

ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS NA DOENÇA DE ALZHEIMER E NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO SEM DEMÊNCIA

Estudo de uma amostra comunitária

Dionísio Azevedo, Cássio M.C. Bottino, Mariana Tatsch, Sergio R. Hototian, Mario C. Bazzarella, Cláudio C. Castro

RESUMO - Objetivo: Descrever os achados da espectroscopia de prótons ($^1\text{H-ERM}$) na doença de Alzheimer (DA) e no comprometimento cognitivo sem demência (CIND) em uma amostra da comunidade. **Método:** Foram avaliados seis pacientes com DA, sete com CIND e sete controles normais, originários da comunidade. $^1\text{H-ERM}$ foi realizada com voxel de 8 cm^3 nas regiões temporal direita, parietal esquerda e occipital medial e estudados os metabólitos: N-acetilaspártato (NAA), creatina (Cr), colina (Cho) e mio-inositol (ml). **Resultados:** O NAA foi maior nos indivíduos controles do que nos DA e intermediário no CIND. Análise de função discriminante mostrou que as associações Cr parietal-Cr occipital e Cr parietal-Cho occipital identificaram corretamente 92,3% da amostra comparando Controle vs DA. Na comparação Controle vs CIND O ml temporal identificou corretamente 78,6% dos indivíduos. **Conclusão:** A espectroscopia pode contribuir para o diagnóstico e seguimento de indivíduos com comprometimento cognitivo; avaliações de pacientes da comunidade podem revelar achados diferentes quanto à distribuição dos metabólitos cerebrais.

PALAVRAS-CHAVE: ressonância magnética, espectroscopia prótons, doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo.

Proton spectroscopy in Alzheimer's disease and cognitive impairment not dementia: a community study

ABSTRACT - Objective: To describe the proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-ERM}$) data in Alzheimer's disease (AD) and Cognitive Impairment Not Dementia (CIND) in a community sample. **Method:** We investigated subjects with AD (n=6), CIND (n=7) and normal control (n=7). $^1\text{H-ERM}$ was performed with single voxel (8 cm^3) placed in temporal, parietal and occipital regions and studied metabolites were: N-acetylaspártate (NAA), creatine (Cr), choline (Cho) and myo-inositol (ml). **Results:** NAA concentration was higher in control subjects than AD and intermediated in CIND patients. Cho parietal plus occipital and Cr parietal plus Cho occipital classified correctly 92.3% of subjects Control vs AD. Temporal ml classified 78.6% of subjects between Control vs CIND. **Conclusion:** Spectroscopy can be used in the diagnosis and follow-up of individuals with cognitive impairment; evaluation of community subjects may show different patterns of brain metabolites distribution.

KEY WORDS: magnetic resonance, proton spectroscopy, Alzheimer's disease, cognitive impairment.

Demência de Alzheimer (DA) é doença prevalente em pessoas com mais de 60 anos de idade e tende a aumentar com o envelhecimento dos indivíduos^{1,2}. Questiona-se a existência de um continuum entre idosos normais e aqueles com essa condição clínica, sobretudo se pessoas com queixas cognitivas irão evoluir para um quadro instalado de DA³. As avaliações neuropsicológicas caracterizam esses

indivíduos com variadas denominações como "Age-associated Memory Impairment" - AAMI⁴ e "Mild Cognitive Impairment" - MCI⁵. Os critérios de inclusão e exclusão para caracterizar essas condições são muito específicos e acabam por se tornar restritivos. Um conceito mais abrangente e menos restritivo denominado comprometimento cognitivo sem demência (CIND em inglês) tem sido utilizado^{6,7}.

Projeto Terceira Idade (PROTER), Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo SP, Brasil.

