cognitively Normal Individuals in Late-Life. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 69, n. 3, p. 817–827, 2019.

TUDORASCU, D. L. et al. The use of Centiloids for applying [11C]PiB classification cutoffs across region-of-interest delineation methods. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 10, n. 1, p. 332–339, 2018.

VAN DEN HOFF, J. Principles of quantitative positron emission tomography. **Amino Acids**, v. 29, n. 4, p. 341–353, 2005.

VAN DER KALL, L. M. et al. Association of  $\beta$ -amyloid level, clinical progression and longitudinal cognitive change in normal older individuals. **Neurology**, v. 96, n. 5, p. e662–e670, 2021.

VANDENBERGHE, R. et al. 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: A phase 2 trial: <sup>18</sup>F-Flutemetamol Phase 2 Trial. **Annals of Neurology**, v. 68, n. 3, p. 319–329, 2010.

VOLICER, L. Physiological and pathological functions of beta-amyloid in the brain and alzheimer's disease: A review. **Chinese Journal of Physiology**, v. 63, n. 3, p. 95, 2020.

WONG, D. F. et al. In Vivo Imaging of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using the Radioligand 18F-AV-45 (Flobetapir F 18). **Journal of Nuclear Medicine**, v. 51, n. 6, p. 913–920, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global health and aging**. Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <[www.who.int/ageing/publications/global\\_health.pdf](http://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf)>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 STRATEGY UPDATE**. Geneva,: World Health Organization, 2021.

YAMAO, T. et al. Centiloid scale analysis for 18F-THK5351 PET imaging in Alzheimer's disease. **Physica Medica**, v. 82, p. 249–254, 2021.

YUN, H. J. et al. Centiloid method evaluation for amyloid PET of subcortical vascular dementia. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 16322, 2017.

ZAMMIT, M. D. et al. Amyloid accumulation in Down syndrome measured with amyloid load. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 12, n. 1, 2020.

**ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** IMPLEMENTAÇÃO DA ESCALA CENTILÓIDE EM IMAGENS DE PET/CT COM [11C]PIB

**Pesquisador:** Ana Maria Marques da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 24995819.1.0000.5336

**Instituição Proponente:** UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.748.803

**Apresentação do Projeto:**

A pesquisadora principal Ana Maria Marques da Silva, apresentou ao CEP-PUCRS o projeto intitulado "IMPLEMENTAÇÃO DA ESCALA CENTILÓIDE EM IMAGENS DE PET/CT COM [11C]PIB".

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Implementar a escala centilóide nas imagens adquiridas de PET com [11C]PIB nos indivíduos controle, indivíduos com DA e indivíduos idosos com capacidade cognitiva acima da média

Objetivo Secundário:

- Quantificar retrospectivamente as imagens de PET com [11C]PIB realizadas no Inscer, de acordo com o método descrito por Klunk (2015).
- Determinar a equação de ajuste da escala centilóide para as imagens de PET com [11C]PIB no Inscer.

-Avaliar o comportamento dos valores da escala centilóide em imagens de indivíduos em diferentes estágios de envelhecimento.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos deste estudo são mínimos, pois se trata de um estudo com imagens retrospectivas, já adquiridas no InsCer. Os pesquisadores assinaram Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD). Será mantida a confidencialidade dos dados coletados nos arquivos, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Benefícios:

Será possível comparar diretamente os resultados obtidos de imagens amilóide com diferentes métodos de análise e traçadores e também comparar os resultados com outras instituições e estudos.

As unidades padronizadas também permitirão uma melhor interpretação das mudanças longitudinais, monitorando a progressão da doença e quaisquer possíveis efeitos terapêuticos.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa importante para a área, bem estruturada. Serão utilizados dados retrospectivos de exames de PET/CT cerebral com [11C]PIB e MRI do banco de dados do InsCer/PU-CRS.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram apresentados.

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa IMPLEMENTAÇÃO DA ESCALA CENTILÓIDE EM IMAGENS DE PET/CT COM [11C]PIB proposto por Ana Maria Marques da Silva com número de CAAE 24995819.1.0000.5336.

### **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------



Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_1426979.pdf	31/10/2019 10:40:23		Aceito
Outros	LattesParticipantes.docx	31/10/2019 10:39:41	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Orçamento	OrcamentoAssinadoDirecao.pdf	31/10/2019 10:35:42	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Outros	CartaApresentacao.pdf	28/10/2019	Ana Maria Marques	Aceito
Outros	CartaApresentacao.pdf	18:00:52	da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	ProjetoCentiloideGiordana.docx	28/10/2019 17:57:20	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Outros	CartaApresentacao.pdf	18:00:52	da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	ProjetoCentiloideGiordana.docx	28/10/2019 17:57:20	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Outros	CartaChefeServicoAssinada.pdf	28/10/2019 17:43:22	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaAnuencialnsCerAssinada.pdf	28/10/2019 17:42:28	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaAutorizacaoDrJarderson.pdf	28/10/2019 17:42:09	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	ProjetoCentiloideGiordana.pdf	28/10/2019 17:41:34	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Brochura Pesquisa	DocumentoUnificadodo-ProjetodePesquisa1572093189216.pdf	28/10/2019 17:41:15	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD.pdf	02/09/2019 16:06:00	GIORDANA SALVI DE SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	02/09/2019 15:31:47	GIORDANA SALVI DE SOUZA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 06 de  
dezembro de 2019

---

Assinado por:

**Paulo Vinicius Sporleder de  
Souza(Coordenador(a))**



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Pró-Reitoria de Graduação  
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar  
Porto Alegre - RS - Brasil  
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564  
E-mail: [prograd@pucrs.br](mailto:prograd@pucrs.br)  
Site: [www.pucrs.br](http://www.pucrs.br)