

ANDREA SILVEIRA DE SOUZA

**Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e  
no comprometimento cognitivo**

Tese apresentada ao Departamento  
de Psiquiatria da Faculdade de  
Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Psiquiatria  
Orientador: Prof. Dr. Cássio Machado  
de Campos Bottino

São Paulo

2005

ANDREA SILVEIRA DE SOUZA

**Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e  
no comprometimento cognitivo**

Tese apresentada ao Departamento  
de Psiquiatria da Faculdade de  
Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Psiquiatria  
Orientador: Prof. Dr. Cássio Machado  
de Campos Bottino

São Paulo

2005

### FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Andrea Silveira de

**Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e no comprometimento cognitivo** / Andrea Silveira de Souza. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Psiquiatria.

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Cássio Machado de Campos Bottino.

Descritores: 1.DEMÊNCIA/diagnóstico 2.DOENÇA DE ALZHEIMER/diagnóstico  
3.DOENÇA DE ALZHEIMER/fisiopatologia 4.TRANSTORNOS  
COGNITIVOS/diagnóstico 5.ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA/métodos 6.ANÁLISE ESPECTRAL

USP/FM/SBD-342/05

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho ao meu marido, aos meus pais e ao meu irmão.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao querido Dr. Pedro Angelo Andreiuolo, por me permitir fazer parte do seu universo de conhecimento, humildade e carinho.

Ao meu grande amigo Jorge Moll Neto, pelo incentivo e por tornar o mundo neurológico cada vez mais interessante.

Ao Dr. Jorge Moll Filho, um grande empreendedor, que com sua garra e empenho constantes, conseguiu disponibilizar o que há de melhor em tecnologia no campo da imagem, possibilitando a realização deste trabalho.

Ao Dr. Ricardo de Oliveira Souza, pela sua colaboração e por permitir acesso aos seus pacientes, sem os quais esta tese não teria sido possível.

Ao Dr. Égas Daquer, ao Prof. Ronir Raggio Luiz e a Dra. Sílvia Maria Arcuri, pelos conhecimentos inestimáveis em estatística permitindo a análise dos dados deste trabalho.

À querida Eliza Sumie Sogabe Fukushima, por sua disponibilidade e colaboração.

Ao meu orientador Dr. Cássio Machado de Campos Bottino, pela sua acolhida calorosa, e conhecimentos inestimáveis.

Aos meus amigos, sempre presentes mesmo na minha ausência.

A minha mãe Sueli, grande exemplo de vida, fonte inesgotável de carinho e amor.

Ao meu pai Pedro Paulo, presença contínua em minha vida e em meu coração.

A minha queridíssima avó Alice, a pessoa mais doce do mundo.

Ao meu querido irmão Cláudio, exemplo de vida, grande e eterno amigo.

Ao meu marido, Renato, por todo o amor, paciência e incentivo. Uma das pessoas mais lindas que eu conheço.

E, principalmente, ao meu futuro filho(a), já tão amado e esperado, que com certeza já é e sempre será uma das melhores coisas em minha vida.

E a tudo e a todos aqueles que sempre nos dão forças para continuar...

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Doença de Alzheimer – visão panorâmica .....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1. A bioquímica cerebral revelada pela espectroscopia de prótons.....	5
2.2. Espectroscopia de prótons e a doença de Alzheimer - Achados da literatura ...	9
2.3. Espectroscopia de prótons na doença de Alzheimer e sua correlação com escalas neuropsicológicas – Achados da literatura.....	13
2.4. Histopatologia da doença de Alzheimer. ....	19
2.4.1. Placas senis (amilóides) .....	20
2.4.1.1. Progressão histopatológica das placas senis .....	22
2.4.2. Emaranhados neurofibrilares.....	23
2.4.2.1. Progressão histopatológica dos emaranhados neurofibrilares .....	23
2.5. Papel da neuroimagem estrutural .....	28
2.5.1. Estudo anatômico por tomografia computadorizada .....	28
2.5.2. Estudo anatômico por ressonância magnética, incluindo volumetria do hipocampo.....	29
2.6. Estudos funcionais do cérebro com PET e SPECT.....	30
2.6.1. SPECT (Single Photon Emission CT) .....	30
2.6.2. PET (Positron Emission Tomography).....	32
2.7. Razões para a escolha do posicionamento do voxel no córtex parietal/cíngulo posterior .....	34
3. OBJETIVO.....	38
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	39

4.1. Casuística.....	41
4.1.1. Pacientes com doença de Alzheimer provável e comprometimento cognitivo amnésico .....	41
4.1.1.1. Demência e doença de Alzheimer provável .....	41
4.1.1.2. Comprometimento cognitivo amnésico.....	42
4.1.2. Grupo controle.....	44
4.1.3. Local de pesquisa.....	45
4.1.4. Critérios de exclusão .....	45
4.1.5. População estudada.....	48
4.1.6. Considerações éticas .....	48
4.2. Métodos.....	49
4.2.1. Avaliação clínico-laboratorial .....	49
4.2.2. Critérios diagnósticos .....	49
4.2.2.1. Demência e doença de Alzheimer provável .....	49
4.2.2.2. Comprometimento cognitivo amnésico.....	50
4.2.2.3. Controles normais.....	50
4.2.3. Avaliação do estado cognitivo global e escalas neuropsiquiátricas.....	50
4.2.4. Protocolo do estudo de ressonância magnética estrutural e espectroscópica .....	54
4.2.5. Análise da curva espectroscópica.....	55
4.2.6. Análise estatística.....	56
5. RESULTADOS .....	59
5.1. Dados demográficos .....	59
5.2. Avaliação cognitiva e comportamental.....	62
5.2.1. Avaliação cognitiva e comportamental – Verificação do efeito potencial de interação .....	68
5.3. Achados na espectroscopia de prótons .....	71
5.3.1. Espectroscopia de prótons – Verificação do efeito potencial de interação .....	76
5.4. Correlação entre os resultados da <sup>1</sup> H-ERM e da avaliação cognitiva e comportamental.....	77
5.5. Análise da função discriminante.....	84
6. LIMITAÇÕES DO PRESENTE TRABALHO.....	88
7. DISCUSSÃO .....	90

7.1. Considerações finais.....	105
8. CONCLUSÕES.....	107
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	108
APÊNDICE	



## LISTA DE SIGLAS

ADL/IADL	Atividades da Vida Diária/Atividades Instrumentais da Vida Diária (Activities of Daily Living/ Instrumental Activities of Daily Living)
ADP-ATP	Adenosil Difosfato-Adenosil Trifosfato
APA	American Psychiatric Association
APOE-4	Apolipoproteína $\epsilon$ 4
APP	Proteína precursora amilóide
BRDS	Escala de Demência de Blessed-Roth (Blessed-Roth Dementia Scale)
BRDS PT	Escala de Demência de Blessed-Roth – Pontuação Total
BRDS AC	Escala de Demência de Blessed-Roth – Atividades Cotidianas
BRDS H	Escala de Demência de Blessed-Roth – Hábitos
BRDS PIM	Escala de Demência de Blessed-Roth – Personalidade, Interesses e Motivação
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCA	Comprometimento Cognitivo Amnésico
CDR	Escore Clínico da Demência (Clinical Dementia Rating)
CIND	Comprometimento cognitivo sem demência
Col	Compostos colina associados
Cr	Creatina
DA	Demência de Alzheimer
DSM	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders
ENF	Emaranhados neurofibrilares
<sup>1</sup> H-ERM	Espectroscopia de prótons por ressonância magnética
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MI	Mioinositol
MBV	Morfometria baseada no voxel

NAA	N-acetilaspartato
NEX	Número de excitações
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RM	Ressonância magnética
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
TC	Tomografia computadorizada

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\text{cm}^3$	centímetros cúbicos
ms	milissegundo
ppm	partes por milhão
T	Tesla
$\geq$	maior ou igual
$\leq$	menor ou igual
$>$	maior que
$<$	menor que
=	igual a
+	somado a
+ -	mais ou menos
&	e
vs.	versus

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Alois Alzheimer .....	2
Figura 2 – Curva metabólica da espectroscopia de prótons de um indivíduo normal.....	8
Figura 3 – Curva metabólica da espectroscopia de prótons de um indivíduo com doença de Alzheimer. ....	10
Figura 4 – Corte histológico do hipocampo normal. ....	26
Figura 5 – Ilustração de um corte no plano coronal do hipocampo ao nível do núcleo geniculado lateral. ....	27
Figura 6 – Imagens de ressonância magnética demonstrando o posicionamento do voxel da <sup>1</sup> H-ERM.....	56

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Boxplot – Idade em anos por grupo.....	61
Gráfico 2 – Boxplot – Anos de instrução por grupo.....	61
Gráfico 3 – Boxplot – MEEM.....	66
Gráfico 4 – Boxplot – CDR.....	66
Gráfico 5 – Boxplot – BRDS Pontuação Total .....	66
Gráfico 6 – Boxplot – BRDS Atividades Cotidianas .....	67
Gráfico 7 – Boxplot – BRDS Hábitos .....	67
Gráfico 8 – Boxplot – BRDS Personalidade, interesses e motivação .....	67
Gráfico 9 – Boxplot – HIS .....	68
Gráfico 10 – Boxplot – FAST .....	68
Gráfico 11 – Boxplot – NAA/Cr .....	74
Gráfico 12 – Boxplot – Col/Cr .....	75
Gráfico 13 – Boxplot – MI/Cr.....	75
Gráfico 14 – Boxplot – MI/NAA .....	75
Gráfico 15 – Correlação entre a escala MEEM e a razão NAA/Cr.....	80
Gráfico 16 – Correlação entre a escala MEEM e a razão MI/NAA.....	81
Gráfico 17 – Correlação entre a escala FAST e a razão NAA/Cr .....	81
Gráfico 18 – Correlação entre a escala FAST e a razão MI/NAA.....	82
Gráfico 19 – Correlação entre a escala BRDS PT e a razão NAA/Cr.....	82
Gráfico 20 – Correlação entre a escala BRDS PT e a razão MI/NAA.....	83
Gráfico 21 – Correlação entre a escala BRDS AC e a razão NAA/Cr.....	83
Gráfico 22 – Correlação entre a escala BRDS AC e a razão MI/NAA .....	84

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Principais resultados (em ordem temporal) dos trabalhos de <sup>1</sup> H-ERM dos grupos DA ou CCL em comparação ao grupo CN. ....	16
Tabela 2	– Relação de testes neuropsicológicos aplicados. ....	40
Tabela 3	– Critérios de exclusão nos grupos estudados.....	47
Tabela 4	– Idade média dos grupos CN, CCA e DA, antes e após a exclusão dos indivíduos com idade inferior a 60 anos no grupo CN.....	47
Tabela 5	– Análise de variância (ANOVA) com a avaliação da significância das diferenças entre as médias, com correção para comparações múltiplas pelo método de Scheffé, antes e após a exclusão dos indivíduos com idade inferior a 60 anos no grupo CN.....	48
Tabela 6	– Dados demográficos. ....	60
Tabela 7	– Avaliação cognitiva e comportamental.....	65
Tabela 8	– Avaliação cognitiva e comportamental. Análise de covariância (ANCOVA) com correção para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade como covariável. ....	70
Tabela 9	– Avaliação cognitiva e comportamental. Análise de covariância múltipla (MANCOVA) com correção para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade e o sexo como covariáveis. ....	71
Tabela 10	– Avaliação Espectroscópica. ....	74
Tabela 11	– Espectroscopia de prótons. Análise de covariância (ANCOVA) com correção para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade como covariável.....	77
Tabela 12	– Espectroscopia de prótons. Análise de covariância múltipla (MANCOVA) com correção para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade e o sexo como covariáveis.....	77
Tabela 13	– Correlação entre as razões metabólicas NAA/Cr e MI/NAA com as escalas MEEM, BRDS PT, BRDS AC	

	e FAST, considerando os indivíduos DA, CCA e CN como um grupo único. ....	79
Tabela 14	– Resultados por grupo da correlação entre as razões metabólicas NAA/Cr e MI/NAA com as escalas cognitivas MEEM, BRDS (pontuação total e atividades cotidianas) e FAST. ....	80
Tabela 15	– Análise da Função Discriminante: CN versus CCA .....	87
Tabela 16	– Análise da Função Discriminante: CN versus DA.....	87

## RESUMO

Souza AS. Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e no comprometimento cognitivo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

Este trabalho visa investigar as diferenças e as possíveis correlações entre os achados neuroquímicos da espectroscopia de prótons ( $^1\text{H-ERM}$ ) e a performance cognitiva nas escalas do MEEM, BRDS e FAST na doença de Alzheimer (DA) e no comprometimento cognitivo amnésico (CCA) comparando-os com indivíduos sem alterações cognitivas (grupo controle normal - CN). Foi analisada uma amostra de 25 indivíduos com DA ( $\text{CDR}\geq 1$ ), 10 com CCA ( $\text{CDR}=0.5$ ) e 33 controles normais ( $\text{CDR}=0$ ). O diagnóstico da DA foi baseado nos critérios do DSM-IV e NINCDS-ADRDA, e do CCA nos critérios adaptados de Petersen e cols. A  $^1\text{H-ERM}$  foi realizada em aparelho de 1.5T ( $\text{TE}=31\text{ms}$ ) com técnica de voxel único posicionado no córtex parietal-cíngulo posterior, com análise das razões metabólicas NAA/Cr, Col/Cr, MI/Cr e MI/NAA. Houve um intervalo máximo de 2 semanas entre a realização da  $^1\text{H-ERM}$  e da testagem cognitiva. A  $^1\text{H-ERM}$  diferenciou de forma significativa ( $p<0.002$ ) os grupos DA e CN ao utilizar as razões NAA/Cr e MI/NAA. As razões MI/Cr e Col/Cr não diferenciaram os grupos DA e CN. Nenhuma razão da  $^1\text{H-ERM}$  foi capaz de diferenciar os grupos CN e CCA, e CCA e DA. As escalas BRDS (pontuação total) e FAST conseguiram diferenciar de forma significativa os grupos CN vs. DA, CN vs. CCA, e CCA



vs. DA ( $p < 0.05$ ). As escalas MEEM e BRDS (atividades cotidianas) diferenciaram significativamente os grupos CN vs. DA, e CCA vs. DA ( $p < 0.001$ ). Houve correlação significativa da razão NAA/Cr com as escalas BRDS (pontuação total e atividades cotidianas) e FAST ( $p \leq 0.002$ ). A razão MI/NAA apresentou correlação significativa com as escalas MEEM, BRDS (pontuação total e atividades cotidianas) e FAST ( $p \leq 0.036$ ). Os melhores índices de correlação foram obtidos entre a razão NAA/Cr e as escalas BRDS PT ( $r = -0.532$ ) e com o FAST ( $r = -0.507$ ). Ao utilizar a análise da função discriminante, comparando os grupos CN e CCA, as escalas BRDS (pontuação total e atividades cotidianas) e FAST juntas atingiram 88.9% de sensibilidade, 90% de especificidade e 89.7% de acurácia diagnóstica global. Ao incluir as razões NAA/Cr e MI/NAA, não se observou modificação na sensibilidade, mas houve um incremento de 5 pontos percentuais na especificidade, e de 3.4% na acurácia. Ao comparar os grupos CN e DA, estas mesmas escalas neuropsiquiátricas apresentaram 100% de sensibilidade, 90% de especificidade, e 95.3% de acurácia. Ao adicionar as mesmas razões metabólicas da  $^1\text{H-ERM}$ , obteve-se um incremento de 5% na especificidade e de 2.4% na acurácia diagnóstica, que por sua vez passaram a atingir, respectivamente, 95% e 97.7%.

Estes resultados demonstram que a combinação da  $^1\text{H-ERM}$  do córtex parietal-cíngulo posterior com escalas neuropsiquiátricas simples aumentam significativamente a capacidade de detecção dos indivíduos com CCA e DA. Este achado, se confirmado, sinaliza que a  $^1\text{H-ERM}$  pode ter grande valor na identificação dos indivíduos com comprometimento cognitivo

amnóstico e com doença de Alzheimer inicial, quando as alterações cognitivas e de memória ainda são sutis, sendo um método que pode ser facilmente incorporado a rotina anatômica da ressonância magnética, com potencial para ter um impacto sócio-econômico significativo.

## SUMMARY

Souza AS. Proton spectroscopy in Alzheimer's dementia and amnesic mild cognitive impairment. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

This study aimed to investigate the differences and possible correlations between magnetic resonance proton spectroscopy ( $^1\text{H}$  MRS) findings and the cognitive performance with MMSE, BRDS and FAST scales in Alzheimer's disease (AD) and in amnesic mild cognitive impairment (MCI-A), in comparison to normal control individuals (NC). We studied 25 AD patients ( $\text{CDR} \geq 1$ ), 10 MCI-A ( $\text{CDR} = 0.5$ ) and 33 normal controls ( $\text{CDR} = 0$ ). AD diagnosis was based on DSM-IV and NINCDS-ADRDA criteria, and MCI-A was based on Petersen's modified criteria.  $^1\text{H}$  MRS was acquired in a 1.5T magnet ( $\text{TE} = 31\text{msec}$ ), with single voxel technique, including the posterior parietal-cingulate region, and analysed NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr and MI/NAA ratios.  $^1\text{H}$  MRS and cognitive testing were accomplished within a fortnight period. The NAA/Cr and MI/NAA ratios were significantly different ( $p < 0.005$ ) in AD patients compared to controls. The MI/Cr and Cho/Cr ratios failed to differentiate the AD and NC groups. None of the metabolic ratios obtained on  $^1\text{H}$  MRS study was able to distinguish the groups MCI-A from NC, or MCI-A from AD. The BRDS (TS – total score) and FAST scales significantly distinguished the NC vs. AD, NC vs. MCI-A, and MCI-A vs. AD groups ( $p < 0.05$ ). The MMSE and BRDS (EA – everyday activities) showed

significant differences between the NC vs. AD, and MCI-A vs. AD groups ( $p < 0.001$ ). Significant correlations were found between NAA/Cr ratio and BRDS (total score and everyday activities) and FAST scales ( $p \leq 0.002$ ). The MI/NAA ratio showed significant correlation ( $p \leq 0.036$ ) with the following scales: MMSE, BRDS (total score and everyday activities) and FAST. The best correlation scores were obtained with: NAA/Cr ratio versus BRDS TS scale ( $r = -0.532$ ), and NAA/Cr ratio versus FAST scale ( $r = -0.507$ ). Comparing the NC and MCI-A groups through the discriminant function analysis, the overall sensitivity, specificity and accuracy obtained with the neuropsychiatric tests (BRDS TS & EA, and FAST scales) were, respectively, 88.9%, 90% and 89.7%. When we added the metabolic ratios NAA/Cr and MI/NAA to these scales, sensitivity did not change, but specificity was increased by 5%, and global accuracy by 3.4%. These neuropsychiatric tests alone achieved 100% in sensitivity, 90% in specificity and 95.3% in the global accuracy, comparing the NC and AD groups. When we included the NAA/Cr and MI/NAA ratios, 5% were added to specificity, and 2.4% to accuracy, which finally achieved 95% and 97.7%, respectively.

These results demonstrate that  $^1\text{H}$  MRS of the posterior parietal-cingulate cortex in combination with simple neuropsychiatric evaluation scales can significantly increase the diagnostic accuracy of MCI-A and AD patients. This finding, if confirmed, indicates that  $^1\text{H}$  MRS can be useful in the detection of MCI-A and early AD individuals, when subtle cognitive and memory dysfunction are present, being a method that can be easily added up

to anatomic MR routine examination, with potential to have a significant social-economical impact.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Doença de Alzheimer – visão panorâmica

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva, inicialmente descrita em 1907 por Alois Alzheimer, caracterizada por declínio cognitivo inexorável com deterioração do quadro clínico ao longo de vários anos, desde do seu início até o falecimento do paciente (Jost e Grossberg 1995; Galasko 1995; Jack 2000).

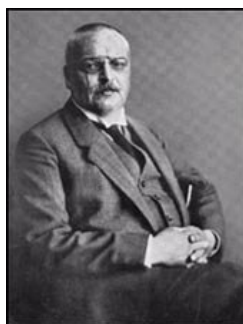
Constitui a causa mais comum de demência, representando cerca de dois terços de todos os casos demenciais, com comprometimento preferencial do sexo feminino em comparação à população masculina (Gao 1998). A incidência e a prevalência da doença de Alzheimer crescem de maneira estável após os 65 anos de idade (Gao 1998; Patwardhan 2004). Desta forma, 30% a 50% dos indivíduos na oitava e nona décadas de vida vão apresentar esta doença (Patwardhan 2004).

A média de sobrevivência varia de 6 a 8 anos a partir do diagnóstico. Os primeiros sintomas são insidiosos e precedem o diagnóstico em 2 a 3 anos (Jacobs 1995; Jost e Grossberg 1995; Linn 1995; Howieson 1997; Herlitz 1997; Fox 1998; Celsis 2000).

Os achados clínicos da doença de Alzheimer estabelecida já foram bem estudados, porém, relativamente pouco se conhece sobre

a fase sintomática inicial, e menos ainda sobre as manifestações pré-sintomáticas da doença, o que dificulta o seu diagnóstico precoce (Fox 1996 B; Fox 1998).

**Figura 1** – Alois Alzheimer



O acometimento da memória episódica costuma ser o sintoma mais precoce da doença de Alzheimer (Newman 1994; Soininen 1994; Hodges e Patterson 1995; Linn 1995; Almkvist 1996; Fox 1998; Celsis 2000). Com o tempo, as deficiências cognitivas se multiplicam e comprometem de modo progressivo as funções corticais superiores (Flicker 1991; Rossor 1993; Fox 1998).

O diagnóstico definitivo depende da confirmação histopatológica, geralmente indisponível em vida (Fox 1996 B), além de implicar em todos os riscos inerentes às abordagens invasivas. Os achados histopatológicos característicos consistem de placas senis (degeneração amilóide) e de emaranhados neurofibrilares (Arnold 1991; Braak e Braak 1991; Price 1991; Arriagada 1992; Mackenzie 1994; Fox 1996 A; Mackenzie 1996; Amend 1997; Celsis 2000), com

acometimento inicial e predominante do hipocampo (Fox 1996 A; Jack 2000).

É interessante observar que a doença de Alzheimer é uma desordem heterogênea, para a qual contribuem fatores genéticos e ambientais. Logo, é pouco provável que apenas um único teste diagnóstico in vivo seja desenvolvido (Soininen e Scheltens 1998).

O diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) durante a vida depende de critérios que às vezes deixam margem para dúvidas (Blacker 1994; Growdon 1999; Mirra 1991). Na prática, esta dificuldade é observada especialmente em pacientes com demência leve ou questionável, em um momento quando o diagnóstico etiológico preciso poderia permitir benefício máximo com o uso de drogas específicas (Cummings 1996).