Recebido 21 Março 2005, recebido na forma final 10 Junho 2005. Aceito 2 Agosto 2005

Dr. Dionísio Azevedo Jr - Rua Coronel Moreira Cesar 66/801 - 24230-061 Niterói RJ - Brasil. E-mail: dionosioazevedo@uol.com.br

A confirmação de um quadro demencial exige, além da caracterização cognitiva, achados de exames complementares. Nesse aspecto, sobressaem os estudos de neuroimagem principalmente por meio da ressonância magnética⁸, entre eles, os que utilizam a espectroscopia por ressonância magnética de prótons (¹H-ERM), que é um método de estudo por imagem que analisa os processos metabólicos em sistemas vivos⁹⁻¹¹. Na DA, a ¹H-ERM mostra redução nos níveis de N-acetilaspártato (NAA). A magnitude desse decréscimo varia de 10 a 15% a depender do protocolo utilizado para análise e é mais acentuada na substância cinzenta do que na branca. Entretanto, o nível de redução do NAA não tem relação com o nível de atrofia cerebral nem com o grau de demência. O mio-inositol (ml) mostra-se aumentado na substância cinzenta - cerca de 15 a 20%. Para os outros metabólitos - colina (Cho) e creatina (Cr), os resultados mostram-se inconstantes entre os diversos estudos¹²⁻¹⁸.

A quantidade de estudos com ¹H-ERM para as condições clínicas em que há déficit cognitivo sem demência ainda é muito pequeno^{19,20}. Parnetti et al. (1996) descreveram aumento do ml em indivíduos com AAMI com valores intermediários entre DA e controles; também relataram diminuição do NAA com valores intermediários entre DA e controles.

O objetivo deste estudo foi descrever os achados da ¹H-ERM em pacientes com DA e CIND originários de uma amostra da comunidade. Foram realizadas comparações entre os grupos e correlações entre os achados da espectroscopia e os testes neuropsicológicos.

MÉTODO

O protocolo de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido concordando em participar da pesquisa.

Os indivíduos foram selecionados a partir do Estudo Epidemiológico de Prevalência de Demência na comunidade na cidade de São Paulo em indivíduos com mais de 60 anos, realizado entre julho de 2002 e julho de 2004.

A amostra foi selecionada com base em dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estratificando os indivíduos por escolaridade e nível sócio-econômico. Foram selecionados três distritos representativos dos níveis sócio-econômicos: alto, médio e baixo. A população de idosos para cada distrito foi: 16.999 no Jardim Paulista (tercil alto), 14.623 em vila Sônia e Rio Pequeno (tercil intermediário) e 11.710 em Brasilândia

(tercil baixo). O cálculo do tamanho amostral, utilizando-se como referência uma prevalência de demência estimada em 7%, resultou em uma amostra de 1.980 indivíduos idosos. Destes, 1.560 sujeitos foram avaliados em seus domicílios.

Avaliação neuropsicológica

O instrumento de rastreio foi idealizado como uma combinação de dois testes cognitivos aplicados nos sujeitos: Mini-exame do Estado Mental [MEEM²¹] e o "Fuld Object Memory Evaluation" [FOME²²]; e dois instrumentos aplicados nos informantes: "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly" [IQCODE²³] e a "Activities of Daily Living - International Scale" [ADLIS²⁴]. Os resultados dos testes e escalas foram combinados para obter maior acurácia no diagnóstico de demência em cada amostra populacional. Os operadores lógicos para obter este escore composto foram combinados da seguinte maneira: MEEM ou FOME e IQCODE ou ADLIS. Um estudo piloto validou o instrumento de rastreio incluindo os pontos de corte necessários para o diagnóstico de DA²⁵. Os pontos de corte do MEEM foram escolhidos segundo o grau de escolaridade dos indivíduos avaliados, tendo como referência os resultados publicados por Brucki et al.²⁶. Os questionários foram aplicados por entrevistadores previamente treinados e familiarizados com o instrumento. Avaliações periódicas da qualidade das informações foram efetuadas durante todo o processo de aquisição dos dados. No total, 250 pessoas suspeitas de terem DA ou CIND foram encaminhadas para o HC FMUSP onde foram realizadas as avaliações clínicas e cognitivas utilizando o CAMDEX ["Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly"²⁷] - versão traduzida e adaptada para a língua portuguesa²⁸. A avaliação foi realizada por médicos treinados na aplicação do CAMDEX. Cem indivíduos normais também foram selecionados para serem avaliados. O diagnóstico de DA foi baseado nos critérios do "National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association" - NINCDS-ADRDA²⁹ e do DSM-IV³⁰. Para o diagnóstico de CIND utilizaram-se os critérios adotados por Graham et al.³¹. Por esse critério, foram considerados com CIND todos os indivíduos com comprometimento em algum dos subitens do teste cognitivo da entrevista CAMDEX (CAMCOG), mas que não preencheram os critérios para diagnóstico de demência. Os indivíduos ainda foram classificados de acordo com a gravidade da demência utilizando a escala "Clinical Dementia Rating" - CDR³². Todos os sujeitos realizaram exame físico e neurológico além de exames complementares (hemograma completo, dosagem de sódio, potássio, uréia, creatinina, glicemia, enzimas hepáticas, hormônios tireoidianos, vitamina B12, folato e sorologia para sífilis no sangue; urina I; radiografia de tórax; eletrocardiograma; e tomografia computadorizada de crânio).

Espectroscopia por ressonância magnética

Da amostra de pacientes e controles normais avaliados, 20 indivíduos foram selecionados para realização dos exames de neuroimagem. Os exames de ressonância magnética foram realizados no Serviço de Ressonância do INCOR - HC FMUSP. Utilizou-se um aparelho Sigma Horizon LX (General Electric) de 1,5 Tesla. O protocolo incluiu cortes axiais "pesados" em T1 com a técnica "spin-echo" e imagens "pesadas" em T2 com as técnicas "fast spin-echo" (FSE) e FLAIR e obedeceu a seguinte seqüência:

a) Inicialmente realizou-se uma seqüência com o localizador em três planos e que serviu de base para programar as demais séries. A seguir foi realizada a série localizador 128 "Yres Brain" axial reto para programação das espectroscopias.

b) A primeira seqüência para espectroscopia de prótons foi a espectro axial com aplicativo "proton brain examination" (PROBE) - "point resolved spectroscopy" (PRESS) TE de 35 ms, TR de 2000 ms, FOV de 24 mm² e voxel único de 2 x 2 x 2 cm totalizando 8 cm³ de área estudada. A região de interesse (ROI) para essa seqüência foi a temporal direita, sobre o hipocampo. Evitou-se aproximar a ROI dos ossos temporais e do corno temporal do ventrículo lateral. Tanto quanto possível também se tentou colocar a ROI sobre a porção anterior do hipocampo.

c) A seguir realizou-se a espectro axial com aplicativo PROBE/SV - "stimulated echo acquisition mode" (STEAM) com TE de 30 ms, TR de 2000 ms, FOV de 24 mm² e voxel único de 8 cm³. Duas regiões de interesse foram escolhidas para estudo: a região parietal posterior esquerda e a região occipital medial.

O tempo total de exame foi de cerca de 30 minutos. As ¹H-ERM foram registradas em gráfico bem como em valores absolutos. A única interferência do pesquisador (DAJr) foi quanto à escolha da posição do voxel nas regiões de interesse. Procurou-se seguir sempre os mesmos parâmetros: para a região temporal direita, escolhia-se no localizador as imagens que, numa seqüência de três,

envolvia o hipocampo e evitava-se o corno temporal do ventrículo lateral; para a região parietal esquerda utilizava-se uma mesma seqüência de três imagens colocando-se o voxel na região parietal posterior ocupando a maior área cortical possível evitando o corno posterior do ventrículo lateral; finalmente, para a região occipital foi escolhida uma área medial tomando-se o cuidado de não envolver a porção posterior (esplênio) do corpo caloso.

Análise estatística

Foram feitas, inicialmente, estatísticas descritivas de todos os dados, incluindo média, desvio padrão e intervalo de confiança. Os dados demográficos contínuos (idade e escolaridade) foram analisados quanto à simetria da variância entre os grupos com o Teste de Levene. Em seguida, comparação entre os grupos foi realizada com a Análise de Variância (ANOVA) com correção pelo Método de Bonferroni. A variável 'gênero' foi avaliada utilizando o Chi quadrado. Os dados contínuos (testes cognitivos - MEEM e CAMCOG) e a ¹H-ERM dos três grupos de indivíduos também foram comparados pela ANOVA. A correlação entre os testes cognitivos e os dados demográficos contínuos (idade e escolaridade) foi avaliada com o Coeficiente de Correlação de Spearman (ρ). Análise de Função Discriminante foi realizada com todos os metabólitos medidos pela ¹H-ERM em cada uma das três regiões cerebrais para investigar-se, isoladamente ou em combinação, que metabólitos poderia(m) aumentar a acurácia na classificação dos sujeitos avaliados.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os dados demográficos dos três grupos de indivíduos (DA, CIND e Controle). O Teste de Levene indicou simetria de variância da idade e escolaridade. Na comparação entre os grupos não houve diferença estatística quanto ao gênero. O grupo Controle mostrou nítida predomi-

Tabela 1. Dados demográficos.