Dentre as várias ferramentas que atualmente buscam identificar as alterações mais precoces sugestivas da doença de Alzheimer podemos citar as baterias neuropsicológicas e neuropsiquiátricas, os marcadores biológicos (proteína tau fosforilada – presente na massa neurofibrilar; peptídeo  $A\beta_{1-42}$  – presente na placa neurítica), os marcadores genéticos (alelo  $\epsilon 4$  da apolipoproteína E – APOE; gene da proteína precursora  $A\beta$  amilóide – APP; genes da presenilina 1 e 2), o estudo funcional com SPECT e PET, o estudo anatômico por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética (incluindo volumetria do hipocampo), e a bioquímica cerebral revelada na ressonância magnética com a espectroscopia (ERM).



Com o envelhecimento progressivo da sociedade, um número crescente de pacientes desenvolverá quadros demenciais (Kaye 1998) que deverão ser diferenciados do perfil cognitivo próprio da idade avançada (Soininen e Scheltens 1998).

O estabelecimento do diagnóstico pré-clínico da doença de Alzheimer, quando a maior parte da função cognitiva ainda está preservada, e de medidas objetivas da sua progressão, poderiam aumentar a eficiência do tratamento, desacelerando ou até mesmo interrompendo a sua evolução (Fox 1996 A; Fox 1996 B; Kelly 1997; Fox 1998; Fox e Rossor 1999; Celsis 2000; Jack 2000; Rivas-Vasquez 2004), com grande impacto sócio econômico.

Neste contexto, indivíduos com o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve (CCL) (Petersen 2001 A e B; Rivas-Vasquez 2004) ganharam grande importância clínica, já que estes pacientes apresentam uma taxa de conversão anual para DA de aproximadamente 12% em comparação à população idosa normal, que em contrapartida apresenta taxa de conversão de apenas 1-2%. No seguimento dos pacientes com diagnóstico de CCL, 50% dos indivíduos desenvolveram DA em 3-4 anos, e 80% evoluíram para DA em 6 anos (Rivas-Vasquez 2004).

Logo, torna-se imperioso o diagnóstico precoce e preciso desta patologia (Soininen e Scheltens 1998; Black 1999; Celsis 2000).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. A bioquímica cerebral revelada pela espectroscopia de prótons

A espectroscopia de prótons ( $^1\text{H-ERM}$ ) constitui uma nova metodologia que permite a verificação da composição bioquímica do tecido cerebral (Valenzuela 2001), de forma não invasiva, em pacientes vivos ou em espécimes coletados post-mortem (Urenjak 1993). Este método utiliza e analisa volumes (voxels) posicionados de acordo com a área de interesse.

A  $^1\text{H-ERM}$  é mais comumente utilizada no meio clínico devido à elevada abundância natural do  $^1\text{H}$  (100%) nas estruturas orgânicas, e por ser mais sensível às alterações da concentração dos metabólitos cerebrais no mesmo indivíduo, permitindo a utilização de voxels menores.

A figura 2 demonstra os principais metabólitos observados na  $^1\text{H-ERM}$  (Castillo 1996; Valenzuela 2001; Ross 1996 e 1997):

**N-acetilaspártato** (NAA; dispersão química ( $\delta$ ) de 2.02 e 2.6 ppm). Faz parte do grupo N-acetil, sendo o pico metabólito predominante da curva espectroscópica (Castillo 1998). O NAA está presente nos neurônios e em seus prolongamentos axonais e dendríticos, mas não é encontrado em células gliais (Miller 1991; Simmons 1991; Tsai e Coile 1995; Pfefferbaum 1999), apresentando maior concentração no córtex cerebral em comparação à substância

branca (Kwo-On-Yuen 1994; Schuff 1998). Kwo-On-Yuen e cols. (1994) demonstraram estabilidade da concentração do NAA em um estudo post-mortem analisando várias regiões de cérebros normais de indivíduos com idade variando de 38 a 75 anos. Alguns trabalhos sugerem que o NAA poderia refletir o processo de mielinização em adultos humanos (Bhakoo e Pearce 2000). O NAA também parece experimentar modificações reversíveis em situações como esclerose múltipla recorrente (De Stefano 1993; Bitsch 1999), na recuperação de lesões cerebrais traumáticas (De Stefano 1995) e em alguns pacientes com o complexo demencial da AIDS depois do tratamento farmacológico (Vion-Dury 1995; Castillo 1996; Ross 1996; Valenzuela 2001). Logo, este metabólito é considerado, por excelência, como marcador da densidade, funcionalidade e integridade neuronal (Miller 1991; Simmons 1991; Tsai e Coile 1995; Castillo 1996; Ross 1996; Valenzuela 2001; Petrella 2003), podendo refletir a viabilidade neuronal após diversos tipos de lesão.

**Compostos associados à colina** (Col;  $\delta = 3.2$  ppm). Na espectroscopia, seu pico corresponde aos níveis totais da colina móvel, que incluem a colina livre, a acetilcolina, a glicerofosforilcolina (bioproduto da cisão da fosfatidilcolina) e a fosfocolina (precursor da fosfatidilcolina). A colina é um precursor limitante da síntese da acetilcolina e é um precursor da fosfatidilcolina das membranas celulares. É considerado um marcador da quebra e reparação das

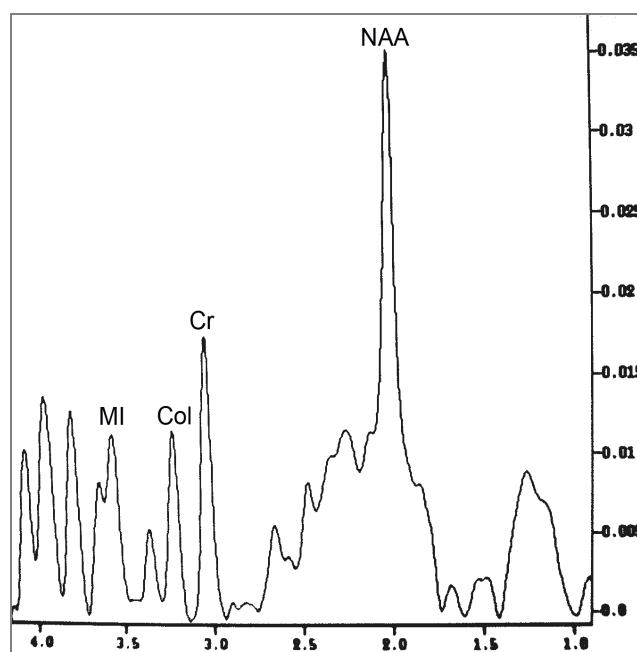
membranas celulares já que correlações significativas foram observadas nos níveis regionais da colina em tumores cerebrais (Miller 1996). A elevação dos seus níveis provavelmente reflete o aumento da síntese de membranas ou do número de células, como observado em tumores.

**Mio-inositol** (MI;  $\delta = 3.56$  ppm). Estima-se que 70% do pico do MI correspondam a MI livre, e que 15% ao MI fosfato. É quase exclusivamente observado nas células gliais, onde funciona como um importante osmólito; também é um precursor da mielina fosfatidilinositol e da onipresente cascata mensageira do fosfato de inositol. Pode servir como um agente desintoxicante no cérebro assim como no fígado (Ross 1991). A elevação dos seus níveis podem corresponder a gliose, disfunção de membranas, e/ou anormalidades do citoesqueleto (Petrella 2003). Porém, é importante salientar que algumas condições clínicas podem determinar elevação dos seus níveis, tais como o diabetes mellitus (Kreis 1992; Miller 1993; Shonk 1995; Valenzuela 2001), a insuficiência renal crônica e a intoxicação por monóxido de carbono (Shonk 1995; Valenzuela 2001); ou a sua redução, como observado na encefalopatia hepática (Miller 1993).

**Creatina + Fosfocreatina** (Cr;  $\delta = 3.03$  e  $3.9$  ppm). O equilíbrio da reação fosfocreatina-creatina reflete o metabolismo energético das células cerebrais, desempenhando o papel de reserva dos fosfatos de alta energia para o sistema ADP-ATP (Miller 1991). Espelha a saúde da utilização e armazenamento da energia sistêmica. É considerado

como metabólito de referência individual para quantificar outros metabólitos do parênquima cerebral, já que seus níveis permanecem estáveis em diversas situações patológicas, e ao longo de meses em um mesmo indivíduo (Moats 1995). Fatores conhecidos que afetam os níveis da Cr incluem a idade (Chang 1996) e doença da substância branca (Oppenheimer 1995).

**Figura 2** – Curva metabólica da espectroscopia de prótons de um indivíduo normal. A distribuição dos diferentes metabólitos é observada ao longo do eixo x (dispersão química, em partes por milhão - ppm), demonstrando os seguintes metabólitos: NAA (2.02 ppm), Cr (3.0 ppm), Col (3.2 ppm) e MI (3.56 ppm). A amplitude de cada pico metabólico é definida no eixo y (unidades arbitrárias de intensidade).



## 2.2. Espectroscopia de prótons e a doença de Alzheimer - Achados da literatura

A  $^1\text{H}$ -ERM tem demonstrado ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico de doenças neurológicas e neuropsiquiátricas (Rudkin e Arnold 1999), sendo uma técnica não-invasiva, que fornece informações químicas diretas sobre a concentração dos metabólitos que existem nas diferentes células, e em concentrações variáveis no tecido cerebral (Urenjak 1993).

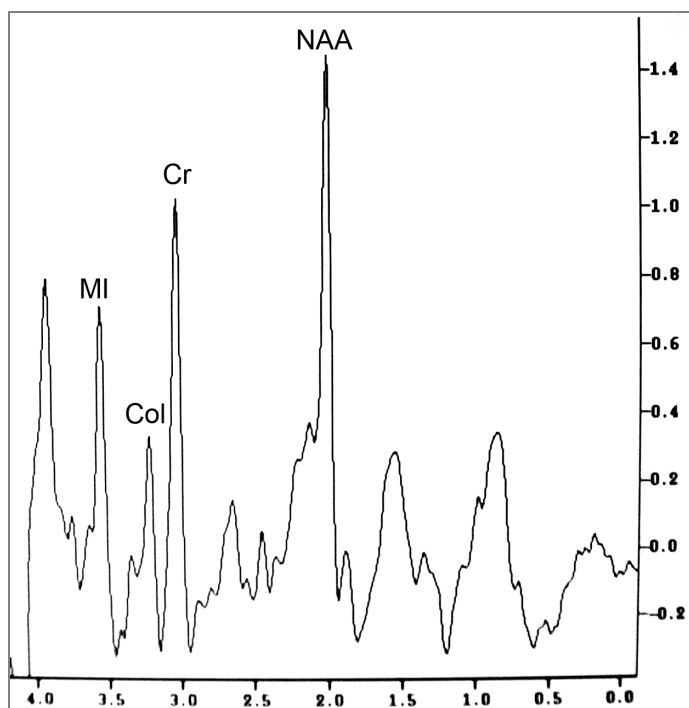
Os metabólitos mais importantes no diagnóstico das doenças neurológicas degenerativas primárias são: N-acetilaspartato (NAA), mioinositol (MI), compostos colina associados (Col), e creatina + fosfocreatina (Cr) (Castillo 1996; Ross 1996 e 1997; Valenzuela 2001).

Uma das mais importantes aplicações clínicas da  $^1\text{H}$ -ERM é a sua habilidade de quantificar a perda e/ou o dano neuronal reversível através do NAA, mesmo quando o ressonância magnética estrutural é normal (Shonk 1995; Ross 1997; Firbank 2002).

A redução dos níveis do NAA no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer é um achado consistente e estatisticamente significativo (Klunk 1992; Miller 1993; Kwo-On-Yuen 1994; Moats 1995; Mohankrishnan 1995; Shonk 1995; Klunk 1996; Parnetti 1996; Parnetti 1997; Doraiswamy 2000; Lazeyras 1998; Schuff 1998; Rai 1999; Jessen 2000; Kantarci 2000, 2002 e 2003; Huang 2001;

Antuono 2001; Firbank 2002), sendo que a depleção do NAA é mais pronunciada no córtex do que na substância branca (Kwo-On-Yuen 1994). Estudos que controlaram a quantidade de líquido ou o grau de atrofia no interior do voxel sugerem que a depleção do NAA, observada na doença de Alzheimer, independe do grau de atrofia (Schuff 1997; Schuff 1998; Valenzuela 2001).

**Figura 3** – Curva metabólica da espectroscopia de prótons de um indivíduo com doença de Alzheimer. Observa-se diminuição do nível do N-acetilaspártato (NAA) e elevação do nível do mioinositol (MI).



Muitos estudos também reportaram elevação anormal do MI (Miller 1993; Shonk 1995; Lazeyras 1998; Adalsteinsson 2000; Jessen 2000; Kantarci 2000, 2002 e 2003; Huang 2001; Antuono 2001; Valenzuela 2001; Firbank 2002), em torno de 15 a 20%, na substância cinzenta de pacientes com doença de Alzheimer (Miller 1993; Shonk 1995; Valenzuela 2001; Firbank 2002) (Figura 3). Pacientes com deficiência de memória associada à idade não demonstraram elevação significativa do MI na região têmporo-parietal (Parnetti 1996).

Alguns autores observaram que o aumento do mioinositol precedeu as alterações do NAA, que por sua vez se torna mais conspícuo à medida que outros deficits cognitivos são adicionados ao comprometimento anterógrado da memória, e ao início definitivo do quadro demencial (Kantarci 2000; Huang 2001). Já que o mioinositol predomina nas células gliais, estes achados têm sido interpretados como evidência de proliferação glial que precede a perda neuronal (melhor sinalizada pelas alterações no NAA, o que ocorre relativamente mais tarde na progressão da DA).

A especificidade clínica da diminuição do nível do NAA para a doença de Alzheimer é baixa. E o aumento do MI também não parece ser um achado específico da DA, tendo sido verificado inclusive na demência fronto-temporal (Ernst 1997). Porém, a associação das informações obtidas com o NAA e o MI aumentaram a acurácia do diagnóstico. A utilização da razão MI/NAA ou NAA/MI tem sido



importante na discriminação de possíveis casos da doença de Alzheimer em comparação a pacientes-controle pareados pela idade (Parnetti 1997; Rose 1999; Kantarci 2003), já tendo sido demonstrada correlação significativa entre a razão MI/NAA e a pontuação obtida no Mini-Exame do Estado Mental (Rose 1999).

Neste sentido, a  $^1\text{H}$ -ERM foi bem sucedida na diferenciação entre DA e a demência fronto-temporal (Ernst 1997), e com a demência vascular (Rai 1999), condições que podem se apresentar como importantes desafios diagnósticos nas suas fases iniciais. A  $^1\text{H}$ -ERM também tem sido cada vez mais empregada no diagnóstico diferencial das demências senil e pré-senil.

Já que as alterações patológicas cerebrais da DA refletem uma complexa combinação de perda sináptica, disfunção e perda neuronal, proliferação glial, deposição de emaranhados neurofibrilares e de placas amilóides (Hof 1992; Huesgen 1993; Gómez-Isla 1997; Mesulam 2000; Giannakopoulos 2003), a  $^1\text{H}$ -ERM parece ser adequada para detectar e rastrear estas alterações ao longo da evolução da doença, de forma não invasiva (Adalsteinsson 2000; Jessen 2001), além de poder aferir os efeitos clínicos significativos do tratamento.

Desta forma, a espectroscopia de prótons parece ter um papel útil no prognóstico da função mental e no delineamento da progressão da doença, estreitando o hiato entre os achados clínicos clássicos da demência, e os achados histopatológicos e neuroquímicos post-

morte nos pacientes com doença de Alzheimer (Blessed 1968; Perry 1978).

Apesar do lobo temporal medial (córtex entorrinal e formação hipocampal) ser a região mais precoce e gravemente comprometida na doença de Alzheimer, a utilidade clínica da  $^1\text{H}$ -ERM desta região tem sido limitada por inconveniências técnicas como: as reduzidas dimensões destas estruturas anatômicas, necessitando de voxels muito pequenos, o que prejudicaria a qualidade da relação sinal/ruído na aquisição espectroscópica (Shonk 1995); e campo magnético não-homogêneo causado pela interface com osso e/ou ar próximas ao hipocampo, produzindo picos espectrais alargados, e tornando a análise quantitativa difícil (Castillo 1996; Schuff 1997; Tien 1997; Hayman 1998; Jessen 2000; Kantarci 2000 e 2002).

### **2.3. Espectroscopia de prótons na doença de Alzheimer e sua correlação com escalas neuropsicológicas – Achados da literatura**

Em comparação às alterações dos metabólitos na doença de Alzheimer observadas através da  $^1\text{H}$ -ERM, o significado das alterações metabólicas cerebrais em relação à performance neuropsicológica foi pior caracterizada.

No estudo de Adalsteinsson (2000), os pacientes foram submetidos a uma escala de classificação de demência - Dementia Rating Scale (Mattis 1988), mas os autores não avaliaram a relação

entre os metabólitos cerebrais obtidos na  $^1\text{H}$ -ERM e os escores da escala aplicada com a progressão da demência ou com a taxa de deterioração cognitiva.

Schuff e cols. (1998) demonstraram correlação fraca, mas significativa ( $r=0.42$ ,  $p=0.03$ ) entre a pontuação no mini-exame do estado mental (MEEM) e o nível do NAA cortical póstero-mesial. O mioinositol não foi aferido neste estudo devido a utilização de tempo de eco longo no protocolo adotado, e o estadiamento da demência apenas se baseou na performance no MEEM, e não em escalas como o Escore Clínico da Demência (CDR – Clinical Dementia Rating) ou a escala de demência de Blessed-Roth (Blessed-Roth Dementia Scale – BRDS).

Kantarci e cols. (2000) estudaram 63 controles normais (CDR=0), 21 pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) (CDR=0.5) e 21 pacientes com DA (CDR $\geq$ 1) com uma bateria neuropsicológica que incluiu o MEEM, as escalas WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised full-scale IQ), e DRS (Dementia Rating Scale), e os subtestes de memória lógica e de reprodução visual do WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised). Houve uma significativa redução do NAA no córtex póstero-mesial do grupo DA, e um aumento do MI nos pacientes com CCL e DA em comparação aos controles. Os autores não abordaram adicionalmente as interessantes relações entre os metabólitos cerebrais e a performance neuropsicológica.

Pfefferbaum e cols. (1999) estudaram 16 pacientes com DA e 19 controles idosos pareados para idade, sexo e escolaridade, e escores de inteligência pré-morbidos. O NAA estava diminuído, e a Cr e a Col estavam aumentadas na substância cinzenta de pacientes com DA, mas apenas a Cr e a Col demonstraram correlação significativa com os escores do teste de reconhecimento de Warrington (Warrington Recognition Test). Embora o grupo com DA tenha tido pior desempenho do que os controles no teste de nomeação de Boston (Boston Naming Test), a performance nesta tarefa não se correlacionou aos achados da  $^1\text{H-ERM}$ .

Huang e cols. (2001) utilizaram as variações no MEEM para categorizar o comprometimento cognitivo de 21 pacientes com DA e 17 controles normais, pareados para a idade. Os escores do MEEM foram diretamente relacionados ao NAA no córtex parietal lateral e pósterio-mesial. Mais uma vez, nenhum indicador do estágio de demência foi utilizado.

No primeiro estudo de Jessen e cols. (2000) foi observada redução da razão NAA/Cr no lobo temporal medial de pacientes com DA, mas nenhuma correlação foi encontrada entre a redução do NAA/Cr e os escores cognitivos estimados pelo MEEM e a parte cognitiva do ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) em comparação com indivíduos normais. Entretanto, Jessen e cols. (2001) posteriormente seguiram 13 pacientes com DA, e demonstraram que a redução do NAA/Cr no lobo

temporal medial apresentava elevada correlação com a progressão individual da doença avaliada pelo MEEM e pelo ADAS-Cog.

Poucos dos estudos acima mencionados tentaram correlacionar a situação/condição funcional dos pacientes com DA com os achados da  $^1\text{H}$ -ERM.

Já que o diagnóstico de demência requer que o declínio cognitivo cause prejuízo nas atividades básicas e instrumentais da vida diária, que podem ser avaliadas por escalas como a “Activities of Daily Living/ Instrumental Activities of Daily Living” (ADL/IADL) (APA 1994 e 2000), seria importante conhecer se existe qualquer relação entre os índices do ADL/IADL e as alterações nos metabólitos cerebrais.

Na literatura, os principais resultados da espectroscopia de prótons na doença de Alzheimer são descritos na tabela 1.

**Tabela 1** – Principais resultados (em ordem temporal) dos trabalhos de  $^1\text{H}$ -ERM dos grupos DA ou CCL em comparação ao grupo CN.

Estudo / Ano	TE (ms)	Tipo	População	Posição do voxel	NAA	MI	Col
<b>Klunk 1992</b>	-	PM	12 DA; 5 CN	córtex frontal e temporal	↓	-	-
<b>Miller 1993</b>	30	IV	11 DA; 10 CN	substância branca parietal; substância cinzenta occipital	↓	↑	-

<b>Kwo-On-Yuen 1994</b>	-	PM	7 DA; 7 CN	córtex primário, córtex associativo temporal e frontal e região límbica (giro para- hipocampal)	↓	-	-
<b>Meyerhoff 1994</b>	30	IV	8 DA; 10 CN	substância cinzenta e subcortical; substância branca (anterior, média, posterior)	↓	-	↓
<b>Moats 1995</b>	30	IV	21 DA; 3 CN jovens	córtex posterior	↓	↑	-
<b>Shonk 1995</b>	30	IV	65 DA; 39 OD; 10 DFT; 98 SD; 32 CN	Occipital	↓	↑	SA
<b>Ernst 1997</b>	30	IV	12 DA; 11 CN; 14 DFT	córtex frontal e parieto-temporal	-	↑	-
<b>Parnetti 1997</b>	30	IV	13 DA; 7 CN	córtex temporal e substância branca frontal	↓	↑	-
<b>Schuff 1997</b>	135	IV	12 DA; 17 CN	Hipocampo	↓	-	-
<b>Lazeyras 1998</b>	20	IV	15 DA; 14 CN	substância cinzenta cortical e subcortical; substância branca	↓	↑	↑

<b>Schuff 1998</b>	135	IV	28 DA; 22 CN	substância cinzenta e subcortical; substância branca (anterior, média, posterior)	↓	-	-
<b>Pferfferbaum 1999</b>	144	IV	16 DA; 19 CN idosos; 15 CN jovens	Multivoxel	↓	-	↑
<b>Adalsteinsson 2000</b>	144	IV	12 DA; 14 CN	Multivoxel	↓	-	SA
<b>Jessen 2000</b>	272	IV	20 DA; 18 CN	occipital, parietal	↓	-	↓
<b>Kantarci 2000</b>	30 e 135	IV	21 DA; 21 CCL; 63 CN	temporal superior esquerdo; cíngulo posterior	↓	↑	↑
<b>Antuono 2001</b>	68	IV	18 DA; 12 CN	cíngulo posterior	↓	↑	-
<b>Engelhardt 2001</b>	50	IV	40 DA; 20 CN	Hipocampo	↓	↑	-
<b>Huang 2001</b>	30	IV	21 DA; 17 CN	occipital, parietal	↓	↑	↑
<b>Jessen 2001</b>	272	IV	13 DA	temporal medial; córtex primário	↓	-	-
<b>Chantal 2002</b>	50	IV	14 DA; 14 CN	temporal medial, córtex frontal e parieto temporal	↓	↑	↓
<b>Kantarci 2002</b>	30	IV	22 DA; 61 CN; 24 CCL	cíngulo posterior	↓	-	-

<b>Kantarci 2003</b>	30 e 135	IV	20 DA; 20 CCL; 41 CN	cíngulo posterior	↓	↑	↑
<b>Chao 2005</b>	135	IV	24 DA; 24 CN; 17 CIND	hipocampos, córtex frontal, córtex parietal	↓	-	-
<b>Engelhardt 2005</b>	30	IV	34 DA; 12 CN	hipocampo; cíngulo posterior	↓	SA	SA

TE – tempo de eco; IV – in vivo; PM – post-mortem; DA – doença de Alzheimer; CN – controle normal; CCL – comprometimento cognitivo leve; CIND – comprometimento cognitivo sem demência; DFT – demência fronto-temporal; DV – demência vascular; OD – outras demências; NAA – N-acetilaspártato; MI – mioinositol; Col – compostos colina associados.