Parâmetros	Grupos			Análise estatística
	DA	CIND	CONTROLE	
N	6	7	7	
Gênero				
Feminino (%)	4 (66,7)	3 (42,86)	5 (71,43)	$\chi^2 = 0,80 *$
Masculino (%)	2 (33,3)	4 (57,14)	2 (28,57)	
Idade: média (DP)	80,50 (4,68)	71,00 (7,94)	67,14 (3,08)	p = 0,002 ** p = 0,023 ***
Escolaridade - anos Média (DP)	3,50 (5,36)	3,86 (4,98)	6,00 (3,46)	ns

DP, desvio padrão; IC, intervalo confiança; ns, não significativo; *Teste do Chi-quadrado: p = 0,37; **ANOVA (Controle versus DA); ***ANOVA (CIND versus DA).

Tabela 2. Comparação entre testes cognitivos.

Testes	Grupos			ANOVA
	DA	CIND	CONTROLE	
MEEM:média(DP)	18,33 (7,09)	25,29 (3,35)	27,29 (4,03)	p = 0,014 *
IC 95%	10,89 - 25,77	22,19 - 28,39	23,56 - 31,01	
CAMCOG: média (DP)	57,17 (17,59)	77,86 (14,47)	88,86 (13,56)	p = 0,005 *
IC 95%	38,71 - 75,63	64,47 - 91,24	76,32 - 101,40	

*Controle versus DA

Tabela 3. Metabólitos cerebrais - ¹H-ERM.

Metabólito média (DP)	DA	CIND	CONTROLE	ANOVA
Temporal				
NAA	77,67 (21,12)	81,17 (15,85)	83,29 (14,71)	ns
Cr	60,00 (4,24)	55,83 (10,12)	62,86 (9,15)	ns
Cho	53,00 (9,47)	52,33 (7,74)	57,00 (13,00)	ns
ml	46,50 (4,51)	45,00 (4,02)	52,57 (4,93)	p = 0,080 * p = 0,008 **
Parietal				
NAA	54,67 (6,98)	65,13 (12,45)	68,29 (11,69)	ns
Cr	42,17 (4,54)	44,67 (6,77)	49,71 (4,46)	p = 0,068 *
Cho	27,83 (7,47)	31,17 (7,81)	36,29 (5,74)	ns
ml	22,17 (3,76)	25,00 (5,37)	30,29 (5,09)	p = 0,024 *
Occipital				
NAA	61,83 (7,52)	58,67 (15,51)	67,43 (9,24)	ns
Cr	48,67 (6,47)	43,33 (11,52)	49,14 (6,34)	ns
Cho	26,33 (2,73)	24,17 (7,00)	24,86 (3,29)	ns
ml	25,17 (5,67)	25,67 (6,69)	31,00 (4,24)	ns

NAA, n-acetilaspártato; Cr, creatina; Cho, colina; ml, mioinositol; *Controle versus DA **Controle versus CIND; ns, não significante.

Tabela 4. Subitens do CAMCOG.

Grupos	ANOVA							
	O	L	M	A	P	C	PA	Pe
Controle x DA	p = 0,029	p = 0,025	p = 0,030	p = 0,035	p = 0,004	ns	ns	ns
Controle x CIND	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
CIND x DA	p = 0,041	ns	ns	ns	p = 0,021	ns	ns	ns

O, orientação; L, linguagem; M, memória; A, atenção; P, praxia; C, cálculo; PA, pensamento abstrato; Pe, percepção; ns, não significativo.

nância do sexo feminino, entretanto, não houve correlação desta variável com os resultados dos testes cognitivos (ρ : $p = 0,22$ e $p = 0,49$ para o MEEM e o CAMCOG respectivamente) nem com os resultados da ¹H-ERM (exceção para a Cr e a Cho temporal com $\rho = -0,791$, $p = 0,034$ para ambos metabólitos). Quanto à idade, os pacientes com DA tiveram média significativamente maior quando comparada com

os outros dois grupos; diferenças estatisticamente significantes ocorreram entre os grupos Controle e DA, e CIND e DA. Apesar dessa diferença, só houve correlação entre 'idade' e as avaliações cognitivas para o grupo Controle: $\rho = 0,867$, $p = 0,001$ para o MEEM; e $\rho = 0,898$, $p = 0,006$ para o CAMCOG. Nenhuma diferença estatística foi vista na comparação entre os grupos para escolaridade.