↓ - redução; ↑ - elevação; SA – sem alterações

#### 2.4. Histopatologia da doença de Alzheimer.

A doença de Alzheimer é caracterizada pelo acúmulo progressivo de substâncias insolúveis no sistema nervoso central que habitualmente não são encontradas em pessoas normais. Estas substâncias determinam a lesão de grandes neurônios corticais que auxiliam na cognição, tendo início nos lobos temporais (figuras 4 e 5) (Hyman 1984; Hyman 1986; Esiri 1990; Braak e Braak 1991; Petrella 2003) e posteriormente comprometendo o neocórtex remanescente e as áreas corticais associativas (Hyman 1984; Esiri 1990; Braak e Braak 1991; Petrella 2003).

Acredita-se que o comprometimento neuronal seja decorrente do aparecimento das placas senis (amilóides) extracelulares e dos



emaranhados neurofibrilares (ENF) intracelulares, que parecem ter origem independente (Braak e Braak 1991; Petrella 2003). Estas substâncias não se distribuem randomicamente, apresentando um padrão característico de arranjo (Braak e Braak 1991).

Os emaranhados neurofibrilares demonstram correlação com a presença ou gravidade da demência, fato que não foi demonstrado com a distribuição e a densidade das placas amilóides (Morris 1991; Arriagada 1992; Braak e Braak 1991; Petrella 2003). Por outro lado, a placa amilóide (associada a axônios e dendritos distróficos, e a células gliais reativas) é que parece ser um achado mais específico da DA, e não os emaranhados neurofibrilares (Braak e Braak 1991; Petrella 2003).

No entanto, vários estudos *in vivo* e *in vitro* também demonstraram que a proteína  $\beta$  amilóide pode ser diretamente tóxica aos neurônios, levando a fosforilação da proteína tau, o principal componente dos emaranhados neurofibrilares (Petrella 2003).

#### **2.4.1. Placas senis (amilóides)**

O córtex cerebral, em especial o isocórtex, é o sítio de eleição para a deposição amilóide (Braak e Braak 1991).

Agregados extracelulares de proteína amilóide são encontrados no cérebro de todos os pacientes com DA, estando intimamente relacionados a axônios e dendritos distróficos, microglia ativada e astrócitos reativos. O seu principal componente é a proteína  $\beta$  amilóide, que é característica da DA, e resulta da quebra da proteína precursora amilóide (APP). Esta glicoproteína

é encontrada em grande quantidade na membrana celular de virtualmente todas as células, mas com concentração especialmente alta nas membranas dos neurônios, sendo secretada no espaço extracelular ao longo da vida. As enzimas responsáveis pela quebra normal ou anormal da APP são as secretases  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . A produção aumentada da proteína  $\beta$  amilóide leva a sua precipitação, agregação e deposição progressiva em forma de placas. Acredita-se que o crescimento destas placas incite as respostas inflamatória e oxidativa, levando progressivamente a perda da função neuronal e a lesão do complexo hipocampal e do córtex cerebral (Petrella 2003).

Evidências recentes sugerem que alterações genéticas da doença de Alzheimer familiar resultem na produção aumentada da proteína  $\beta$  amilóide. Mutações genéticas no gene da APP, levando a sua quebra anormal, estão localizadas no cromossomo 21, e estão presentes em pacientes com a forma familiar rara de início precoce da doença. Mutações dos genes da presenilina 1 e 2 (PS-1 e PS-2), nos cromossomos 1 e 14, respectivamente, estão associados ao início precoce da forma familiar da doença de Alzheimer. Estudos post-mortem em pacientes com trissomia do 21 (síndrome de Down) e naqueles que carregam genes de susceptibilidade para a DA têm demonstrado que o acúmulo da proteína  $\beta$  amilóide no córtex é um evento invariável na fisiopatologia da DA, às vezes ocorrendo décadas antes que os sintomas se tornem aparentes (Petrella 2003).

Dadas essas evidências, sugere-se que a DA possa representar não apenas uma única entidade, mas sim uma síndrome resultante de diferentes determinantes genéticos que apresentam um fenótipo comum com a

deposição amilóide e a degeneração neuronal em áreas específicas do cérebro (Petrella 2003).

#### **2.4.1.1. Progressão histopatológica das placas senis**

Foram descritos três estágios de evolução gradual da deposição das placas (Braak e Braak 1991; Petrella 2003):

**Estágio A** – reduzida densidade de depósitos amilóides encontrados inicialmente no isocórtex, particularmente as porções basais dos lobos frontal, temporal e occipital. A formação hipocampal permanece livre dos amilóides. Algumas camadas do presubiculum e do córtex entorrinal também são comprometidas.

**Estágio B** – Moderada densidade de depósitos amilóides presentes na maioria das áreas isocorticais associativas. Apenas as áreas sensoriais e motoras primárias permanecem livres de depósitos ou contém pequena quantidade de amilóide. A formação hipocampal é levemente comprometida.

**Estágio C** – Depósitos maciços são encontrados virtualmente em todas as áreas isocorticais, incluindo as áreas primárias altamente mielinizadas do neocórtex, cujo comprometimento caracteriza este estágio. A formação hipocampal apresenta poucos depósitos e demonstra o mesmo padrão do estágio B. Observa-se também o comprometimento gradual de várias estruturas subcorticais. O estriado pode ser acometido pela deposição amilóide. Deposição menos significativa é observada em quase todos os núcleos dos tálamos e hipotálamo, assim como nos núcleos rubro e subtalâmico. A substância nigra, pars compacta, permanece praticamente

livre dos depósitos amilóides. A camada molecular do córtex cerebelar pode exibir amilóides.

#### **2.4.2. Emaranhados neurofibrilares**

Consistem de feixes intraneuronais de filamentos pareados em forma de espiral compostos por uma proteína anormal associada ao microtúbulo, conhecida como proteína tau (Petrella 2003).

Virtualmente todos os cérebros de pacientes com DA contêm emaranhados neurofibrilares. Não existe evidência de defeitos na codificação genética para a proteína tau em pacientes com a forma familiar da DA. Vários estudos demonstraram níveis elevados da proteína tau no líquido de pacientes com DA em comparação aos níveis obtidos em controles pareados para a idade (Petrella 2003).

##### **2.4.2.1. Progressão histopatológica dos emaranhados neurofibrilares**

Foram descritos seis estágios que apresentam correlação com a evolução da demência (Braak e Braak 1991; Petrella 2003):

**Estágio I** – caracterizado pelo aparecimento de ENF em neurônios da região transentorrinal, uma complexa zona de transição localizada entre a região entorrinal e o isocórtex temporal contíguo;

**Estágio II** – há maior comprometimento da região transentorrinal, com progressão para a região entorrinal e à formação hipocampal (setor 1 do corno de Ammon – CA1);

Os estágios I e II são caracterizados pelo comprometimento preferencial da região transentorrinal, com discreto acometimento do hipocampo, e ausência virtual de alterações isocorticais, sendo considerados como os “estágios transentorrinais”, pré-sintomáticos.

**Estágio III** – observa-se comprometimento característico das regiões entorrinal e transentorrinal. A formação hipocampal demonstra apenas moderado comprometimento da região CA1. As áreas CA2 a CA4 do corno de Ammon geralmente permanecem livres destas alterações. As células piramidais do subiculum começam a apresentar ENF. O isocórtex permanece praticamente livre de alterações ou pode ser apenas afetado discretamente.

**Estágio IV** – nota-se comprometimento significativo das regiões entorrinal e transentorrinal. A formação hipocampal já contém numerosos ENF nas região CA1. O subiculum é discretamente afetado. O isocórtex é discretamente comprometido, mas as áreas sensitiva e motora primárias não demonstram alterações. O complexo córtico-medial da amígdala é bastante afetado. Também se observa comprometimento de vários núcleos subcorticais com extensas projeções para o córtex, entre eles o sistema colinérgico do prosencéfalo basal, incluindo o núcleo basal de Meynert.

O principal achado dos estágios III e IV é o acometimento significativo das regiões entorrinal e transentorrinal, com leve a moderado comprometimento da formação hipocampal, levando a interrupção da alça límbica que é responsável pela transferência bidirecional de informações entre o neocórtex e a formação hipocampal, sendo considerados os

“estágios límbicos”. Pacientes nestes estágios podem apresentar sintomas de comprometimento cognitivo leve ou DA prodrômica, embora os sintomas possam ser mascarados pela grande capacidade de reserva cognitiva em alguns pacientes.

**Estágio V** – o achado principal deste estágio é o significativo comprometimento do isocórtex, envolvendo áreas associativas e primárias (sensorial e motora). Nos casos onde o isocórtex é apenas discretamente comprometido, as alterações estão confinadas à região retro-esplênica, às porções basais mediais e inferiores dos lobos temporais e occipitais, sendo posteriormente observado o acometimento das porções ântero-basal da ínsula e do córtex órbita-frontal. Neste estágio também são observadas alterações significativas nas regiões entorrinal e transentorrinal, e comprometimento de virtualmente todos os componentes da formação hipocampal.

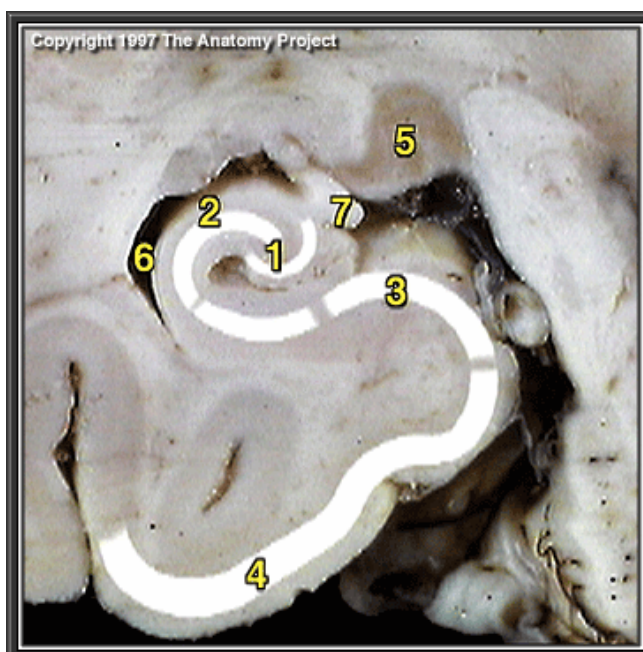
**Estágio VI** – Todas as áreas isocorticais associativas estão marcadamente acometidas, com significativo comprometimento da área sensitiva primária. As áreas motoras permanecem relativamente poupadas. Observa-se também comprometimento do sistema extrapiramidal.

O principal achado dos estágios V e VI é o assolador comprometimento do isocórtex, incluindo todas as alterações descritas nas fases anteriores. Os estágios V e VI são denotados como os “estágios isocorticais”, e geralmente são caracterizadas por demência grave.

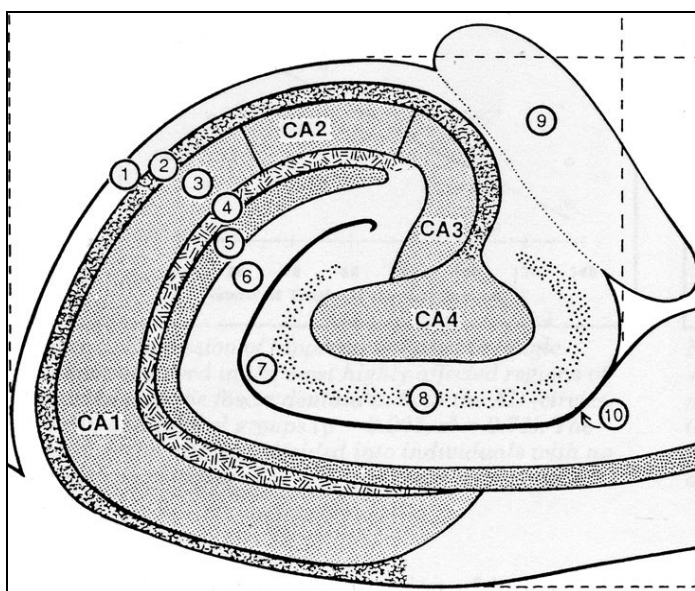
É interessante notar que significativas alterações neurofibrilares se correlacionam, de forma consistente, com grandes densidades de depósitos

amilóides. Por outro lado, depósitos amilóides significativos nem sempre são acompanhados por comprometimento neurofibrilar (Braak e Braak 1991).

**Figura 4** – Corte histológico do hipocampo normal. Giro denteado (1) e corno de Ammon (2). O seu córtex de três camadas é seguido inferiormente pelo subiculum (3) que tem quatro, cinco e depois seis camadas quando ele se une ao giro para-hipocampal (4). Demais estruturas anatômicas demonstradas: corpo geniculado lateral (5); corno inferior do ventrículo lateral (6); fímbria do fórnix (7). Permissão de uso desta imagem concedida por Thomas R. Gest, Diretor e Professor Associado da Divisão de Ciências Anatômicas, da Escola de Medicina da Universidade de Michigan.



**Figura 5** – Ilustração de um corte no plano coronal do hipocampo ao nível do núcleo geniculado lateral. Corno de Ammon designado como as áreas CA 1 a CA 4. Os subcampos histológicos observados são: (1) alveus; (2) stratum oriens; (3) stratum pyramidale; (4) stratum radiatum; (5) stratum lacunosum; (6) stratum moleculare; (7) camada celular molecular da fásia dentata; (8) camada celular granular da fásia dentata; (9) fímbria; (10) fissura hipocampal. Permissão de uso desta imagem concedida pelo Duke Center for In Vivo Microscopy and NCRR/NCI National Resource.





## **2.5. Papel da neuroimagem estrutural**

O estudo de imagem pela tomografia computadorizada (TC) ou pela ressonância magnética (RM) convencional é rotineiramente utilizado na investigação de pacientes com demência. Porém, devido a baixa sensibilidade e especificidade destes métodos no diagnóstico da doença de Alzheimer, eles são primariamente utilizados como métodos complementares que verificam o grau de atrofia, e permitem excluir outras causas de demência como a hidrocefalia de pressão normal, a demência vascular ou processos expansivos intracranianos. Atualmente, não existem motivos para se dar preferência a TC em relação a RM na avaliação de pacientes com demência, à exceção daqueles casos onde a RM é contraindicada ou não está disponível. O estudo estrutural por neuroimagem com TC ou RM é recomendado na avaliação de rotina dos pacientes com distúrbios de memória, a fim de excluir as causas tratáveis (Petrella 2003).

### **2.5.1. Estudo anatômico por tomografia computadorizada**

Este método não se mostrou ideal para a avaliação do lobo temporal devido aos artefatos de origem óssea observados nesta região (Kido 1989; George 1990; Davis 1992; De Leon 1993). Além do mais, alterações secundárias ao envelhecimento, bem definidas na ressonância magnética, são sutis ou pouco evidentes na tomografia computadorizada (Davis 1992; George 1997).

### **2.5.2. Estudo anatômico por ressonância magnética, incluindo volumetria do hipocampo**

A RM permite a obtenção de imagens multiplanares, com grande resolução anatômica das estruturas encefálicas, não sofrendo influência dos artefatos observados em estudos com TC gerados pelas estruturas ósseas presentes na fossa temporal (Davis 1992).

Na doença de Alzheimer, tanto as imagens estruturais (Petrella 2003) quanto o estudo volumétrico (Fox 1996 A; Fox 1996 B; Laakso 1996; Tanabe 1997; Soininen e Scheltens 1998; Fox e Rossor 1999; Celsis 2000; Jack 2000; Baron 2001; Bottino 2002; Garrido 2002; Marchetti 2002; Busatto 2003; Karas 2004; Chételat 2005; Hirata 2005) obtidos na RM freqüentemente demonstram atrofia do lobo temporal medial, particularmente da amígdala, do hipocampo e do giro para-hipocampal, que podem ser observados precocemente no curso da doença (Laakso 1996; Baron 2001; Bottino 2002; Busatto 2003; Chételat 2005, Hirata 2005). Alguns destes estudos também demonstram redução volumétrica da substância cinzenta do cíngulo posterior e do pré-cuneos em pacientes com DA inicial ou leve (Baron 2001; Chételat 2005, Hirata 2005). Outros achados observados na DA incluem a redução do tecido cerebral global e da substância cinzenta cortical, com aumento do volume líquido ventricular e alargamento dos sulcos (Tanabe 1997).

O hipocampo mantém íntima relação com a função da memória (Squire 1986; Fox 1996 A), sendo uma das estruturas mais

precocemente acometidas na doença de Alzheimer. O hipocampo dominante (o esquerdo, na maioria da população) é responsável pela memória e pelo aprendizado verbal, enquanto que o hipocampo contralateral estaria relacionado à memória não-verbal (Hayman 1998).

A gravidade do prejuízo da memória se correlaciona com a extensão da atrofia do hipocampo (Kesslak 1991; Deweer 1995; Laakso 1995; Fox 1996 A), achado invariável nos casos mais graves da doença de Alzheimer (Fox 1996 A). Todavia, a atrofia do hipocampo não é específica para a doença de Alzheimer, podendo ser encontrada na demência vascular e na doença de Parkinson com ou sem demência associada (Laakso 1996).

## **2.6. Estudos funcionais do cérebro com PET e SPECT**

### **2.6.1. SPECT (Single Photon Emission CT)**

Este método é baseado na captação cerebral de um radionuclídeo solúvel em lipídeos marcados com tecnésio 99m, sendo amplamente utilizado na avaliação da perfusão cerebral com a gama câmera. Embora esta técnica não forneça valores absolutos do fluxo sanguíneo cerebral, ela pode revelar valores relativos ou semi-quantitativos permitindo a comparação de estudos no mesmo indivíduo ou entre pacientes quando se utiliza a atividade cerebelar para normalização (Petrella 2003).

Vários estudos foram realizados em pacientes com diferentes formas de demências, incluindo DA, demência fronto-temporal e demência vascular, sendo demonstrados padrões de captação diferenciados, tornando este método uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial (Petrella 2003).

Pacientes com DA tipicamente demonstram redução da atividade em regiões têmporo-parietais em comparação a indivíduos controle (Buchpiguel 1996; Nitrini 2000; Garrido 2002; Petrella 2003), já tendo sido inclusive evidenciada hipoatividade no pré-cuneos e giro do cíngulo posterior (Garrido 2002). Vários estudos demonstram que a magnitude da alteração perfusional se correlaciona com a gravidade do comprometimento cognitivo (Petrella 2003), e com o grau de atrofia hipocampal e do córtex do cíngulo posterior esquerdo nos pacientes com DA (Garrido 2002).

Johnson e cols. (1998) também demonstraram diminuição regional da captação no lobo temporal medial e no cíngulo posterior mais proeminente em pacientes com declínio cognitivo leve que subsequentemente converteram em DA no seguimento de 1 a 2 anos. Estes autores também evidenciaram diminuição da perfusão no complexo hipocampal em pacientes assintomáticos com mutação do gen PS-1 quando comparado com indivíduos controle e, no cíngulo anterior e posterior, lobo parietal posterior e regiões anteriores dos lobos frontais. Johnson e cols. (1998) sugerem que a rede neural relacionada a memória é afetada seletivamente nas fases mais precoces da doença de Alzheimer.

### 2.6.2. PET (Positron Emission Tomography)

O PET tem sido utilizado para estudar a captação cerebral da fluordeoxiglicose (FDG) marcada com  $^{18}\text{F}$  e o fluxo sanguíneo em pacientes com demência. O PET pode ser realizado em repouso ou durante a performance de vários testes cognitivos (Petrella 2003).

Estudos com PET conseguiram diferenciar com sucesso a doença de Alzheimer de outras formas de demência baseando-se no padrão de captação do FDG. Déficits no metabolismo têmporo-parietal são tipicamente observados em pacientes com DA, mas não em pacientes com outros tipos de demência ou em indivíduos controles pareados para idade (Minoshima 1997; Petrella 2003; Patwardhan 2004). Na doença de Alzheimer não é incomum encontrar assimetria do deficit metabólico. Tipicamente são poupados os gânglios da base, os tálamos, o cerebelo e o córtex sensitivo-motor primário. A magnitude destes déficits se correlaciona bem com o grau do comprometimento cognitivo (Petrella 2003).

O alelo da apolipoproteína  $\epsilon 4$  (APOE-4) é um reconhecido fator de risco para a DA de início tardio. Em 2000, Small e cols. avaliaram pacientes sem queixas cognitivas e com performance normal em testes de memória, portadores do alelo da APOE-4, e demonstraram significativa redução da atividade metabólica nas regiões parietal, temporal e do cíngulo posterior em comparação a indivíduos que não apresentavam este alelo.

Também já foi demonstrada diminuição da atividade cerebral em pacientes com DA em um estudo de PET que avaliava o metabolismo da glicose e do fluxo sanguíneo durante a execução de tarefas de memória, em

comparação às respostas nas regiões correspondentes em indivíduos controle. Outros estudos observaram áreas adicionais de aumento da atividade em regiões diferentes daquelas observadas nos indivíduos controle durante a realização de tarefas de memória, podendo indicar recrutamento compensatório em áreas adicionais e realocação funcional das fontes cerebrais (Petrella 2003).

Mais recentemente, um novo radiotraçador conhecido por 2-(1-{6-[(2-[<sup>18</sup>F]fluoretil)(metil)amino]-2naftil}etilideno)malononitril, ou [<sup>18</sup>F]FDDNP foi desenvolvido. Este traçador tem como alvos a placa senil β amilóide e os emaranhados neurofibrilares na DA. Um estudo inicial com uma mulher de 82 anos de idade com DA histopatologicamente comprovada demonstrou maior duração na retenção do traçador no hipocampo, que correspondia às áreas de deposição de placas e emaranhados evidenciadas no estudo histopatológico post-mortem. Em um estudo subsequente com o mesmo traçador, nove pacientes com DA e sete indivíduos controle demonstraram maior acúmulo e menor eliminação do traçador nas áreas do cérebro mais afetadas pela deposição de placas e emaranhados. O tempo de retenção do traçador nas regiões cerebrais conhecidas por serem acometidas na DA se correlacionou com pior performance nos testes de memória e foi significativamente maior em pacientes com DA do que nos controles normais (Petrella 2003).

## 2.7. Razões para a escolha do posicionamento do voxel no córtex parietal/cíngulo posterior

As alterações anatômicas, metabólicas e histopatológicas mais precoces e significativas da DA comprometem o lobo temporal ântero-medial, especialmente o córtex entorrinal e a formação hipocampal (Hyman 1984; Hyman 1986; Arriagada 1992; Gómez-Isla 1996; Baron 2001; Garrido 2002; Busatto 2003; Giannakopoulos 2003; Chételat 2005, Hirata 2005).

Infelizmente, a obtenção e a reprodução de curvas espectroscópicas de boa qualidade nesta região são bastante prejudicadas devido ao pequeno volume das estruturas anatômicas temporais acometidas pela DA, pela falta de homogeneidade do campo magnético regional e pelos artefatos de susceptibilidade magnética gerados pela proximidade com estruturas ósseas e cavidades sinusais preenchidas por ar (Shonk 1995; Castillo 1996; Schuff 1997; Tien 1997; Hayman 1998; Jessen 2000; Kantarci 2000 e 2002).

O córtex entorrinal (CE) tem um papel importante na conexão entre a formação hipocampal e o neocórtex. A camada II do CE dá origem à via perforante, a maior fonte de entrada de informações excitatórias para o hipocampo, e à camada IV que recebe a projeção eferente hipocampal mais importante (Hyman 1986; Gómez-Isla 1996; Minoshima 1997; Lavenex 2000; Meguro 2001). A camada II do CE projeta-se para o giro denteado do hipocampo, tendo um papel crítico no processamento da memória (Rivas-Vasquez 2004). Os emaranhados neurofibrilares inicialmente acometem de

forma mais grave o lobo temporal medial, em especial o CE (neurônios das camadas II, III e IV), e o campo CA1/subiculum da formação hipocampal (Figuras 4 e 5). Acredita-se que a presença de ENF quebre o fluxo de informações ao longo dos axônios que conectam o córtex associativo e as áreas corticais límbicas no lobo temporal medial (Hyman 1984; Pearson 1985; Arriagada 1992; Gómez-Isla 1997).

Conforme já abordado anteriormente, alguns estudos já demonstraram, através da morfometria baseada no voxel (MVB), que é possível detectar redução volumétrica da substância cinzenta não apenas nas estruturas temporais mediais, mas também do cíngulo posterior e do pré-cúneos em indivíduos com DA leve ou inicial (Baron 2001; Chételat 2005; Hirata 2005).

Estudos funcionais de imagem com o SPECT e o PET demonstraram, respectivamente, hipoperfusão e hipometabolismo em regiões têmporo-parietais em pacientes com DA em comparação a controles, mesmo nos casos de comprometimento cognitivo leve ou precoce (Reiman 1996; Minoshima 1997; Johnson 1998; Small 2000; Meguro 2001; Garrido 2002; Chételat 2003; Petrella 2003; Bonte 2004; Silverman 2004). Alguns destes estudos também demonstraram comprometimento do córtex do cíngulo posterior (Reiman 1996; Minoshima 1997; Johnson 1998; Small 2000; Garrido 2002; Bonte 2004). Os estudos de Reiman (1996) e Small (2000) basearam-se em populações específicas com risco genético aumentado para a DA. Reiman demonstrou redução do metabolismo no córtex do cíngulo posterior em 10 pacientes sem queixas de memória,



homozigóticos para a APOE-4. Small também demonstrou hipometabolismo com o PET no cíngulo posterior de pacientes sem comprometimento da memória, portadores de uma única cópia do alelo APOE-4, nas regiões parietal inferior, temporal, e no cíngulo posterior. O estudo com PET de Minoshima (1997) revelou redução do metabolismo no cíngulo posterior de pacientes com doença de Alzheimer bastante precoce. Entretanto, convém chamar a atenção para o fato de que este resultado foi presumido através de regressão linear baseada em pacientes com pontuações de 0 a 23 no MEEM, com posterior extrapolação para pontuações de 30 no MEEM, não tendo sido efetivamente obtidas em pacientes com DA “bastante precoce”.

Meguro e cols. (2001) sugeriram que o hipometabolismo do PET no córtex associativo posterior poderia ser em parte resultante dos efeitos de desconexão por lesão neuronal em áreas remotas como o hipocampo. Alterações neuronais funcionais mas não estruturais no cíngulo posterior e no córtex associativo poderiam explicar o hipometabolismo nas regiões posteriores detectados em fases bastante precoces da doença (Minoshima 1997; Meguro 2001). Um achado interessante que reforça esta hipótese é demonstrada no estudo patológico de Hof e cols. (1992). Neste estudo foram reportadas altas concentrações de ENF na formação hipocampal, no subiculum e na camada II do córtex entorrinal, mas os ENF não estavam presentes no córtex do cíngulo posterior em pacientes com DA bastante precoce.

Diversos estudos também demonstraram que a magnitude destes déficits funcionais apresentavam correlação com o grau e a gravidade do comprometimento cognitivo (Minoshima 1997; Petrella 2003).

Considerando todas as informações acima abordadas, como a dificuldade técnica da realização da  $^1\text{H-ERM}$  no lobo temporal ântero-medial, o fato do cíngulo posterior fazer parte do sistema límbico (apesar de ser acometido posteriormente ao hipocampo na progressão histopatológica da doença de Alzheimer), os achados de redução volumétrica da substância cinzenta no cíngulo posterior e no pré-cúneos em estudos com MBV, e dos achados funcionais em PET e SPECT acima discutidos, nós optamos, no presente estudo, por realizar a  $^1\text{H-ERM}$  com voxel posicionado no córtex parietal/cíngulo posterior, onde a reprodução das curvas espectroscópicas é mais simples, com obtenção de picos metabólicos bem definidos e linhas de base mais estáveis (Castillo1996; Kantarci 2000 e 2002).

### 3. OBJETIVO

Este trabalho foi planejado para testar a hipótese de que os escores de testagem cognitiva global e os índices do ADL/IADL são, pelo menos em parte, independentemente relacionados às alterações químicas do tecido cerebral, estimados através da  $^1\text{H-ERM}$ , em pacientes com DA questionável ou leve. Se confirmada, esta hipótese estará de acordo com as crescentes evidências que demonstram o impacto de distintos prejuízos cognitivos ou de sintomas não cognitivos no funcionamento diário de pacientes com DA (Cummings 1994).

#### 4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Os indivíduos que participaram deste estudo foram recrutados a partir de pacientes ambulatoriais que regularmente frequentavam os serviços federais públicos de neurologia e de neuropsiquiatria do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e do Instituto Philippe Pinel, respectivamente. Os controles foram recrutados como voluntários não remunerados a partir dos funcionários de ambas as instituições, assim como de parentes dos profissionais de saúde e de conhecidos dos pacientes.

A avaliação inicial dos pacientes (história clínica, exame físico, aplicação dos diagnósticos categóricos) foi realizada por um neuropsiquiatra (Ricardo de Oliveira Souza). Em seguida, as escalas dimensionais e os testes neuropsicológicos foram aplicados na mesma semana por dois profissionais do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, e do Instituto Philippe Pinel (Rogério Paysano Marrocos – psiquiatra; Fátima Azevedo Ignácio – psicóloga cognitivo-comportamental). A relação dos testes neuropsicológicos aplicados está listada na tabela 2. Os resultados pertinentes à testagem neuropsicológica não estão sendo mencionados neste estudo pois não constituíram o objetivo inicial do presente trabalho.

As ressonâncias magnéticas estrutural e espectroscópica foram realizadas e interpretadas por dois neurorradiologistas (Andrea Silveira de Souza e Jorge Moll) que desconheciam o diagnóstico dos pacientes no momento da análise das mesmas.

**Tabela 2 –** Relação de testes neuropsicológicos aplicados.

<b>Teste neuropsicológico</b>	<b>Domínio cognitivo avaliado</b>	<b>Referência bibliográfica</b>
Reconhecimento Facial (Facial Recognition Test)	percepção visual de objetos complexos (faces humanas desconhecidas)	Benton e cols., 1994.
Julgamento de orientação de linhas (Judgement of Line Orientation)	percepção visuoespacial complexa	Benton e cols., 1994.
Construção de maquetes em 3D (Three-D Block Construction)	praxis de construção	Benton e cols., 1994.
Teste de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test)	flexibilidade executiva	Heaton e cols., 1993
Torre de Londres (Tower of London)	planejamento cognitivo	Shallice, 1982
Rastreamento de apraxia (Florida Apraxia Screening Test)	praxis ideacional e ideomotora	Ochipa e cols., 1989
Teste das fichas (Token Test)	compreensão da linguagem falada	De Renzi & Faglioni, 1978
Evocação Livre e Auxiliada (Enhanced Cued Recall Test)	aquisição e evocação de traços de memória	Grober e cols., 1988
Retenção Visual (Benton Visual Retention Test)	memória operacional visual	Benton , 1974
Substituição de algarismos por símbolos (Digit Symbol Test)	desempenho psicomotor	Wechsler, 1981
Fluência verbal (categorias) (Verbal Fluency)	geração de ações comportamentais	Benton, 1968

## **4.1. Casuística**

### **4.1.1. Pacientes com doença de Alzheimer provável e comprometimento cognitivo amnésico**

Trinta e três pacientes com DA provável e dez pacientes com comprometimento cognitivo amnésico (CCA) apresentando queixa de esquecimento ou alteração comportamental devido a perda de memória ou outro prejuízo cognitivo foram avaliados para o diagnóstico de demência, e para possíveis alterações concomitantes no ADL/IADL.

#### **4.1.1.1. Demência e doença de Alzheimer provável**

De acordo com o DSM-IV, a demência é uma síndrome de déficit cognitivo adquirido resultante do comprometimento da memória mais, pelo menos, um sintoma indicativo de comprometimento cognitivo como agnosia, afasia, apraxia ou perturbação do funcionamento executivo ([American Psychiatric Association - APA 1994 e 2000](#)). Além do mais, estes sintomas devem ser suficientemente graves para comprometer o funcionamento ocupacional ou social e representar um declínio em relação a um nível anteriormente superior de funcionamento. Para aumentar a confiabilidade do diagnóstico de demência de Alzheimer, os pacientes que preenchem os critérios do DSM-IV também foram avaliados segundo os critérios para DA provável do NINCDS-ADRDA ([McKhann 1984](#)).

#### 4.1.1.2. Comprometimento cognitivo amnésico

O comprometimento cognitivo leve (CCL) faz referência a uma condição intermediária entre o estado cognitivo do envelhecimento normal e a demência leve (Petersen 2001 B).

Já que existem diferentes manifestações do CCL, as formas que enfatizam o déficit isolado da memória com preservação da performance cognitiva em outros domínios podem ser chamadas de CCL amnésico (Petersen 2001 B; Kantarci 2002). A amnésia pura é um termo consagrado e amplamente utilizado em estudos longitudinais da progressão de demência, caracterizando um estágio de amnésia do tipo Korsakoff (amnésia anterógrada; Kessels 2000) na ausência de comprometimento de outros domínios cognitivos, também correspondendo ao CDR=0,5 (Didic 1998).

Clinicamente, o conceito de comprometimento cognitivo leve amnésico (CCLA) pode ser baseado nas seguintes características: queixas subjetivas de memória, preferencialmente confirmadas por informantes colaterais; prejuízo objetivo da memória, geralmente determinadas por testes de avaliação da memória; ausência de comprometimento cognitivo geral (à exceção da memória); capacidade preservada para realizar as atividades cotidianas da vida diária; não preenche os critérios diagnósticos para demência (Petersen 2001 A e B; Kantarci 2002; Rivas-Vazquez 2004), equivalendo a um CDR de 0,5.

Apesar de terem sido realizados vários testes neuropsicológicos nos pacientes aqui estudados (tabela 2), os resultados destes testes não constituíram o objetivo inicial do presente trabalho e não foram considerados no presente estudo. Então, pelo fato de não termos incluído a testagem específica da memória dos indivíduos participantes deste trabalho, formalmente, não poderíamos utilizar a definição de comprometimento cognitivo leve referida por Petersen e cols. (2001 A e B), apesar de todas as demais características referidas por este autor terem sido detectadas nos pacientes aqui definidos como comprometimento cognitivo amnésico.

Nos estudos de Ebly (1995) e Graham (1997) a definição de “comprometimento cognitivo sem demência” (“CIND - cognitive impairment, no dementia”) incluiria indivíduos com déficits cognitivos de múltiplas causas. No presente estudo, acreditamos que o termo CIND não seria o mais apropriado para definir a nossa amostra (apenas com déficit isolado da memória e CDR=0.5) já que as possíveis causas do declínio cognitivo no CIND compreenderiam diversas patologias tais como delirium, uso crônico de drogas ou álcool, depressão, doenças psiquiátricas, retardo mental, além do prejuízo restrito de memória propriamente dito, sendo portanto uma definição bastante ampla e inespecífica (Rivas-Vazquez 2004). Além do mais, muitas das patologias incluídas na definição CIND constituem critérios de exclusão no presente trabalho (ver item 4.1.4).



Portanto, embora não tenhamos focado a testagem específica da função intelectual global no presente trabalho, utilizamos critérios adaptados de Petersen e cols. (2001 A e B) para a definição do “comprometimento cognitivo amnésico” (CCA). Consideramos que, após tudo que foi previamente discutido, o uso da definição de CCA teria um caráter mais específico para a população aqui abordada, já que todos apresentavam queixa isolada de déficit de memória, com pontuação no CDR de 0,5.

#### **4.1.2. Grupo controle**

Sessenta e oito voluntários normais que não apresentavam queixas cognitivas ou evidências de doença neurológica ou psiquiátrica antiga ou atual, com exame neurológico normal, e que não estavam em uso de medicações psicoativas que pudessem afetar a cognição foram submetidos ao mesmo protocolo para o diagnóstico de demência, e de possíveis alterações concomitantes no ADL/IADL. Enfatizamos que o critério de “normal” empregado no presente trabalho é essencialmente funcional, isto é, a capacidade de o indivíduo desempenhar suas atividades cotidianas—instrumentais e referidas ao próprio corpo — independentemente, de modo ajustado e produtivo. Este critério subentende que, qualquer que seja o desempenho cognitivo, deverá necessariamente se encontrar acima de um limiar que permita a adaptação do indivíduo às demandas da vida cotidiana.

#### **4.1.3. Local de pesquisa**

A avaliação clínica e neurocomportamental dos pacientes, inclusive dos indivíduos do grupo controle, foram realizadas nas dependências dos serviços federais públicos de neurologia e de neuropsiquiatria do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, e do Instituto Philippe Pinel, no Rio de Janeiro.

As ressonâncias magnéticas estrutural e espectroscópica foram conduzidas nas instalações do setor de Radiologia do Laboratório Labs-Rede D'Or, em Botafogo, Rio de Janeiro.

#### **4.1.4. Critérios de exclusão**

Com base na análise clínico-laboratorial (detalhado no item 4.2.1), no estudo estrutural por ressonância magnética e nos métodos diagnósticos do DSM-IV, foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: diabetes, insuficiência hepática com ou sem cirrose, insuficiência renal, história de uso excessivo de álcool ou de drogas ilícitas, trauma craniano com perda da consciência, dificuldades de aprendizado, outros transtornos psiquiátricos (esquizofrenia, personalidade anti-social, transtorno afetivo uni ou bipolar), ou anormalidades estruturais que pudessem determinar demência (por exemplo: infarto cortical, tumor, hematoma subdural).

A presença de leucoaraiose não determinou a exclusão de qualquer paciente.

Todos os pacientes foram avaliados pelo “Escore Isquêmico de Hachinski” para verificar a carga vascular, o que contribui na diferenciação

entre a demência vascular e a degenerativa primária (ver item 4.2.3). Nenhum dos pacientes do grupo controle recebeu um escore superior a 4 na Escala Isquêmica de Hachinski, indicando baixa probabilidade de fatores de risco vasculares para o declínio cognitivo. No grupo de DA provável, apenas dois pacientes obtiveram um escore de 5 e 6, e um paciente do grupo de CCA obteve pontuação 6. Estes pacientes foram incluídos na análise final já que o escore isquêmico estava abaixo do limiar aceito de 7 para demência vascular.

Oito pacientes com DA provável foram excluídos da análise porque a  $^1\text{H-ERM}$  foi obtida em uma máquina de ressonância magnética diferente. No grupo controle normal, 16 pacientes foram excluídos devido a: dados incompletos (dois), máquina de RM diferente (três), depressão (oito), diabetes (1) ou insuficiência e/ou encefalopatia hepática (dois) (Tabela 3).

Devido ao fato do grupo controle apresentar uma idade média significativamente menor que a dos grupos CCA e DA (tabelas 4 e 5), às possíveis modificações metabólicas na espectroscopia na comparação entre o grupo com idade média mais baixa (CN) e os mais velhos (CCA e DA provável), e para evitar que os resultados finais do nosso trabalho pudessem ser comprometidos pela variável etária, optamos por excluir da análise do grupo controle normal 19 indivíduos com idade inferior a 60 anos, com o intuito de aproximar a idade do grupo CN dos grupos CCA e DA. Desta forma, permaneceram 33 indivíduos no grupo controle normal para posterior análise (tabela 3).

**Tabela 3** – Critérios de exclusão nos grupos estudados

	CN	CCA	DA provável
N inicial	68	10	33
Ap. de RM diferente	3	-	8
Dados incompletos	2	-	-
Depressão	8	-	-
DM	1	-	-
Insuficiência Hepática	2	-	-
Idade inferior a 60 anos*	19	-	-
N final	33	10	25

\* critério apenas aplicado ao grupo CN

**Tabela 4** – Idade média dos grupos CN, CCA e DA, antes e após a exclusão dos indivíduos com idade inferior a 60 anos no grupo CN.

Exclusão etária	CN	CCA	DA	ANOVA Scheffé (p)
Não	62.80 (15.58)*	74.50 (8.86)*	77.96 (7.72)*	<0.0001
	18-85 (52)**	60-89 (10)**	55-89 (25)**	
Sim	72.27 (7.08)*	74.50 (8.86)*	77.96 (7.72)*	0.0231
	60-85 (33)**	60-89 (10)**	55-89 (25)**	

\* Idade média (Desvio padrão)

\*\* Intervalo de confiança de 95% (número de dados completos para cada amostra)

**Tabela 5** – Análise de variância (ANOVA) com a avaliação da significância das diferenças entre as médias, com correção para comparações múltiplas pelo método de Scheffé, antes e após a exclusão dos indivíduos com idade inferior a 60 anos no grupo CN.

<b>Exclusão etária*</b>	<b>CCA vs. CN</b>	<b>CN vs. DA</b>	<b>CCA vs. DA</b>
<b>Não</b>	0.041	0.000	0.781
<b>Sim</b>	0.720	0.023	0.480

\* apenas para o grupo CN

#### **4.1.5. População estudada**

Depois da aplicação dos critérios de exclusão, permaneceram 25 pacientes com demência (DA provável) e 33 controles normais para a posterior análise estatística. Dez pacientes com CCA (CDR=0.5) também foram considerados na análise devido a importância deste grupo na predição da demência.

#### **4.1.6. Considerações éticas**

Todos os indivíduos que participaram deste estudo (ou um representante legal) assinaram consentimento informado por escrito antes de entrar no estudo. Os procedimentos clínicos e de ressonância magnética estrutural e espectroscópica foram aprovados pelos comitês de Ética das instituições envolvidas neste estudo (Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Instituto Philippe Pinel, Labs- Rede D'Or).

## **4.2. Métodos**

Os seguintes critérios diagnósticos e instrumentos de análise foram empregados na avaliação de cada paciente:

### **4.2.1. Avaliação clínico-laboratorial**

Todos os pacientes foram avaliados em relação a presença de hipertensão arterial, diabetes, consumo crônico de álcool, uso regular de drogas ilícitas. Também foi realizada análise das funções hepática e tireoideana, dosagem sérica de uréia, creatinina, vitamina B12 e folato, e sorologia para sífilis e hepatite. Esta análise também foi realizada para afastar outras causas de demência.

Nenhum dos pacientes fez ou fazia uso de colinomiméticos no momento da sua inclusão ou durante a realização das etapas clínico-laboratoriais ou de imagem (ressonâncias magnéticas estrutural e espectroscópica) deste estudo.

### **4.2.2. Critérios diagnósticos**

#### **4.2.2.1. Demência e doença de Alzheimer provável**

Para a definição de demência e DA provável, foram utilizados os critérios diagnósticos do DSM-IV. Com o objetivo de aumentar a confiabilidade do diagnóstico de demência de Alzheimer, os pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV também foram avaliados segundo os critérios para DA provável do NINCDS-ADRDA (McKhann 1984).

#### **4.2.2.2. Comprometimento cognitivo amnésico**

Foram aplicados critérios adaptados de Petersen e cols. (2001 A e B) para a definição do “comprometimento cognitivo amnésico” (CCA) levando em consideração tudo que já foi discutido no item 4.1.1.2. Todos estes pacientes apresentaram pontuação de 0,5 no CDR.

#### **4.2.2.3. Controles normais**

O grupo controle foi definido, primariamente, pela ausência de demência ou de comprometimento cognitivo leve / amnésia pura (APA 1994 e 2000). Conforme já abordado no item 4.1.2, os controles normais não apresentavam queixas cognitivas ou evidências de doença neurológica ou psiquiátrica antiga ou atual, com exame neurológico normal, e não estavam em uso de medicações psicoativas que pudessem afetar a cognição. Estes indivíduos foram submetidos ao mesmo protocolo para o diagnóstico de demência, e de possíveis alterações concomitantes no ADL/IADL.