Tabela 5. Análise de função discriminante.

	Controle versus DA				Controle versus CIND	
	Cr parietal e occipital		Cr parietal e Cho occipital		ml temporal	
	Controle	DA	Controle	DA	Controle	CIND
Controle	7 (100%)	0 (0%)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	1 (14,3%)
DA	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0 (0%)	6 (100%)	-	-
CIND	-	-	-	-	2 (28,6%)	5 (71,4%)

A comparação dos escores médios dos testes cognitivos (Tabela 2) mostrou diferenças com nível de significância estatística apenas entre Controle versus DA. Como esperado, os indivíduos com CIND tiveram escores médios intermediários no MEEM e CAMCOG.

Os valores médios dos metabólitos para cada uma das três regiões estudadas são apresentados em valor adimensional (Tabela 3). O NAA e o ml no grupo Controle foram maiores dos que nos outros dois grupos em todas as regiões. A Cho mostrou tendência a ser maiores no grupo Controle.

A Tabela 4 mostra a comparação entre os três grupos para os subitens do CAMCOG.

A análise de função discriminante utilizando os dados da ¹H-ERM foi realizada comparando Controle versus DA e Controle versus CIND (Tabela 5). Na primeira comparação, o NAA e o ml conseguiram identificar os pacientes com DA com precisão diagnóstica de 83,3% e 66,7% respectivamente. A análise individual dos outros metabólitos mostrou resultados semelhantes. Entretanto, quando combinados dois ou três metabólitos, o índice de acerto aumentou. As melhores combinações foram Cr parietal - Cho occipital e Cr parietal - Cr occipital. A primeira atingiu 100% de acerto na identificação de pacientes com DA e a segunda 100% de precisão na identificação dos sujeitos Controles (Tabela 5). Nas duas combinações, 92,3% da amostra total foram corretamente identificados.

DISCUSSÃO

O estadiamento neuropatológico da doença de Alzheimer mostra que o processo de degeneração começa nas áreas límbicas da região medial do lobo temporal (córtex entorrinal e formação hipocampal) progredindo para áreas associativas temporoparietais e frontais e, no final, envolvendo as áreas corticais primárias³³. As manifestações clínicas da demência dependem de que áreas estejam envolvidas e o comprometimento é sistêmico e bi-

lateral. Por essa razão voxels para a ¹H-ERM têm sido colocados ou na linha média ou em ambos lados dos hemisférios cerebrais. Nenhuma diferença direita-esquerda tem sido descrita. Considerando, entretanto, o estudo de Grön et al.³⁴ com ressonância magnética funcional demonstrando falha de ativação do hipocampo direito nos testes de avaliação de memória episódica em pacientes com DA em fase inicial, optou-se por colocar um voxel nessa área. As regiões parietal esquerda e occipital medial foram escolhidas seguindo outros estudos com espectroscopia.

O N-acetilaspártato mostrou-se sempre maior nos indivíduos normais quando comparados com portadores de DA. Aqueles com diagnóstico de CIND tiveram valores intermediários. Esses achados estão de acordo com o que está relatado para a DA³⁵⁻³⁷ e para sujeitos com déficits de memória sem demência^{19,20} sugerindo comprometimento cognitivo em evolução. O mio-inositol também foi maior no grupo de indivíduos controles quando comparados com DA e CIND, achado esse em desacordo com a literatura. Engelhardt et al.³⁸ encontraram valores do NAA reduzidos, do ml aumentados e da relação ml/NAA aumentados em pacientes com DA. A sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo para esses dados foram satisfatórios para diagnosticar DA. Na comparação entre os grupos, analisando a ¹H-ERM, Controle e DA mostraram diferenças estatísticas significantes para o ml parietal e uma tendência para o ml temporal. Também houve diferença estatística entre Controle e CIND para o ml temporal. Nenhuma diferença estatística foi verificada entre CIND e DA. Na região occipital, nenhuma diferença entre os três grupos foi observada.

As alterações da creatina na DA não estão ainda bem definidas na literatura. Enquanto é referida uma temporalidade dos achados na DA com mudança dos valores à medida que a doença avança¹⁷, outros referem uma influência da idade nas me-

didadas de Cr³⁹. Além disso, dependendo da região estudada, os valores aferidos para o metabólito podem mudar⁴⁰.

Quanto à colina, é descrito seu aumento na DA⁴¹. Estudos *in vitro* indicam que a perda de neurônios colinérgicos na DA, particularmente no hipocampo, prediz um aumento da colina livre solúvel e da glicerofosfolina³⁷. Em nossa amostra, apenas na região occipital a Cho foi maior nos sujeitos com DA quando comparados com Controles.

Entre Controle e CIND houve um grau maior de dificuldade para identificar corretamente os indivíduos dos dois grupos. Apenas o ml temporal conseguiu separar os indivíduos com uma taxa de acerto de 78,6% (Tabela 5). Essa dificuldade é corroborada pela análise neuropsicológica, pela qual diferenças estatísticas significativas não foram evidenciadas entre os dois grupos.

Para os subitens do CAMCOG, a comparação Controle versus DA mostrou diferenças em todos os domínios - exceto cálculo, pensamento abstrato e percepção; entre Controle e CIND não houve diferença significativa para nenhum item; e entre CIND e DA, orientação e praxia mostraram diferença estatística significativa entre os grupos. Como esperado, do ponto de vista cognitivo não houve dificuldade em separar os indivíduos com DA e os controles normais, mas os pacientes com CIND continuam a representar um desafio diagnóstico. Em nossa amostra é preciso ressaltar que a média de idade dos pacientes do grupo CIND era maior do que a do grupo Controle, enquanto a escolaridade era menor e, embora não tenha havido diferenças estatisticamente significativas para essas variáveis, ambas tendem a correlacionar-se com os dados cognitivos^{2,26}. Para a ¹H-ERM, embora as médias dos metabólitos sejam diferentes entre os grupos, poucas atingiram grau de significância estatística. Correlações entre dados da ¹H-ERM e dos testes de avaliação cognitiva ainda estão por ser estudadas.

Concluindo, pacientes com DA apresentam valores de NAA menores do que indivíduos normais ou com CIND. Esses, por sua vez, têm valores intermediários desse metabólito, sugerindo que pode estar ocorrendo um processo de deterioração cognitiva. O ml em nossa amostra não foi maior nos pacientes com DA. Nenhuma razão específica foi encontrada para justificar os valores do ml, mas considerando que a amostra avaliada era comunitária, questiona-se a influência de um possível viés dos resultados quando são selecionados indivíduos

de amostras de centros de pesquisas - casos com graus mais avançados de doença. Tanto a Cho quanto a Cr serviram para identificar pacientes e sujeitos controles e merecem mais estudos para definir seu papel. Um limitador do nosso estudo é o pequeno tamanho da amostra que pode ter influenciado os resultados das médias tanto da ¹H-ERM quanto dos testes cognitivos. A seleção de amostras maiores de casos da comunidade pode auxiliar a estabelecer um perfil representativo das diferenças entre os metabólitos de sujeitos com DA ou CIND e a relação destes metabólitos com os déficits cognitivos.