#### **4.2.3. Avaliação do estado cognitivo global e escalas neuropsiquiátricas**

a) **Mini-exame do estado mental** (MEEM – Folstein 1975) – Esta escala gera uma pontuação de 0 a 30, e constitui um importante instrumento clínico de rastreio de comprometimento cognitivo na

detecção de perdas cognitivas, no seguimento evolutivo de doenças e no monitoramento de resposta ao tratamento ministrado. Permite uma medida rápida e clinicamente útil do funcionamento cognitivo, excluindo aspectos psicopatológicos, como o humor, experiências mentais anormais ou alterações da forma do pensamento (Folstein 1975; Nelson 1986; Brucki 2003). Uma das grandes vantagens do MEEM é a potência das suas normas, baseadas na avaliação de quase vinte mil indivíduos normais com diferentes níveis educacionais, e com idades variando de 18 a 80 anos (Crum 1993). Este achado já foi replicado em culturas latinas (Grigoletto 1999).

b) **Escala de demência de Blessed-Roth** (BRDS – Blessed 1968). Escala pioneira na pesquisa de medidas clínicas quantitativas da demência e de índices neuropatológicos do tipo e gravidade da doença. O principal achado deste estudo resultou das comparações entre os escores obtidos neste teste e a contagem de placas senis observada nas autópsias dos mesmos indivíduos, obtendo-se correlações altamente significativas em várias áreas isocorticais. Esta observação foi confirmada e ampliada por outros investigadores (Duyckaerts 1986; Terry 1987) que encontraram associações mais robustas entre a gravidade da demência e a densidade de emaranhados neurofibrilares (Arriagada 1992; Bondareff 1993; Bierer 1995), perda sináptica (DeKosky e Scheff 1990; Terry 1991) e perda neuronal tanto de áreas proisocorticais (Gómez-Isla 1996) quanto de



regiões isocorticais (Gómez-Isla 1997). Esta escala gera uma pontuação total (BRDS PT de 0 a 28) que corresponde à soma dos pontos obtidos nas subescalas “Atividades Cotidianas” (BRDS AC, de 0 a 8), “Hábitos” (BRDS H – à mesa, de se vestir, controle esfinteriano; de 0 a 9) e “Personalidade, interesses e motivação (drive)” (BRDS PIM, de 0 a 11).

c) **Escore isquêmico de Hachinski** (HIS – Hachinski 1975). Desenvolvido para ajudar na diferenciação diagnóstica entre as demências vascular (DV) e degenerativa primária. Uma meta-análise do HIS em casos comprovados patologicamente revelaram que escores abaixo de 5 ou maiores do que 6 podiam diagnosticar a DA e a DV, respectivamente, com uma sensibilidade e especificidade perto de 90% (Moroney 1997).

d) **Escala de estadiamento funcional da doença de Alzheimer** (FAST – Sclan e Reisberg 1992). Esta escala permite avaliar longitudinalmente as alterações funcionais em pacientes com DA. Esta escala não tem como objetivo discriminar os sintomas cognitivos dos não cognitivos. É composta por sete níveis funcionais principais que foram enumerados para concordarem com o nível cognitivo global de uma escala previamente validada, a Escala de Deterioração Global (Reisberg 1982). O FAST é único na sua habilidade de elucidar o padrão do declínio progressivo, ordinal e funcional que parece ser

inerente à DA (Sclan e Reisberg 1992), tornando todo o curso da doença facilmente identificável (Reisberg 1988).

e) **Escore clínico da demência** (CDR – Berg 1988; Morris 1993 e 1996). O CDR é uma medida global da gravidade da demência, e é pontuado com base na entrevista do paciente ou de um informante, sem referência à performance psicométrica (o avaliador faz testes cognitivos breves). A escala determina uma classificação do comprometimento funcional em cada uma das seis categorias cognitivo-funcionais: memória, orientação, capacidade de julgamento e de resolver problemas, questões comunitárias, lar e lazer, e cuidados pessoais. O CDR é uma escala de 5 pontos para cada categoria (à exceção de “cuidados pessoais”, que apresenta uma escala de 4 pontos), com o CDR 0 representando indivíduos normais, CDR 0.5 (demência questionável), e CDR 1, 2, e 3 fazendo referência à demência leve, moderada e grave, respectivamente. Indivíduos com escore 1 ou mais, demonstram sinais claros de demência, em muitos casos de DA provável. Os pacientes que apresentam escore de 0.5 podem estar apresentando manifestações bastante precoces de demência (Morris 1993). Quando o prejuízo cognitivo é apenas questionável, a distinção entre CDR 0 e CDR 0.5 frequentemente depende do relato de outras fontes a respeito do declínio das habilidades funcionais do indivíduo nas atividades diárias. Avaliações repetidas ao longo do tempo permitem rastrear o processo da doença e depurar o diagnóstico. A

classificação do CDR dos indivíduos arrolados neste estudo foi obtida através de entrevista estruturada.

#### **4.2.4. Protocolo do estudo de ressonância magnética estrutural e espectroscópica**

Os exames de RM estrutural e espectroscópica foram realizados em um sistema de corpo inteiro de 1.5 Tesla (Gyrosan Intera, PowerTrak 6000, Philips Medical Systems, Best, Holanda), com um gradiente de 25 mTm, utilizando uma bobina de crânio, projetada tanto para a avaliação estrutural quanto para a <sup>1</sup>H-ERM. Foram obtidas sequências: spin-eco ponderada em T1 no plano sagital com tempo de repetição (ms)/ tempo de eco (ms)/ número de excitações (TR/TE/NEX) de 360 ms/12ms/1; turbo spin-eco ponderada em T2 no plano coronal com TR/TE/NEX de 4800ms/120ms/2; e sequência inversão-recuperação de atenuação de fluidos (FLAIR) no plano axial com TR/TE/tempo de inversão (ms)/NEX de 10000ms/150ms/2500ms/2, para guiar a localização do volume espectroscópico de interesse (voxel). Os referenciais anatômicos para o posicionamento do voxel foram a face posterior do esplênio do corpo caloso e a margem superior do sulco parieto-occipital (Figura 6). A margem inferior do voxel foi angulada de forma a ficar paralela ao sulco parieto-occipital. O voxel incluiu o giro do cíngulo posterior e parte do córtex parietal pósteromesial, evitando a interseção com os ventrículos e com a calota craniana. As medidas do voxel foram de 20 x 20 x 20 mm ou 25 x 25 x 25 mm, de acordo com o volume cerebral dos indivíduos estudados. A aquisição da

espectroscopia de prótons utilizou a técnica “point resolved spectroscopy volume selection” (PRESS), e a supressão de água foi realizada com o método de excitação de 90°, com TR/TE/NEX de 1200 ou 1500ms/31ms/128. Foram empregados cerca de 4 a 7 minutos nas etapas de calibração dos gradientes e da supressão do sinal da água. Após o cumprimento destas etapas, cada aquisição espectroscópica durou 2 minutos e 57 segundos (TR 1200ms) ou 3 minutos e 42 segundos (TR 1500ms). A análise espectral utilizou um pacote de software fornecido pelo fabricante do sistema de RM. Em nenhum estudo de neuroimagem foi utilizada anestesia. O intervalo máximo entre a avaliação clínica e os estudos de neuroimagem e espectroscopia foi de 2 semanas.

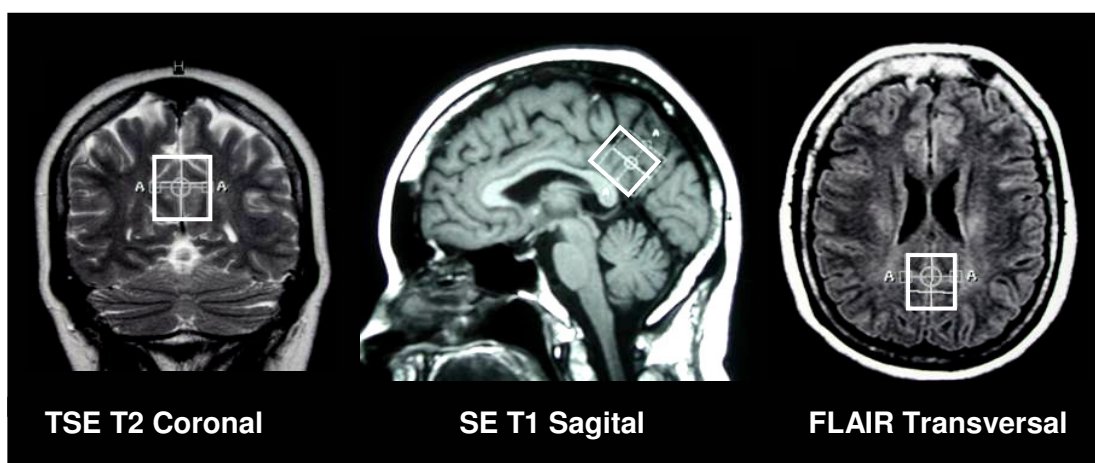
#### **4.2.5. Análise da curva espectroscópica**

Após a aquisição da curva espectroscópica segundo os parâmetros descritos no item 4.2.4, os picos metabólicos do N-acetilaspártato (NAA), da creatina + fosfocreatina (Cr), dos compostos colina associados (Col) e do mioinositol (MI) foram identificados. A análise semiquantitativa dos metabólitos foi realizada incluindo as razões NAA/Cr, Col/Cr, MI/Cr e MI/NAA (Valenzuela 2001; Philips Spectroscopy Application Guide).

A concentração relativa dos metabólitos utilizando razões é uma ferramenta confiável, fácil de realizar e de replicar. A creatina é considerada um metabólito estável em uma grande variedade de doenças cerebrais e ao longo de um período normal de vida. Logo, as razões metabólicas com a

creatina podem ser utilizadas de forma confiável, com alguma simplificação do procedimento de  $^1\text{H}$ -ERM (Shonk 1995; Jessen 2000; Valenzuela 2001).

**Figura 6** – Imagens de ressonância magnética demonstrando o posicionamento do voxel da  $^1\text{H}$ -ERM, incluindo o giro do cíngulo posterior e parte do córtex parietal póstero-mesial, utilizando o esplênio do corpo caloso e o sulco parieto-occipital como pontos de referência.



#### 4.2.6. Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS), versão 11.0 para Windows.

Os resultados da análise descritiva de todos os dados são apresentados como médias  $\pm$  desvios padrões ( $x \pm dp$ ), com intervalo de confiança de 95%.

A significância das associações entre variáveis categóricas foi avaliada pelo teste do Qui quadrado ( $\chi^2$ ).

Diferenças entre grupos foram avaliadas por análises de variância e covariância.

A significância das diferenças dos dados demográficos contínuos (idade e instrução) entre as médias dos três grupos de indivíduos (CN, CCA e DA) foi avaliada pela análise de variância (ANOVA), com correção para comparações múltiplas pelo método de Scheffé. Este método mostrou ser o mais adequado para este estudo já que cada grupo apresentava um número diferente de indivíduos (Bisquerra 2004).

Os dados contínuos (testes cognitivos e dados da RM espectroscópica) dos três grupos de indivíduos também foram comparados pela análise de variância (ANOVA), com correção para comparações múltiplas pelo método de Scheffé.

Dada a maior média etária [ $F(2,67)=3.99$ ,  $p=0.023$ ] do grupo DA em comparação aos grupos CN e CCA, mesmo após a exclusão dos indivíduos com idade inferior a 60 anos no grupo CN, a idade foi introduzida como covariável na análise de covariância (ANCOVA) com correção para múltiplas comparações pelo método de Bonferroni (Kachigan 1991). Apesar de não termos observado diferença significativa entre os grupos, através do teste do  $\chi^2$  quanto ao gênero, havia um predomínio do sexo feminino nos grupos CCA e DA. Portanto, optamos por também incluir o gênero como covariável.

Os coeficientes de correlação de Pearson ( $r$ ) foram calculados para avaliar a força das associações entre variáveis dimensionais de interesse.

Também foram realizadas as mesmas análises estatísticas após a discriminação por sexo dos diferentes grupos.

Realizou-se a análise de Função Discriminante com introdução das escalas neuropsiquiátricas e das razões metabólicas da <sup>1</sup>H-ERM de forma independente, a fim de verificar qual fator ou que combinação de fatores poderia(m) discriminar melhor os três grupos estudados.

Um limiar de significância ( $\alpha$ ) de 0.05, bicaudado, foi adotado para todos os testes estatísticos.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Dados demográficos

Os dados demográficos (sexo, idade e instrução) dos indivíduos avaliados no presente trabalho estão relacionados na tabela 6. A idade e a instrução foram registrados como anos completos.

Os gráficos 1 e 2 mostram o “boxplot” representando a distribuição dos valores da idade e instrução para cada grupo.

Embora as mulheres tenham um maior risco de desenvolver a doença de Alzheimer em comparação aos homens (Gao 1998), e estas serem mais numerosas nos três grupos estudados, a análise da categoria gênero através do Chi Quadrado não mostrou diferença estatisticamente significativa da relação feminino/masculino entre três grupos ( $\chi^2=1.44$ ,  $p=0.487$ ).

Foi observada diferença significativa de idade na comparação dos grupos CN, CCA e DA através da ANOVA (tabela 6) ao analisar o número total de indivíduos por grupo ( $F=3.99$ ,  $p=0.023$ ). Após a correção para múltiplas comparações pelo método de Scheffé, a diferença da idade apenas foi significativa entre os grupos CN vs. DA ( $p=0.023$ ), não sendo observada ao confrontar os grupos CCA vs. DA e CN vs. CCA.

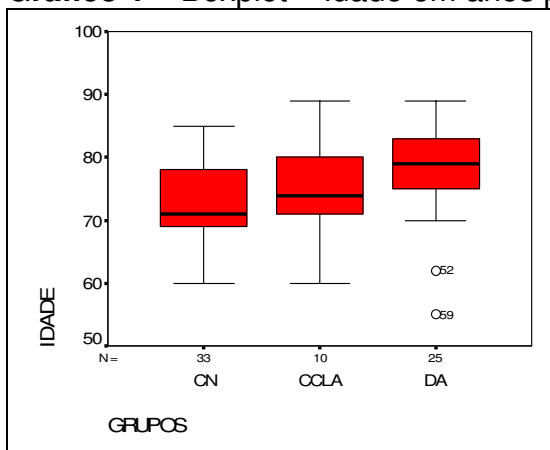
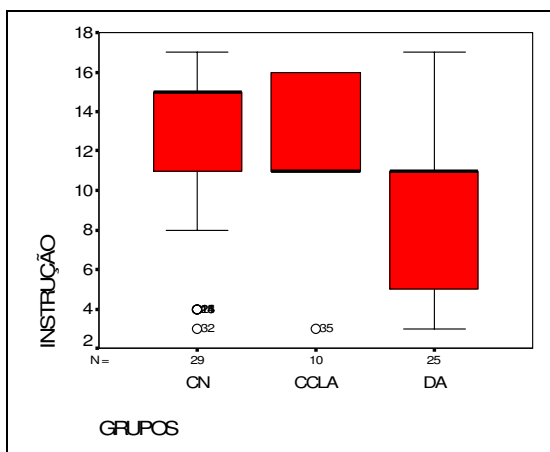


A comparação do nível de instrução através da ANOVA (tabela 6) não demonstrou diferença entre os três grupos estudados ( $F=1.74$ ,  $p=0.183$ ), mesmo após a correção para múltiplas comparações pelo método de Scheffé (CN vs. DA –  $p=0.207$ ; CN vs. CCA –  $p=0.989$ ; CCA vs. DA –  $p=0.507$ ).

**Tabela 6** – Dados demográficos.

Parâmetro	Grupos			Teste Estatístico
	CN	CCA	DA	
<b>N</b>	33	10	25	
<b>Gênero</b>				$\chi^2=1.44$ , $p=0.487$ *
<b>Masculino (%)</b>	14 (42.42%)	3 (30%)	7 (28%)	
<b>Feminino (%)</b>	19 (57.58%)	7 (70%)	18 (72%)	
<b>Idade (anos)</b>	72.27 (7.08) 60-85 (33)	74.5 (8.86) 60-89 (10)	77.96 (7.72) 55-89 (25)	$F(2,67)=3.99$ <sup>a</sup> ns <sup>b, d</sup> $p=0.023$ <sup>c</sup>
<b>Instrução (anos)</b>	11.93 (4.54) 3-17 (29)	11.7 (3.86) 3-16 (10)	9.76 (4.48) 3-17 (25)	ns <sup>a, b, c, d</sup>

Resultados da idade e instrução expressos como média (desvio padrão) + intervalo de confiança de 95% (número de dados completos para cada amostra). Testes estatísticos: Chi quadrado ( $\chi^2$ ) \* ou ANOVA pos hoc Scheffé – valor de p: <sup>a</sup> comparação entre os três grupos; <sup>b</sup> CN versus CCA; <sup>c</sup> CN versus AD; <sup>d</sup> CCA versus AD; ns – não significativo.

**Gráfico 1 – Boxplot – Idade em anos por grupo****Gráfico 2 – Boxplot – Anos de instrução por grupo**

## 5.2. Avaliação cognitiva e comportamental

A análise descritiva e o resultado da ANOVA (com correção para comparações múltiplas pelo método de Scheffé) da avaliação cognitiva e comportamental estão relacionados na tabela 7.

**MEEM** – A pontuação na escala do MEEM mostrou diferença significativa através da ANOVA ( $F=29.68$ ,  $p<0.0001$ ) ao se comparar os três grupos estudados. Após a correção para múltiplas comparações pelo método de Scheffé, o MEEM foi capaz de diferenciar os grupos CN vs. DA ( $p<0.0001$ ) e CCA vs. DA ( $p<0.001$ ), mas não diferenciou os grupos CN vs. CCA ( $p=0.271$ ).

**CDR** – Esta escala conseguiu diferenciar de forma significativa os três grupos estudados através da ANOVA ( $F = 83.76$ ,  $p<0.0001$ ), mesmo após a correção para múltiplas comparações pelo método de Scheffé (CN vs. CCA –  $p=0.003$ ; CN vs. DA -  $p<0.0001$ ; CCA vs. DA  $p<0.0001$ ).

**BRDS – Pontuação total (PT)** – A análise da ANOVA demonstrou diferenciação significativa dos grupos CN, CCA e DA ( $F=32.23$ ,  $p<0.0001$ ), que foi mantida após a correção para múltiplas comparações pelo método de Scheffé (CN vs. DA –  $p \leq 0.0001$ ; CN vs. CCA –  $p = 0.045$ ; CCA vs. DA –  $p = 0.003$ ).

**BRDS – Atividades cotidianas (AC)** – Observou-se diferenciação significativa dos grupos CN, CCA e DA através da ANOVA ( $F=57.33$ ,  $p<0.0001$ ). Após a correção para múltiplas comparações pelo método de Scheffé, esta escala conseguiu diferenciar significativamente os grupos CN vs. DA e CCA vs. DA ( $p<0.0001$ ), mas não foi capaz de discriminar os grupos CN vs. CCA ( $p=0.121$ ).

**BRDS – Hábitos** – Esta escala não diferenciou nenhum dos três grupos através da ANOVA ( $F=2.53$ ,  $p=0.090$ ), mesmo após a correção por comparações múltiplas com o método de Scheffé (CN vs. DA, CN vs. CCA e CCA vs. DA).

**BRDS – Personalidade, interesses e motivação (PIM)** – Houve diferenciação entre os grupos através da ANOVA ( $F=25.53$ ,  $p<0.0001$ ), que permaneceu significativa após a aplicação da correção para múltiplas comparações pelo método de Scheffé com os grupos CN vs. DA ( $p<0.0001$ ), e CN vs. CCA ( $p=0.004$ ), mas não ao comparar os grupos CCA vs. DA ( $p=0.262$ ).

**FAST** – Esta escala apresentou diferenciação significativa dos grupos através da ANOVA ( $F=59.40$ ,  $p<0.0001$ ), mesmo após a aplicação da correção para comparações múltiplas pelo método de Scheffé (CN vs. DA:  $p<0.0001$ ; CN vs. CCA:  $p=0.003$ ; CCA vs. DA:  $p<0.001$ ).

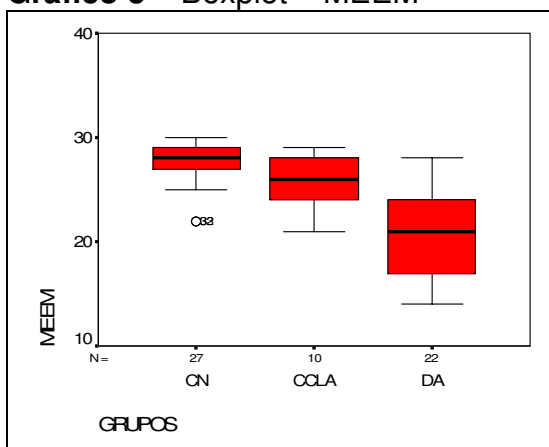
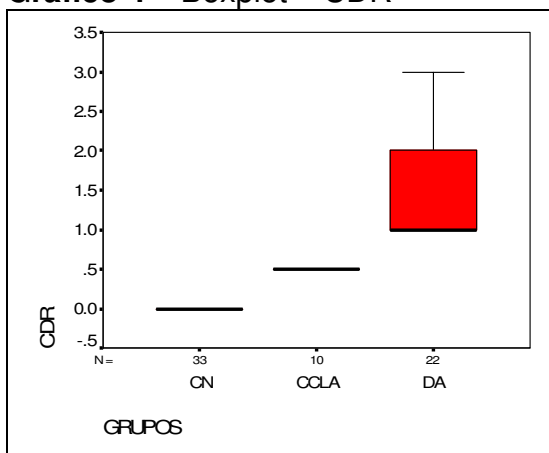
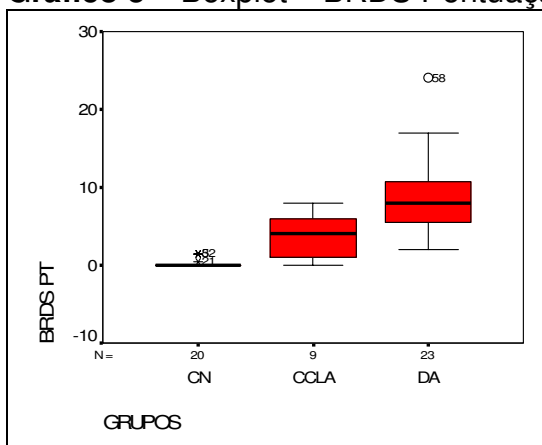
**HIS** – Também houve diferenciação significativa dos grupos através da ANOVA ( $F=16.77$ ,  $p<0.0001$ ). Após a aplicação da correção para múltiplas comparações, somente foi observada significância entre os grupos CN vs. CCA ( $p<0.001$ ) e CN vs. DA (com  $p<0.0001$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos CCA vs. DA ( $p=0.985$ ). Contudo, apesar das diferenças encontradas, a baixa pontuação geral no escore isquêmico de Hachinski em todos os grupos aponta para a chance relativamente baixa de que os resultados sejam influenciados por eventuais lesões cérebro-vasculares que poderiam determinar quadros demenciais.

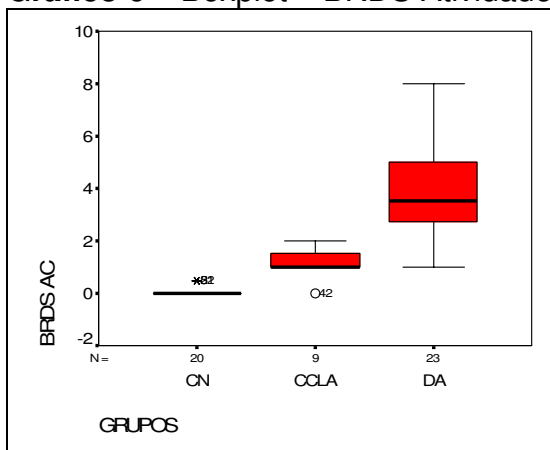
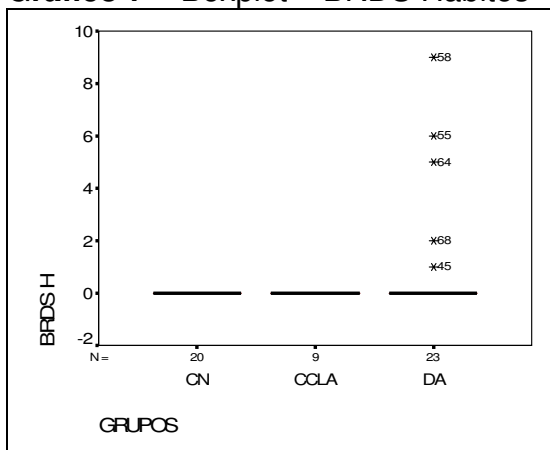
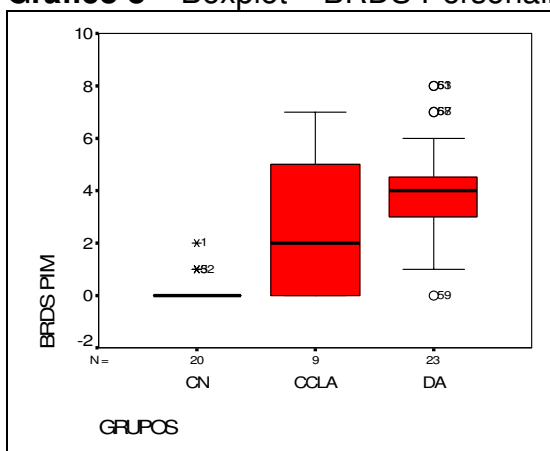
Em resumo, as escalas CDR, FAST e BRDS (pontuação total) discriminaram de forma significativa todos os grupos, mesmo após a comparação entre grupos através da ANOVA. A escala BRDS (atividades cotidianas) diferenciou os grupos CN vs. DA e CCA vs. DA. A escala BRDS (hábitos) não conseguiu diferenciar nenhum dos grupos estudados. A escala BRDS (personalidade, interesse e motivação) atingiu significância estatística na comparação dos grupos CN vs. CCA e CCA vs. DA, mas não entre CCA vs. DA. A pontuação obtida no MEEM diferenciou os grupos CN vs. DA e CCA vs. DA, mas não os grupos CN vs. CCA. É interessante ressaltar que foi obtida pontuação no CDR=1 (demência leve) na maioria dos indivíduos do grupo DA.

**Tabela 7** – Avaliação cognitiva e comportamental.

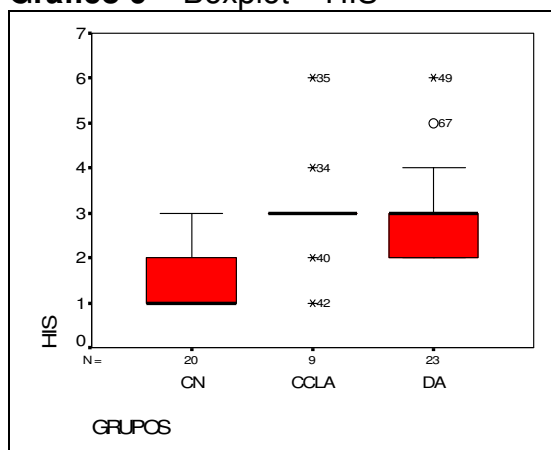
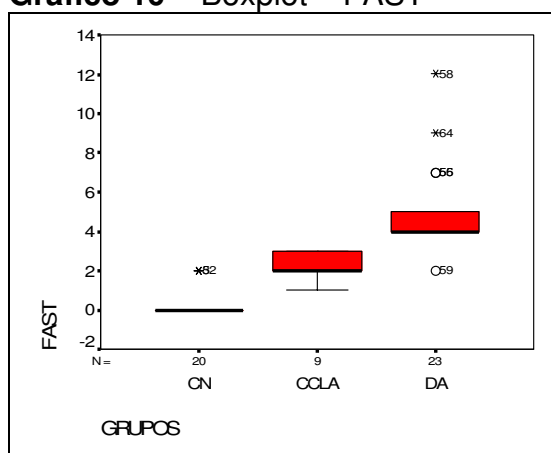
Teste	Grupos			ANOVA (pos hoc Scheffé)
	CN	CCA	DA	
<b>MEEM</b>	27.70 (2.09)	25.7 (2.49)	20.45 (4.59)	F=29.68, p<0.0001 <sup>a</sup>
	22-30 (27)	21-29 (10)	14-28 (22)	ns <sup>b</sup> < 0.0001 <sup>c</sup> < 0.001 <sup>d</sup>
<b>CDR</b>	0 (0)	0.5 (0)	1.36 (0.65)	F=83.76, p<0.0001 <sup>a</sup>
	0-0 (33)	0.5-0.5 (10)	1-3 (22)	0.003 <sup>b</sup> < 0.0001 <sup>c, d</sup>
<b>BRDS PT</b>	0.18 (0.46)	3.88 (2.88)	8.95 (5.05)	F=32.23, p<0.0001 <sup>a</sup>
	0-1.5 (20)	0-8 (9)	2-24 (23)	0.045 <sup>b</sup> < 0.0001 <sup>c</sup> 0.003 <sup>d</sup>
<b>BRDS AC</b>	0.075 (0.18)	1.11 (0.54)	4 (1.79)	F=57.33, p<0.0001 <sup>a</sup>
	0-0.5 (20)	0-2 (9)	1-8 (23)	ns <sup>b</sup> < 0.0001 <sup>c, d</sup>
<b>BRDS H</b>	0 (0)	0 (0)	1 (2.37)	F=2.53, p=0.090 <sup>a</sup>
	0-0 (20)	0-0 (9)	0-9 (23)	ns <sup>b, c, d</sup>
<b>BRDS PIM</b>	0.2 (0.52)	2.77 (2.68)	3.95 (2.09)	F=23.53, p<0.0001 <sup>a</sup>
	0-2 (20)	0-7 (9)	0-8 (23)	0.004 <sup>b</sup> < 0.0001 <sup>c</sup> ns <sup>d</sup>
<b>HIS</b>	1.45 (0.68)	3.11 (1.36)	3.04 (1.02)	F=16.77, p<0.0001 <sup>a</sup>
	1-3 (20)	1-6 (9)	2-6 (23)	< 0.001 <sup>b</sup> < 0.0001 <sup>c</sup> ns <sup>d</sup>
<b>FAST</b>	0.2 ( 0.61)	2.33 (0.70)	5.04 (2.05)	F=59.40, p<0.0001 <sup>a</sup>
	0-2 (20)	1-3 (9)	2-12 (23)	0.003 <sup>b</sup> < 0.0001 <sup>c</sup> < 0.001 <sup>d</sup>

Resultados dos testes aplicados expressos como média (desvio padrão) + intervalo de confiança de 95% (número de dados completos para cada amostra). Teste estatístico: ANOVA pos hoc Scheffé – valor de p: <sup>a</sup> comparação entre os três grupos; <sup>b</sup> CN versus CCA; <sup>c</sup> CN versus AD; <sup>d</sup> CCA versus AD; ns – não significativo.

**Gráfico 3 – Boxplot – MEEM****Gráfico 4 – Boxplot – CDR****Gráfico 5 – Boxplot – BRDS Pontuação Total**

**Gráfico 6 – Boxplot – BRDS Atividades Cotidianas****Gráfico 7 – Boxplot – BRDS Hábitos****Gráfico 8 – Boxplot – BRDS Personalidade, interesses e motivação**



**Gráfico 9 – Boxplot – HIS****Gráfico 10 – Boxplot – FAST**

### 5.2.1. Avaliação cognitiva e comportamental – Verificação do efeito potencial de interação

Embora Crum e cols. (1993) e Bertolucci e cols. (1994) tenham demonstrado que a performance no MEEM esteja claramente relacionada ao grau de instrução (quanto maior o número de anos de instrução, maior a pontuação obtida no MEEM, e vice-versa), optamos por não incluir o grau de instrução como covariável na ANCOVA, já

que não foi demonstrada diferença significativa na comparação entre os grupos em relação a escolaridade (tabela 6).

Devido a maior média de idade ( $F=3.99$ ,  $p=0.023$ ) do grupo DA em comparação aos demais grupos, optamos por realizar a análise de covariância (ANCOVA) com correção para múltiplas comparações pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade como covariável. Desta maneira, visamos controlar o potencial efeito desta variável sobre os resultados obtidos na avaliação cognitiva e comportamental (tabela 8). Apesar de não termos detectado diferença significativa para o gênero na comparação entre os grupos através do teste do Chi quadrado ( $\chi^2=1.44$ ,  $p=0.487$ ), posteriormente também realizamos a análise de covariância múltipla (MANCOVA) com correção para múltiplas comparações pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade e o sexo como covariáveis (tabela 9), já que existe predomínio, pelo menos à inspeção visual, do sexo feminino em todos os grupos.

Após a aplicação da ANCOVA – Bonferroni, introduzindo como covariáveis a idade (tabela 8) ou a idade e o sexo (tabela 9), permaneceram inalterados os resultados obtidos com as escalas MEEM, CDR, BRDS (atividades cotidianas; hábitos; personalidade, interesses e motivação), HIS e FAST, conforme previamente descritos no item 5.2. Estas covariáveis somente influenciaram, de forma discreta, o resultado obtido com a escala BRDS (pontuação total) na comparação dos grupos CN vs. CCA (ANOVA –  $p=0.045$ ; ANCOVA –

idade –  $p=0.079$ ; MANCOVA – idade e sexo –  $p=0.086$ ), com tendência a manutenção da significância.

Em resumo, embora o grupo DA fosse mais velho que os grupos CCA e CN, e houvesse um predomínio do sexo feminino nos três grupos estudados (mesmo não apresentando significância estatística), não foi observado efeito significativo da idade, ou das covariáveis idade e sexo sobre a maioria das escalas estudadas. Estas covariáveis apenas interferiram, de forma discreta, no resultado obtido com a escala BRDS (pontuação total) ao comparar os grupos CN vs CCA, com resultado muito próximo da significância após a aplicação da ANCOVA e da MANCOVA.

**Tabela 8** – Avaliação cognitiva e comportamental. Análise de covariância (ANCOVA) com correção para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade como covariável.

	ANCOVA	Bonferroni (p)		
	F (p)	CN vs. CCA	CN vs. DA	CCA vs. DA
<b>MEEM</b>	19.49 (0.000)	ns	<0.001	0.004
<b>CDR</b>	53.33 (0.000)	0.010	<0.001	<0.001
<b>BRDS PT</b>	23.69 (0.000)	ns	<0.001	0.006
<b>BRDS AC</b>	46.14 (0.000)	ns	<0.001	<0.001
<b>BRDS H</b>	1.39 (0.258)	ns	ns	ns
<b>BRDS PIM</b>	17.30 (0.000)	0.009	<0.001	ns
<b>HIS</b>	12.26 (0.076)	0.001	<0.001	ns
<b>FAST</b>	50.72 (0.000)	0.002	<0.001	<0.001

**Tabela 9** – Avaliação cognitiva e comportamental. Análise de covariância múltipla (MANCOVA) com correção para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade e o sexo como covariáveis.

	MANCOVA	Bonferroni (p)		
	F (p)	CN vs. CCA	CN vs. DA	CCA vs. DA
<b>MEEM</b>	17.51 (0.000)	ns	<0.001	0.004
<b>CDR</b>	50.49 (0.000)	0.010	<0.001	<0.001
<b>BRDS PT</b>	22.10 (0.000)	ns	<0.001	0.007
<b>BRDS AC</b>	42.12 (0.000)	ns	<0.001	<0.001
<b>BRDS H</b>	1.15 (0.325)	ns	ns	ns
<b>BRDS PIM</b>	18.95 (0.000)	0.005	<0.001	ns
<b>HIS</b>	10.75 (0.000)	0.002	<0.001	ns
<b>FAST</b>	46.29 (0.000)	0.003	<0.001	<0.001

### 5.3. Achados na espectroscopia de prótons

As análises descritiva e ANOVA (com correção para comparações múltiplas pelo método de Scheffé) da <sup>1</sup>H-ERM no córtex parietal/cíngulo posterior dos diferentes grupos estudados estão relacionados na tabela 10.

Apenas as razões metabólicas NAA/Cr (F=8.90, p=0.000) e MI/NAA (F=7.11, p=0.002) demonstraram significância na diferenciação dos três grupos estudados através da ANOVA. Ao realizar a correção para comparações múltiplas pelo método de Scheffé, somente foi possível

diferenciar de forma significativa os grupos CN vs. DA (NAA/Cr –  $p < 0.001$ ; MI/NAA –  $p=0.002$ ).

É interessante observar que, ao analisar isoladamente a média  $\pm$  desvio padrão das razões NAA/Cr e MI/NAA, o nível relativo do NAA é maior no grupo CN, intermediário no grupo CCA e menor no grupo DA. Comportamento inverso é observado na razão MI/NAA, que apresenta níveis mais altos no grupo DA, intermediário no CCA e menor no grupo CN. Porém, apesar desta tendência visualmente detectável, as razões NAA/Cr e MI/NAA não foram capazes de diferenciar de forma significativa os grupos CN vs. CCA (NAA/Cr –  $p=0.123$ , MI/NAA –  $p=0.137$ ) e CCA vs. DA (NAA/Cr –  $p=0.654$ , MI/NAA –  $p=0.816$ ).

É possível que não estejamos detectando diferenças estatísticas nas razões espectroscópicas (especialmente NAA/Cr e MI/NAA) entre estes grupos pelos seguintes motivos:

- 1) CN vs. CCA – Talvez o grau de comprometimento histopatológico ou funcional do córtex parietal/cíngulo posterior dos indivíduos do nosso grupo CCA seja ausente e/ou mínimo, não sendo suficiente para diferenciá-lo do grupo CN através da  $^1\text{H-ERM}$ .
- 2) CCA vs. DA – O mesmo tipo de raciocínio pode ser empregado na comparação destes grupos. O escore médio da escala do CDR no grupo DA foi relativamente baixo ( $1.36 \pm 0.65$ ), sendo que o CDR=1 (leve) foi observado na maioria dos indivíduos do grupo DA (68.45%). Possivelmente, os pacientes com pontuação baixa no CDR correspondam àqueles indivíduos com comprometimento muito

discreto ou ausente nas áreas isocorticais associativas. Desta maneira, a  $^1\text{H}$ -ERM poderia não conseguir diferenciar de forma significativa estes dois grupos.

Possivelmente, se a  $^1\text{H}$ -ERM fosse realizada na região do córtex entorrinal / hipocampo, e se o número de indivíduos em cada amostra fosse maior, diferenças nas razões metabólicas entre os grupos estudados poderiam ser significativas.

A razão Col/Cr não apresentou significância na diferenciação dos grupos através da ANOVA ou após a correção para comparações múltiplas pelo método de Scheffé. Também não foi possível diferenciar nenhum dos grupos através da razão MI/Cr, o que contrariou as nossas expectativas iniciais, já que vários trabalhos da literatura demonstram níveis elevados do MI/Cr em pacientes com DA (tabela 1).

Em resumo, a espectroscopia de prótons demonstrou níveis reduzidos de NAA/Cr e elevados de MI/NAA no córtex parietal/cíngulo posterior dos pacientes com DA em relação ao grupo CN, estatisticamente significativos.

**Tabela 10 – Avaliação Espectroscópica.**

Razão	Grupo			ANOVA (pos hoc Scheffé)
	CN	CCA	DA	
NAA/Cr	1.55 (0.18)	1.42 (0.12)	1.36 (0.17)	F(2,67)=8.90, p<0.001 <sup>a</sup>
	1.27-1.97 (33)	1.22-1.58 (10)	0.94-1.83 (25)	ns <sup>b, d</sup> c 0.001
Col/Cr	0.59 (0.11)	0.64 (0.24)	0.59 (0.08)	F(2,67)=0.64, p=0.532 <sup>a</sup>
	0.31-1 (33)	0.41-1.30 (10)	0.47-0.90 (25)	ns <sup>b, c, d</sup>
MI/Cr	0.68 (0.12)	0.70 (0.12)	0.68 (0.11)	F(2,67)=0.15, p=0.865 <sup>a</sup>
	0.45-1.06 (33)	0.55-0.90 (10)	0.45-0.97 (25)	ns <sup>b, c, d</sup>
MI/NAA	0.42 (0.07)	0.49 (0.13)	0.52 (0.10)	F(2,67)=7.11, p=0.002 <sup>a</sup>
	0.32-0.66 (33)	0.36-0.73 (10)	0.24-0.75 (25)	ns <sup>b, d</sup> 0.002 <sup>c</sup>

Resultados das razões metabólicas expressos como média (desvio padrão) + intervalo de confiança de 95% (número de dados completos para cada amostra).  
 Teste estatístico: ANOVA pos hoc Scheffé – valor de p: <sup>a</sup> comparação entre os três grupos; <sup>b</sup> CN versus CCA; <sup>c</sup> CN versus AD; <sup>d</sup> CCA versus AD; ns – não significativo.

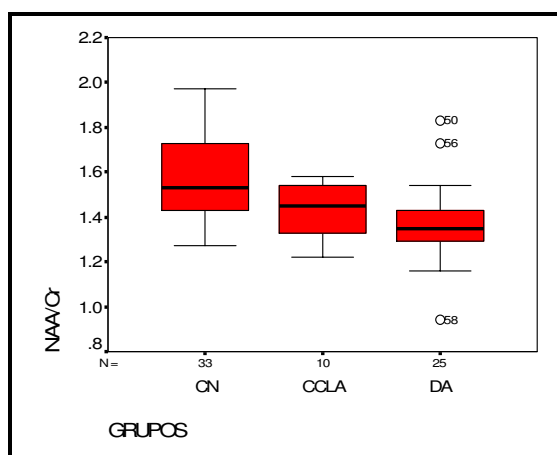
**Gráfico 11 – Boxplot – NAA/Cr**

Gráfico 12 – Boxplot – Col/Cr

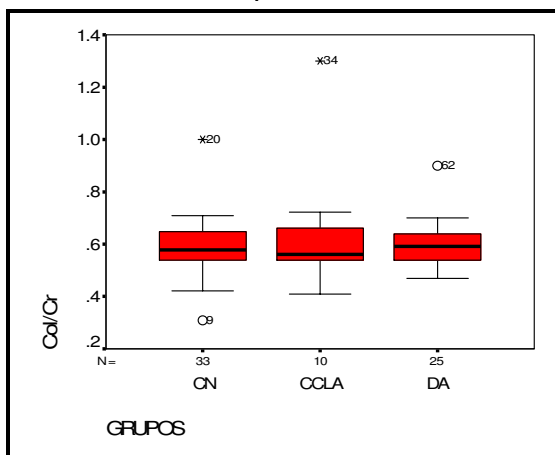


Gráfico 13 – Boxplot – MI/Cr

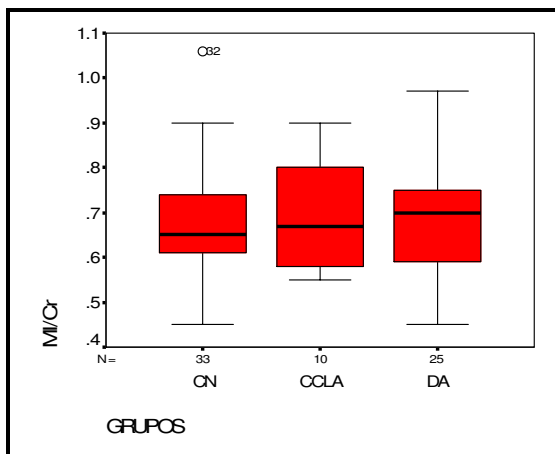
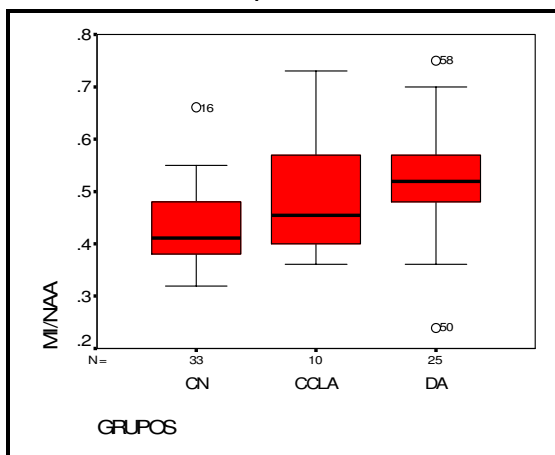


Gráfico 14 – Boxplot – MI/NAA





### **5.3.1. Espectroscopia de prótons – Verificação do efeito potencial de interação.**

Conforme já previamente citado, o nosso grupo DA é mais velho [F(2,67)=3.99, p=0.023] que os grupos CCA e CN. Visando controlar o possível efeito da idade sobre os resultados da <sup>1</sup>H-ERM realizamos o estudo da ANCOVA com correção para múltiplas comparações pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade como covariável (tabela 11). Conforme já comentado no item 5.2.1, apesar de não existir diferença estatística quanto ao sexo entre os grupos através do teste do Chi quadrado ( $\chi^2=1.44$ , p=0.487), também realizamos a análise de covariância múltipla (MANCOVA) com correção para múltiplas comparações pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade e o sexo como covariáveis (tabela 12).