REFERÊNCIAS

1. Paykel ES, Brayne C, Huppert FA, et al. Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:325-332.
2. Moore CM, Frederick BB, Renshaw PF. Brain biochemistry using magnetic resonance spectroscopy: relevance to psychiatric illness in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12:107-117.
3. Small BJ, Mobly JL, Jonsson Laukka E, Jones S, Bäckman L. Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2003;107(Suppl 179):29-33.
4. Crook TH, Bartus RT, Ferris SH, Whithouse P, Cohen GD. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986;2:261-276.
5. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
6. Eby EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly: results from the Canadian study of health and aging. *Arch Neurol* 1995;52:612-619.
7. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793-1796.
8. Spinelli L, Lazeyras F, Will JP, et al. Les nouvelles techniques d'imagerie du cerveau. *Rev Med Suisse Romande* 2003;123:53-61.
9. Passe JT, Charles HC, Rajagopalan P, Krishnan KR. Nuclear magnetic resonance spectroscopy: a review of neuropsychiatric applications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:541-563.
10. Ross BD, Bluml S, Cowan R, Danielsen E, Farrow N, Tan J. *In vivo* MR spectroscopy of human dementia. *Neuroimaging Clin N Am* 1998;8:809-822.
11. Pérez-Gómez M, Junqué C, Mercader JM, Berenguer J. Aplicaciones de la espectroscopia por resonancia magnética en el estudio de la patología cerebral. *Rev Neurol* 2000;30:155-160.
12. Pettegrew JW, Panchalingam K, Moosy J, Martinez J, Rao G, Boller F. Correlation of phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and morphologic findings in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1988;45:1093-1096.
13. Bissuel Y, Mecher G, Mehier H, et al. Intérêt de la spectroscopie RMN dans l'exploration du métabolisme cérébral de sujets atteints de maladie d'Alzheimer. *L'Encéphale* 1993;19:29-35.
14. Shiino A, Matsuda M, Morikawa S, Inubushi T, Akiguchi I, Handa J. Proton magnetic resonance spectroscopy with dementia. *Surg Neurol* 1993;39:143-147.
15. Meyerhoff DJ, Mackay S, Constans JM, et al. Axonal injury and membrane alterations in Alzheimer's disease suggested by *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1994;36:40-47.
16. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, et al. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;195:65-72.
17. Parnetti L, Tarducci R, Presciutti O, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging. *Mech Ageing Dev* 1997;97:9-14.
18. Pettegrew JW, Klunk WE, Panchalingam K, McClure RJ, Stanley JA. Magnetic resonance spectroscopic changes in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1997;826:282-306.
19. Parnetti L, Lowenthal DT, Presciutti O, et al. ¹H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-

- associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:133-138.
20. Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, et al. Relationship among (1)H magnetic resonance spectroscopy, brain volumetry and genetic polymorphisms in humans with memory impairment. *Neurosci Lett* 2002;327:177-180.
 21. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Mini mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
 22. Fuld PA, Muramoto O, Blau AD, Westbrock LE, Katzman R. Cross-cultural and multi-ethnic dementia evaluation by mental status and memory testing. *Cortex* 1988;24:520-571.
 23. Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989;19:1015-1022.
 24. Lehfeld H, Reisberg B, Finkel S, et al. Informant-rated activities-of-daily-living (ADL): results of a study of 141 items in the USA, Germany, Russia and Greece from the International ADL scale development project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl 4):39-44.
 25. Bustamante SEZ, Bottino CMC, Lopes MA, et al. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos: resultados preliminares. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:601-606.
 26. B rucki SM, Nitrini R, Camarelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.
 27. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX a standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986;149:698-709.
 28. Bottino CMC, Almeida OP, Tamai S, Forlenza OV, Scalco MZ, Carvalho IAM. The Cambridge examination for mental disorders of the elderly. São Paulo: edição brasileira, 1999.
 29. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
 30. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4.Ed. Washington: APA, 1994.
 31. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793-1796.
 32. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
 33. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
 34. Grön G, Bittner D, Schmitz B, Wunderlich AP, Riepe MW. Subjective memory complaints: objective neural markers in patients with Alzheimer's disease and major depressive disorder. *Ann Neurol* 2002;51:491-498.
 35. Shuff N, Amend D, Ezekiel F, et al. Changes of hippocampal n-acetyl-aspartate and volume in Alzheimer's disease: a proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology*. 1997;49:1513-1521.
 36. Lazeyras F, Charles HC, Tupler LA, Erickson R, Boyko OB, Krishnan KRR. Metabolic brain mapping in Alzheimer's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatr Res Neuroimaging* 1998;82:95-106.
 37. Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001;56:592-598.
 38. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, Marinho VM, Rozenthal M, Oliveira AC Jr. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:865-870.
 39. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV, Lim KO. In vivo brain concentrations of n-acetyl compounds, creatine, and choline in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:185-192.
 40. Jessen F, Block W, Träber F, et al. Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of n-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. *Neurology* 2000;55:684-688.
 41. Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a H¹ MRS study. *Neurology* 2000;55:210-217.