As covariáveis “etária”, e “sexo e idade” não influenciaram nenhum dos resultados obtidos com as razões metabólicas da <sup>1</sup>H-ERM, permanecendo inalterada a diferenciação significativa dos grupos CN vs. DA através das razões NAA/Cr e MI/NAA (tabelas 10, 11 e 12). Também permaneceu inalterada a não diferenciação dos grupos CCA vs. DA e CN vs. CCA, com qualquer das razões metabólicas avaliadas.

**Tabela 11** – Espectroscopia de prótons. Análise de covariância (ANCOVA) com correção para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade como covariável.

	ANCOVA	Bonferroni (p)		
	F (p)	CN vs. CCA	CN vs. DA	CCA vs. DA
NAA/Cr	5.73 (0.006)	ns	0.005	ns
Col/Cr	0.49 (0.618)	ns	ns	ns
MI/Cr	0.10 (0.908)	ns	ns	ns
MI/NAA	3.57 (0.037)	ns	0.044	ns

**Tabela 12** – Espectroscopia de prótons. Análise de covariância múltipla (MANCOVA) com correção para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni, introduzindo a idade e o sexo como covariáveis.

	MANCOVA	Bonferroni (p)		
	F (p)	CN vs. CCA	CN vs. DA	CCA vs. DA
NAA/Cr	6.75 (0.003)	ns	0.002	ns
Col/Cr	0.51 (0.602)	ns	ns	ns
MI/Cr	0.12 (0.889)	ns	ns	ns
MI/NAA	4.20 (0.022)	ns	0.024	ns

#### 5.4. Correlação entre os resultados da <sup>1</sup>H-ERM e da avaliação cognitiva e comportamental

Os resultados da correlação entre as razões significativas da <sup>1</sup>H-ERM (NAA/Cr e MI/NAA) e da avaliação cognitiva e comportamental (MEEM, BRDS PT, BRDS AC e FAST) estão relacionados na tabela 13. Nesta

análise, todos os indivíduos dos grupos DA, CCA e DA foram agrupados em um grupo único.

A redução do nível do NAA/Cr e a elevação do MI/NAA no córtex parietal/cíngulo posterior apresentaram correlação significativa com a pior performance nas escalas MEEM, BDRS (pontuação total e atividades cotidianas) e FAST.

O MEEM apresentou correlação baixa, porém significativa com as razões NAA/Cr (correlação positiva) e MI/NAA (negativa).

A escala BRDS PT apresentou correlação moderada e significativa com as razões NAA/Cr (negativa) e MI/NAA (positiva).

A escala BRDS AC demonstrou correlação positiva, moderada e significativa com a razão NAA/Cr. Com a razão MI/NAA esta escala apresentou correlação positiva porém baixa.

A razão NAA/Cr apresentou correlação negativa moderada com a escala FAST, enquanto que a razão MI/NAA apresentou correlação positiva e moderada com esta escala.

A tabela 14 mostra a correlação entre as razões NAA/Cr e MI/NAA, e as escalas cognitivas MEEM, BRDS PT, BRDS AC e FAST, separando os resultados por grupo (CN, CCA e DA).

Nos grupos CN e CCA, nenhuma destas escalas apresentou correlação significativa com as razões metabólicas NAA/Cr e MI/NAA. Houve apenas uma tendência a significância no grupo CN ao correlacionar o MEEM com o NAA/Cr ( $r=-0.343$ ,  $p=0.079$ ), e a escala BRDS (atividades cotidianas) também com a razão NAA/Cr ( $r=0.428$ ,  $p=0.060$ ). No grupo DA, a escala

BRDS (atividades cotidianas) apresentou correlação moderada e significativa com a razão NAA/Cr, mas não com o MI/NAA. Já o FAST apresentou correlação significativa tanto com a razão NAA/Cr ( $r=-0.485$ ,  $p=0.018$ ) quanto com a MI/NAA ( $r=-0.440$ ,  $p=0.035$ ). Não foi observada correlação das escalas MEEM e BRDS (atividades cotidianas) com as razões NAA/Cr e MI/NAA.

Talvez, ao realizar a análise de correlação por grupo (CN, CCA e DA), estejamos trabalhando com um “n” reduzido, o que poderia estar dificultando a detecção de correlação significativa.

**Tabela 13** – Correlação entre as razões metabólicas NAA/Cr e MI/NAA com as escalas MEEM, BRDS PT, BRDS AC e FAST, considerando os indivíduos DA, CCA e CN como um grupo único.

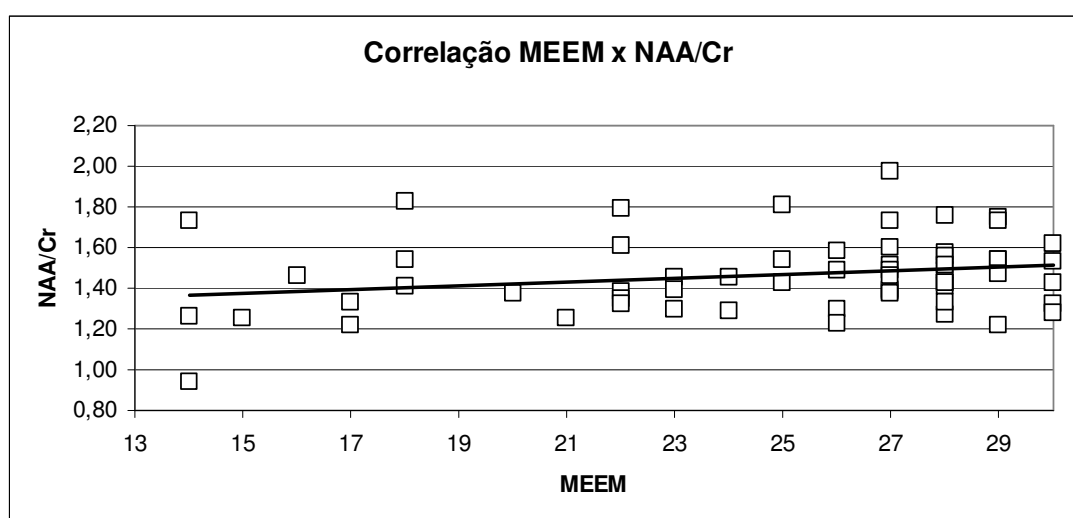
Escala x razão metabólica	Coefficiente de Pearson (r)	r <sup>2</sup>	Valor de p	N *
MEEM x NAA/Cr	0.236	0.056	0.071	59
MEEM x MI/NAA	-0.273	0.075	0.036	59
BDRS PT x NAA/Cr	-0.532	0.283	0.000	52
BDRS PT x MI/NAA	0.420	0.176	0.002	52
BDRS AC x NAA/Cr	-0.433	0.188	0.001	52
BDRS AC x MI/NAA	0.390	0.095	0.026	52
FAST x NAA/Cr	-0.507	0.257	0.000	52
FAST x MI/NAA	0.464	0.215	0.001	52

(\*) número de observações

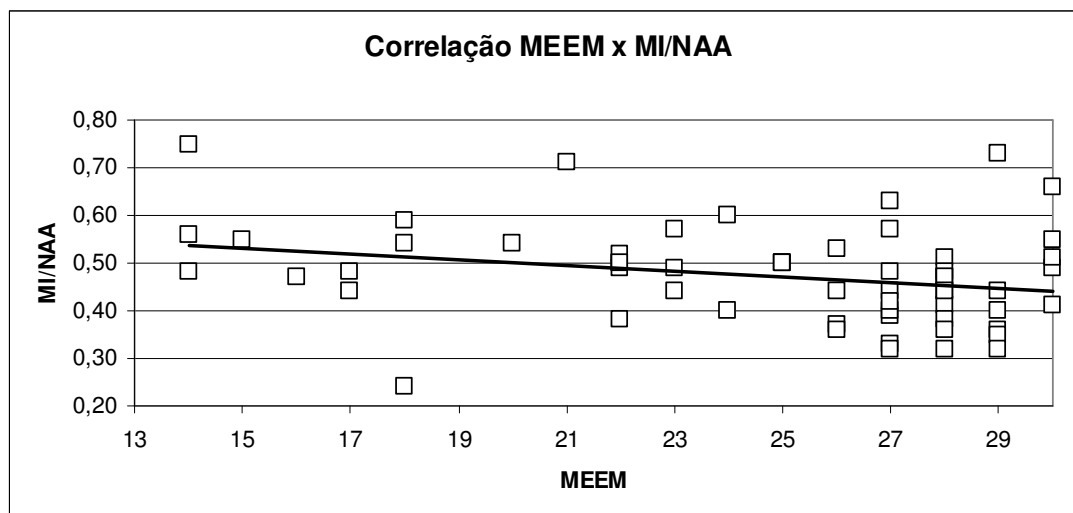
**Tabela 14** – Resultados por grupo da correlação entre as razões metabólicas NAA/Cr e MI/NAA com as escalas cognitivas MEEM, BRDS (pontuação total e atividades cotidianas) e FAST.

Escala x razão metabólica	Grupos		
	CN	CCA	DA
<b>MEEM x NAA/Cr</b>	$r=-0.343$ ; $p=0.079$	ns	ns
<b>MEEM x MI/NAA</b>	ns	ns	ns
<b>BRDS PT x NAA/Cr</b>	ns	ns	$r=-0.519$ ; $p=0.011$
<b>BRDS PT x MI/NAA</b>	ns	ns	ns
<b>BRDS AC x NAA/Cr</b>	$r=0.428$ ; $p=0.060$	ns	ns
<b>BRDS AC x MI/NAA</b>	ns	ns	ns
<b>FAST x NAA/Cr</b>	ns	ns	$r=-0.485$ ; $p=0.018$
<b>FAST x MI/NAA</b>	ns	ns	$r=0.440$ $p=0.035$

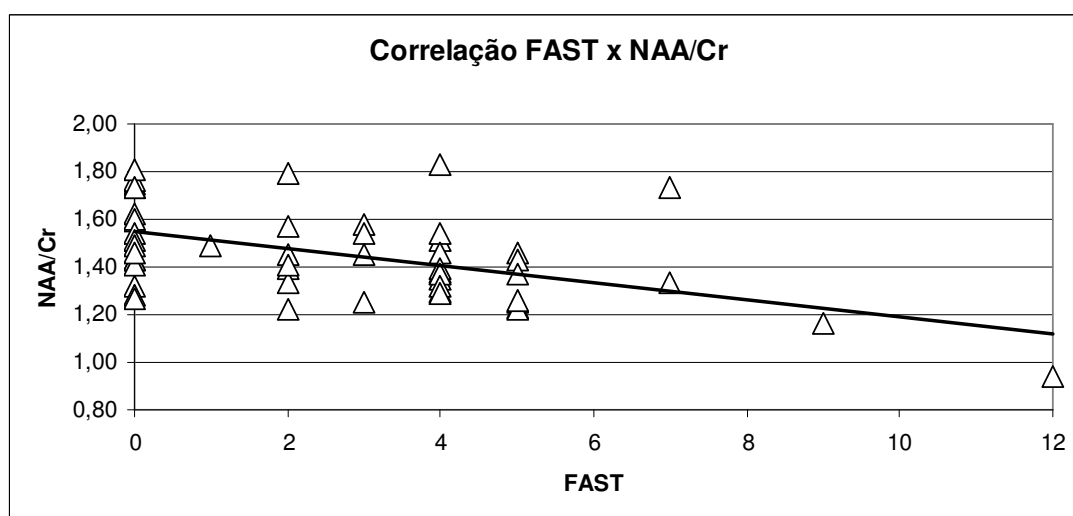
**Gráfico 15** – Correlação entre a escala MEEM e a razão NAA/Cr ( $r = 0.236$ ;  $p = 0.071$ ).



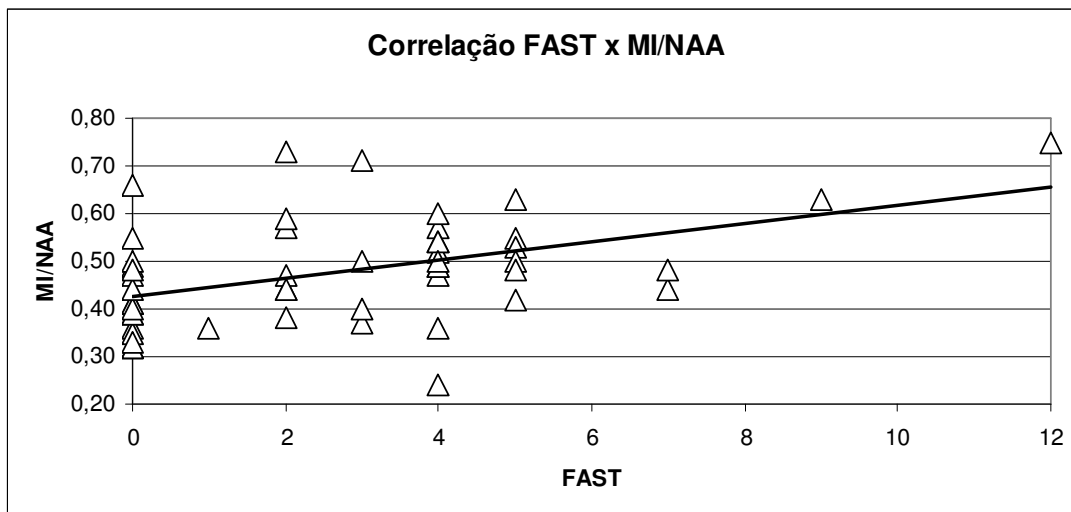
**Gráfico 16** – Correlação entre a escala MEEM e a razão MI/NAA  
( $r = -0.273$ ;  $p = 0.036$ ).



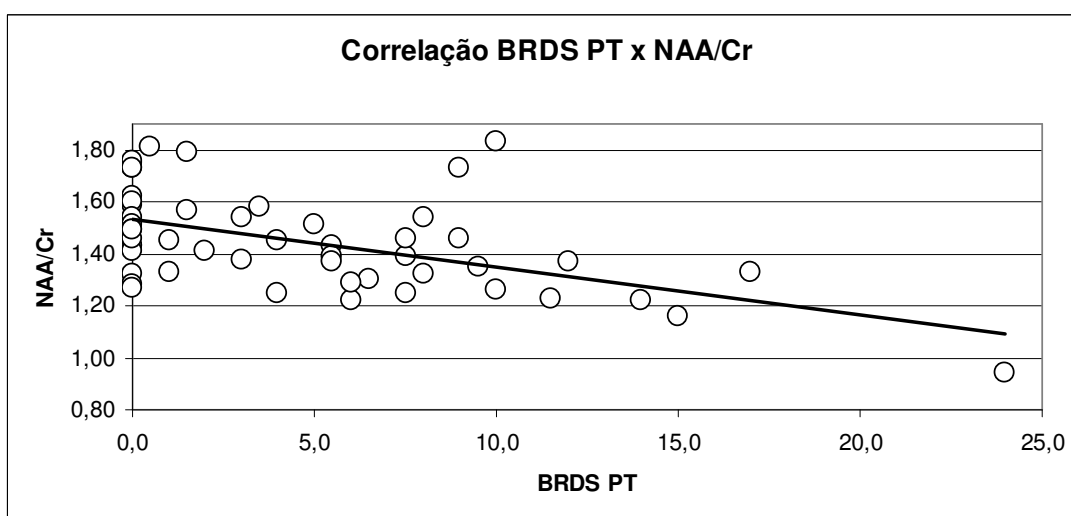
**Gráfico 17** – Correlação entre a escala FAST e a razão NAA/Cr  
( $r = -0.507$ ;  $p = 0.000$ ).



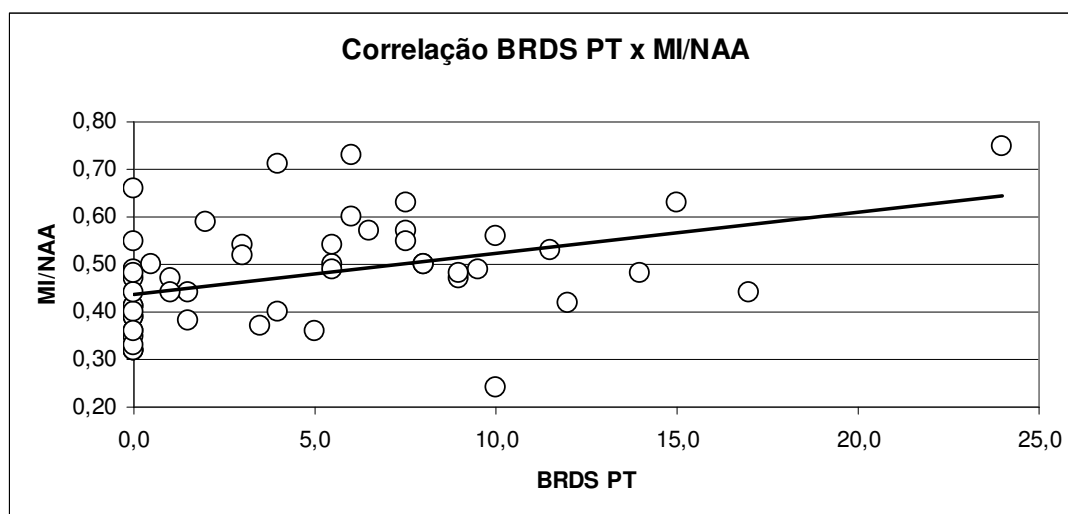
**Gráfico 18** – Correlação entre a escala FAST e a razão MI/NAA  
( $r = -0.464$ ;  $p = 0.001$ ).



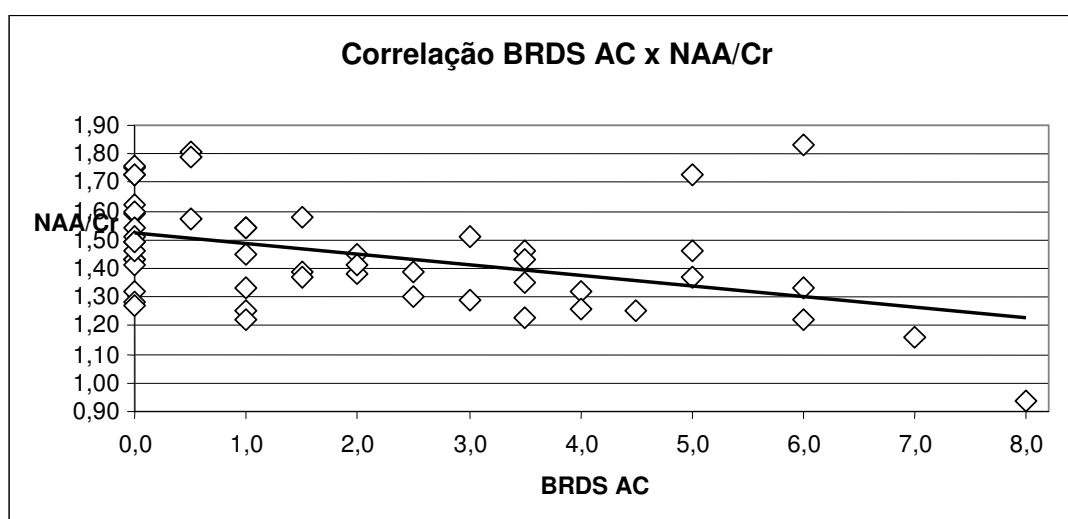
**Gráfico 19** – Correlação entre a escala BRDS PT e a razão NAA/Cr  
( $r = -0.532$ ;  $p = 0.000$ ).



**Gráfico 20** – Correlação entre a escala BRDS PT e a razão MI/NAA  
( $r = 0.420$ ;  $p = 0.002$ ).

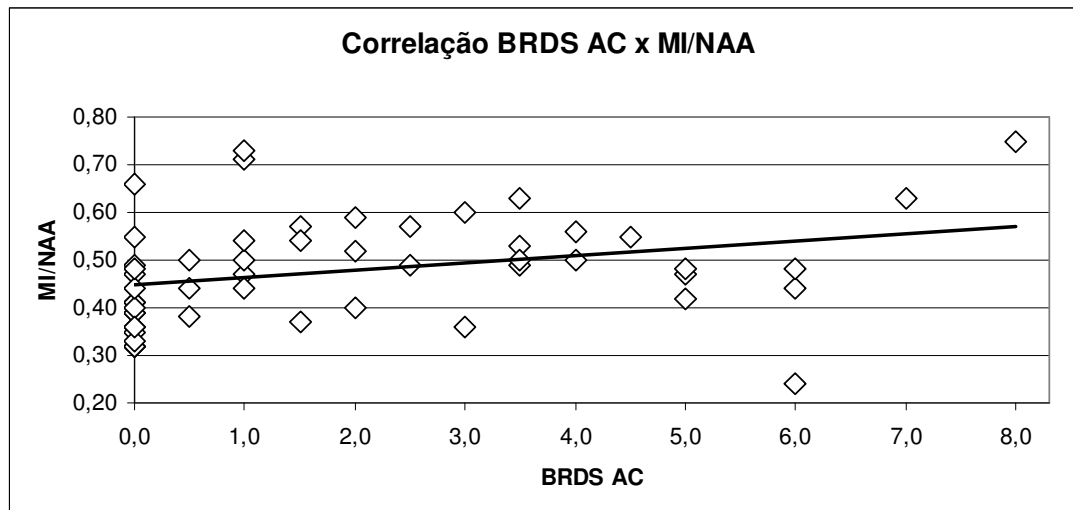


**Gráfico 21** – Correlação entre a escala BRDS AC e a razão NAA/Cr  
( $r = -0.433$ ;  $p = 0.001$ ).





**Gráfico 22** – Correlação entre a escala BRDS AC e a razão MI/NAA  
( $r = 0.309$ ;  $p = 0.026$ ).



### 5.5. Análise da função discriminante

A análise da função discriminante foi realizada utilizando as razões metabólicas NAA/Cr e MI/NAA, e as escalas BRDS PT, BRDS AC e FAST, com o propósito de verificar qual das escalas neuropsiquiátricas ou razões metabólicas da  $^1\text{H-ERM}$  classificariam com maior precisão os indivíduos dos três grupos estudados (tabelas 15 e 16).

Na comparação dos grupos CN e CCA (tabela 15), as escalas FAST e BRDS AC apresentaram melhor resultado na exata classificação dos indivíduos: FAST – 88.9% dos casos de CCA (sensibilidade) e 90% dos controles (especificidade), com classificação correta global de 89.7%; BRDS AC – 88.9% do grupo CCA e 85% do grupo CN, com classificação global de 86.2% dos indivíduos avaliados. A escala BRDS PT classificou corretamente

90% dos indivíduos normais, e apenas 66.7% do grupo CCA, com correta classificação global dos indivíduos de 82.8%. A associação de todas estas escalas resultou em uma taxa global de acerto de 89.7%.

Ao analisar apenas a <sup>1</sup>H-ERM (tabela 15), o grupo controle normal foi corretamente classificado em 100% dos casos com a razão NAA/Cr, e em 97% dos casos ao utilizar as razões MI/NAA ou NAA/Cr + MI/NAA. Por outro lado, os indivíduos do grupo CCA apresentaram índices baixos ou nulos de classificação ao utilizar as razões NAA/Cr (0%), MI/NAA (20%) e NAA/Cr + MI/NAA (20%). A taxa global de acerto com a análise conjunta destas razões foi de 79.1%.

A associação destas escalas e razões metabólicas foi capaz de classificar corretamente 93.1% de todos os indivíduos dos grupos CN e CCA. É interessante observar que a associação da <sup>1</sup>H-ERM às escalas neuropsiquiátricas adicionou 5 pontos percentuais na especificidade diagnóstica, e 3.4% na acurácia (correta classificação global dos indivíduos CN e CCA).

Ao comparar os grupos CN e DA (tabela 16), a aplicação isolada ou conjunta das escalas FAST, BRDS PT e BRDS AC classificou corretamente 100% dos casos de DA. O grupo controle foi corretamente classificado em 90% dos casos ao aplicar as escalas FAST e BRDS PT, e em 100% dos casos com escala BRDS AC. Ao aplicar todas estas escalas juntas, o grupo DA foi corretamente classificado em 100% dos casos, e o grupo CN em 90%, com uma taxa global de 95.3% de acerto.

Ao utilizar as razões NAA/Cr, MI/NAA e NAA/Cr + MI/NAA, o grupo CN foi corretamente classificado em 78.8% (NAA/Cr), 93.9% (MI/NAA) e 87.9% (NAA/Cr + MI/NAA). Em relação aos indivíduos do grupo DA, a correta classificação foi de 72% com a razão NAA/Cr, e de 52% com a razão MI/NAA, e 68% com a associação das razões NAA/Cr e MI/NAA. A avaliação conjunta destas razões resultou em 79.3% de classificação diagnóstica correta dos indivíduos dos grupos CN e DA.

Vale a pena ressaltar que, mais uma vez, ao adicionar a <sup>1</sup>H-ERM às escalas neuropsiquiátricas acima mencionadas, foi obtido um incremento de 5 pontos percentuais na especificidade diagnóstica, e de 2.4% na acurácia diagnóstica, atingindo, respectivamente, 95% e 97.7%.

Em resumo, ao adicionar a <sup>1</sup>H-ERM às escalas neuropsiquiátricas acima mencionadas obtivemos um incremento de 5% (CN vs. CCA, e CN vs. DA) na especificidade diagnóstica, e de 3.4% (CN vs. CCA) e de 2.4% (CN vs. DA) na acurácia global, permitindo um maior poder de detecção dos pacientes com CCA e DA.

**Tabela 15 – Análise da Função Discriminante: CN versus CCA**

TESTE	N TOTAL	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	ACURÁCIA
<b>FAST</b>	20 CN; 9 CCA	8 (88.9%) *	18 (90%) *	26 (89.7%) *
<b>BRDS PT</b>	20 CN; 9 CCA	6 (66.7%) *	18 (90%) *	24 (82.8%) *
<b>BRDS AC</b>	20 CN; 9 CCA	8 (88.9%) *	17 (85%) *	25 (86.2%) *
<b>NAA/Cr</b>	33 CN; 10 CCA	0 (0%) *	33 (100%) *	33 (76.7%) *
<b>MI/NAA</b>	33 CN; 10 CCA	2 (20%) *	32 (97%) *	34 (79.1%) *
<b>NAA/Cr + MI/NAA</b>	33 CN; 10 CCA	2 (20%) *	32 (97%) *	34 (79.1%) *
<b>COMBINAÇÃO 1 **</b>	20 CN; 9 CCA	8 (88.9%) *	18 (90%) *	26 (89.7%) *
<b>COMBINAÇÃO 2 ***</b>	20 CN; 9 CCA	8 (88.9%) *	19 (95%) *	27 (93.1%) *

\* número de indivíduos ( percentual)

\*\* BRDS PT, BRDS AC e FAST juntos

\*\*\* BRDS PT, BRDS AC, FAST, NAA/Cr e MI/NAA juntos

**Tabela 16 – Análise da Função Discriminante: CN versus DA**

TESTE	N TOTAL	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	ACURÁCIA
<b>FAST</b>	20 CN; 23 DA	23 (100%) *	18 (90%) *	41 (95.3%) *
<b>BRDS PT</b>	20 CN; 23 DA	23 (100%) *	18 (90%) *	41 (95.3%) *
<b>BRDS AC</b>	20 CN; 23 DA	23 (100%) *	20 (100%) *	43 (100%) *
<b>NAA/Cr</b>	33 CN; 25 DA	18 (72%) *	26 (78.8%) *	44 (75.9%) *
<b>MI/NAA</b>	33 CN; 25 DA	13 (52%) *	31 (93.9%) *	44 (75.9%) *
<b>NAA/Cr + MI/NAA</b>	33 CN; 25 DA	17 (68%) *	29 (87.9%) *	46 (79.3%) *
<b>COMBINAÇÃO 1 **</b>	20 CN; 23 DA	23 (100%) *	18 (90%) *	41 (95.3%) *
<b>COMBINAÇÃO 2 ***</b>	20 CN; 23 DA	23 (100%) *	19 (95%) *	42 (97.7%) *

\* número de indivíduos ( percentual)

\*\* BRDS PT, BRDS AC e FAST juntos

\*\*\* BRDS PT, BRDS AC, FAST, NAA/Cr e MI/NAA juntos

## 6. LIMITAÇÕES DO PRESENTE TRABALHO

1 – No presente estudo, não foi realizada a correção do volume de tecido cerebral incluído no voxel da  $^1\text{H-ERM}$ . Pretendemos, em trabalhos futuros, incluir esta correção, já que o grau de atrofia cortical entre os diferentes pacientes pode ser variável e influenciar o resultado final. Entretanto, numa revisão realizada em 2002, Firbank e cols. consideraram que ao se calcular razões com a creatina, a quantidade de líquido existente dentro do voxel seria corrigido, permitindo inferir que a razão NAA/Cr indicaria a alteração da concentração do NAA (ou Cr) por volume de tecido cerebral, já que o líquido possui baixas concentrações de metabólitos visíveis na ressonância magnética.

2 – Não obtivemos confirmação diagnóstica histopatológica em nenhum dos grupos avaliados.

3 – Idealmente, no contexto de detecção do declínio cognitivo leve e da DA em fases bastante iniciais, o volume de interesse da espectroscopia deveria ter analisado o córtex entorrinal e o hipocampo, o que não foi realizado no presente estudo devido a limitações técnicas. Neste sentido, Engelhardt e cols. (2005) avaliaram o hipocampo de 20 indivíduos normais e de 40 pacientes com DA provável através da  $^1\text{H-ERM}$  ( $\text{TE}=50\text{ms}$ ), e evidenciaram redução do NAA, e aumento do MI e da razão MI/NAA nos pacientes com DA em comparação ao grupo CN. Apesar da localização espectroscópica no hipocampo, este trabalho não realizou uma avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica mais detalhada, tendo apenas utilizado o

MEEM (para a avaliação cognitiva) e o CDR (para o estadiamento da doença). Em um outro estudo recente, Chao e cols. (2005) também realizaram espectroscopia de prótons dos hipocampos. Foi observada redução significativa do nível do NAA hipocampal dos indivíduos com DA e CIND em comparação ao grupo controle normal, mas não se observou diferença entre os grupos DA e CIND. Chao dicotomizou o grupo CIND em duas amostras: os que permaneceram estáveis cognitivamente, e outros que converteram para a demência. Nesta situação, menores níveis de NAA hipocampal foram observados no grupo CIND que evoluiu para demência (achado significativo) em comparação aos controles normais. Não foram observadas diferenças entre os grupos CIND estável e controle, ou entre os dois subgrupos do CIND. Convém ressaltar que este estudo utilizou tempo de eco longo (TE=135ms), o que não permitiu a identificação e análise do mioinositol.

4 – O número de indivíduos estudados no grupo CCA foi bastante reduzido. Estudos futuros deverão incluir uma amostra mais numerosa, para verificar se é possível diferenciar o grupo CCA dos indivíduos normais ou com DA inicial, especialmente com o estudo espectroscópico da região hipocampal. O mesmo tipo de inconveniente foi observado e assinalado por Chao e cols. (2005) em relação a amostra com indivíduos com CIND.

## 7. DISCUSSÃO

Os principais achados deste trabalho foram os seguintes: 1) A concentração relativa do NAA no córtex parietal-cíngulo posterior dos indivíduos com DA foi significativamente menor que a observada no grupo controle normal. 2) O valor da razão MI/NAA foi significativamente maior no grupo DA em relação ao grupo CN. Estas alterações não foram influenciadas por diferenças de gênero ou idade. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos CN versus CCA, e CCA versus DA com as razões NAA/Cr e MI/NAA, e entre nenhum dos três grupos estudados com as razões Col/Cr e MI/Cr. 3) Houve correlação significativa da razão NAA/Cr com as escalas BRDS PT ( $r=-0.532$ ,  $p=0.000$ ), BRDS AC ( $r=-0.433$ ,  $p=0.001$ ) e FAST ( $r=-0.507$ ,  $p=0.000$ ), com tendência a significância com a escala MEEM ( $r=0.236$ ,  $p=0.071$ ). 4) Foi observada correlação significativa entre a razão MI/NAA com as escalas MEEM ( $r=-0.273$ ,  $p=0.036$ ), BRDS PT ( $r=0.420$ ,  $p=0.002$ ), BRDS AC ( $r=-0.309$ ,  $p=0.026$ ) e FAST ( $r=-0.464$ ,  $p=0.001$ ). 5) Ao comparar os grupos CN e CCA através da análise da função discriminante, foi obtido um incremento de 5% na especificidade e de 3.4% na acurácia diagnóstica ao avaliar as razões metabólicas NAA/Cr e MI/NAA em conjunto à avaliação neuropsiquiátrica através das escalas BRDS PT, BRDS AC e FAST. Na comparação dos grupos CN e DA, a inclusão dos dados da  $^1\text{H-ERM}$  à avaliação neuropsiquiátrica determinou um incremento de 5% na especificidade e de 2.4% na acurácia diagnóstica, que por sua vez passaram a atingir, respectivamente, 95% e 97.7%. Convém ressaltar que a

média do escore obtido no CDR dos indivíduos do grupo DA era baixa (CDR=1.36), estando relacionada a quadros demências predominantemente leves. Estes achados sugerem que a redução do NAA/Cr e a elevação do MI/NAA no córtex parietal/cíngulo posterior são biologicamente significativas, podendo ser úteis na detecção dos pacientes com DA inicial, quando as alterações cognitivas e de memória ainda são sutis, talvez até antes que a degeneração estrutural e funcional de outras regiões corticais associativas tenham ocorrido.

Estes achados replicam os dados cada vez mais abundantes da literatura, realizados in vivo, com diferentes protocolos de imagem, que demonstram a relação existente entre o declínio cognitivo e as alterações funcionais da doença de Alzheimer, levando em consideração o significado das modificações metabólicas e de como estas se relacionam com o diagnóstico e a progressão da doença.

Já está bem estabelecido na literatura que no estágio pré-clínico da doença de Alzheimer ocorrem extensas alterações neuropatológicas no córtex entorrinal e no hipocampo, antes mesmo que o declínio cognitivo se torne clinicamente evidente. Em um segundo estágio da doença, onde as alterações clínicas já são detectáveis, observa-se comprometimento neuropatológico com disseminação ordenada e sequencial através das vias conectivas eferentes até as regiões neocorticais, e acometimento do córtex medial posterior (Hyman 1984; Hyman 1986; Braak e Braak 1991; Hof 1992; Gómez-Isla 1996 e 1997; Mesulam 2000). Há também um consenso geral de que a perda neuronal seletiva em áreas mais



vulneráveis dos cérebros com DA em comparação aos controles normais pareados por idade, respeita a hierarquia topográfica que acompanha a formação dos emaranhados neurofibrilares (Pearson 1985; Braak e Braak 1991; Arriagada 1992; Hof 1992; Gómez-Isla 1996 e 1997; De Santi 2001).

Vários autores já demonstraram forte correlação entre as alterações cognitivas e neuropatológicas da doença de Alzheimer em comparação aos controles normais, com ampla perda neuronal e maciça deposição dos emaranhados neurofibrilares no córtex entorrinal. Também foi observada forte correlação destes achados com a progressão clínica da doença, mesmo quando alterações cognitivas leves ou questionáveis eram evidenciadas, sendo interessante notar que indivíduos idosos com cognição preservada não apresentavam estas alterações no córtex entorrinal (Braak e Braak 1991; Arriagada 1992; Hof 1992; Gómez-Isla 1996 e 1997; De Santi 2001).

Giannakopoulos e cols. (2003) demonstraram que a perda neuronal e aumento na contagem dos ENFs (no córtex entorrinal, e nas áreas CA1 do hipocampo e 9 de Broadmann) eram os melhores indicadores de pior pontuação no MEEM. Gómez-Isla e cols. (1996) demonstraram marcada perda neuronal (maior que 50%) na camada II do córtex entorrinal, mesmo na DA inicial ou possível, quando o escore no CDR era de 0.5, sendo observados escores

progressivamente maiores quanto maior fosse a perda neuronal ou a deposição de ENFs no córtex entorrinal.

Em 1997, Gómez-Isla também demonstrou perda neuronal e aumento da deposição de ENFs na região do sulco temporal superior (córtex associativo de ordem superior), que progrediu em acordo com a duração e o grau de comprometimento cognitivo na Escala de Demência de Blessed. Por outro lado, Arriagada e cols. (1992) observaram significativa correlação positiva entre a gravidade da demência (avaliada com a Escala de Demência de Blessed) e a contagem dos ENFs neocorticais, mas não com a quantidade de placas amilóides. Não se observou correlação entre a escala de Blessed e os ENFs nas áreas límbicas, provavelmente devido a natureza do teste clínico aplicado, já que o aumento da gravidade das alterações patológicas da região límbica não necessariamente refletem a piora da pontuação na escala de Blessed. Parece existir um limiar mínimo de perda neuronal e da contagem de ENFs no córtex entorrinal para que os sintomas iniciais de perda de memória da DA sejam detectáveis (Gómez-Isla 1996), sendo que a demência poderia resultar da quebra progressiva dos sistemas neurais nas áreas neocorticais associativas e de projeção dos núcleos subcorticais (Hyman 1986; Arriagada 1992).

Em nosso trabalho percebeu-se significativa correlação entre a razão NAA/Cr e as escalas BRDS (pontuação total e atividades cotidianas) e FAST, e da razão MI/NAA com as escalas MEEM, BRDS

(pontuação total e atividades cotidianas) e FAST, não sofrendo influência das covariáveis idade e sexo (tabelas 8 e 9). Apesar de não termos obtido a confirmação histopatológica dos indivíduos aqui estudados, vale ressaltar que a escala de demência de Blessed-Roth resultou das comparações entre os escores obtidos neste teste e a contagem de placas senis observada nas autópsias dos mesmos indivíduos, apresentando correlações altamente significativas em várias áreas isocorticais, o que permite avaliar medidas clínicas quantitativas da demência e índices neuropatológicos do tipo e gravidade da doença (Blessed 1968). Por outro lado, a escala FAST permite avaliar longitudinalmente as alterações funcionais em pacientes com DA, sendo única na habilidade de elucidar o padrão do declínio progressivo, ordinal e funcional que parece ser inerente à DA (Sclan e Reisberg 1992), tornando todo o curso da doença facilmente identificável (Reisberg 1988).

No BRDS, as subescalas “Hábitos” (à mesa, de se vestir, controle esfinteriano) e “Personalidade, interesses e motivação” não diferenciaram nenhum dos nossos grupos, nem apresentaram quaisquer correlações com as razões metabólicas da <sup>1</sup>H-ERM. Provavelmente isto se deve ao fato de que nossa amostra com DA era basicamente composta por indivíduos com pontuação baixa no CDR (demência leve-inicial), e de que estas competências somente são comprometidas mais tardiamente na evolução da doença de Alzheimer (Folstein 1997).

Nos estudos funcionais de PET de Reiman (1996) e Small (2000), indivíduos portadores do alelo APOE-4 (um conhecido fator de risco genético para a DA de início tardio) e performance normal em testes de memória, apresentavam hipometabolismo na região do cíngulo posterior. Small e cols. (2000) também demonstraram correlação significativa do hipometabolismo cortical parietal inferior, temporal e do cíngulo posterior com o declínio da memória 2 anos mais tarde nos indivíduos carreadores do APOE-4. Baseado nestes achados, foi aventada a possibilidade de que os déficits metabólicos regionais poderiam refletir a projeção de neurônios disfuncionais de outras regiões cerebrais, refletindo diminuição da atividade sináptica devido a perda ou disfunção das sinapses.

Reforçando a concepção de que possíveis distúrbios metabólicos observados na região do cíngulo posterior, em fases muito iniciais ou precoces da doença de Alzheimer poderiam derivar de lesões em áreas remotas primariamente comprometidas nesta patologia (no caso, o córtex entorrinal e o hipocampo), Rango e cols. (1995) realizaram um estudo experimental com lesão axonal secundária ao estiramento do nervo óptico em porquinhos da Índia, e observaram declínio agudo do NAA na projeção do corpo geniculado lateral e dos colículos superiores, com posterior recuperação dos seus níveis, sugerindo que a diminuição do NAA poderia ser secundário a deaferentação aguda no sistema nervoso central, determinando redução trans-sináptica dos seus níveis.

De acordo com as informações previamente discutidas, é possível que a redução dos níveis do NAA no córtex do cíngulo posterior, em pacientes com DA inicial, e talvez em menor grau nos pacientes com comprometimento cognitivo amnésico, seja inicialmente resultante do comprometimento neuronal funcional devido às extensas alterações neuropatológicas do córtex entorrinal e do hipocampo, que já estão presentes mesmo durante as fases pré-clínicas da DA, e não apenas secundária a morte neuronal (regional ou distalmente).

Vários estudos com espectroscopia de prótons documentaram redução do NAA e elevação do MI em pacientes com DA em comparação a controles normais (Miller 1993; Moats 1995; Shonk 1995; Parnetti 1997; Lazeyras 1998; Rose 1999; Kantarci 2000, 2002 e 2003; Huang 2001; Petrella 2003).

O N-acetilaspartato é um metabólito predominantemente intra-neuronal, amplamente aceito como marcador da densidade neuroaxonal, não sendo detectável nas células gliais (Miller 1991; Simmons 1991; Tsai e Coile 1995; Pfefferbaum 1999). A sua concentração em cérebros normais parece não se modificar significativamente ao longo do tempo, como observado por Kwo-On-Yuen e cols. (1994), que estudaram sete amostras de cérebros normais, com idade variando de 38 a 75 anos. O NAA pode estar diminuído em patologias com comprometimento neuronal (tumores, acidente vascular, encefalopatia hipóxica, demência) (Castillo 1996;

Ross 1996; Valenzuela 2001), mas também pode refletir a viabilidade dos neurônios, com recuperação pelo menos parcial dos seus níveis após vários tipos de insultos (Miller 1991; Simmons 1991; Tsai e Coile 1995; Castillo 1996; Ross 1996; Valenzuela 2001; Petrella 2003), tais como na esclerose múltipla recorrente (De Stefano 1993; Bitsch 1999), na recuperação de lesões cerebrais traumáticas, ou em pacientes com o complexo demencial da SIDA após a terapia com drogas (Vion-Dury 1995).

Na doença de Alzheimer, a depleção dos níveis do NAA é maior no córtex do que na substância branca (Schuff 1998; Valenzuela 2001). O declínio do NAA não parece estar relacionado à gravidade da demência, e pode ocorrer de forma independente da atrofia regional (Adalsteinsson 2000), provavelmente refletindo a diminuição da viabilidade neuronal (Valenzuela 2001).

Em um recente estudo, Engelhardt e cols. (2005) sugerem que a razão NAA/Cr não é capaz de diferenciar de forma significativa pacientes com CDR variando de zero a dois quando o voxel estava localizado no cíngulo posterior. Contrariando este trabalho, nossos achados efetivamente demonstram que é possível diferenciar significativamente os indivíduos com CDR=0 (grupo controle) daqueles com CDR $\geq$ 1 (grupo DA) quando o cíngulo posterior era abordado na  $^1\text{H}$ -ERM (tabelas 11 e 12).

O mioinositol é outro importante metabólito no contexto da DA. Vários estudos com espectroscopia de prótons já demonstraram níveis

elevados do MI em indivíduos com comprometimento cognitivo leve e com DA (Ernst 1997; Kantarci 2000 e 2002; Valenzuela 2001), com o incremento dos níveis do MI precedendo a redução do NAA (Kantarci 2000; Huang 2001). Contudo, a elevação dos níveis do MI não parece ser um achado específico da DA (Huang 2001), podendo também ser observada em outros quadros neurodegenerativos como no córtex frontal da demência fronto-temporal (Ernst 1997) e em placas de esclerose múltipla (Bitsch 1999). Permanece obscuro o mecanismo através do qual estas doenças determinam o aumento do pico deste metabólito. O MI está primariamente localizado nas células gliais, podendo representar um possível marcador glial (Bitsch 1999; Ernst 1997; Kantarci 2000 e 2002; Huang 2001; Valenzuela 2001). Bitsch e cols. (1999) observaram o aumento dos níveis do MI em placas de esclerose múltipla onde havia proliferação glial histologicamente comprovada. Inclusive já foi demonstrado em estudos neuropatológicos a presença de hipertrofia glial ou gliose em associação a perda neuronal na demência (Ernst 1997). A elevação do MI em pacientes com comprometimento cognitivo leve poderia estar associada a inflamação e ativação glial, que precederia a disfunção e a perda neuronal da DA (Kantarci 2002; Petrella 2003). Logo, níveis elevados do MI poderiam ser consequentes à ativação e ao aumento do conteúdo glial. O MI apresenta também a função de manter o volume celular, já que é um osmólito orgânico de células neurogliais. É possível que, em resposta a perda neuronal, as células

neurogliais regionais se tornem hipertróficas, acumulando o MI para manter o volume celular aumentado (Ernst 1997). O MI é também um precursor da síntese e regeneração dos fosfolipídeos de membrana (fosfatidil inositol). A inibição da enzima responsável por esta conversão poderia resultar em elevação do MI (Lee 2003). O acúmulo do MI e a depleção do fosfatidil inositol já foi demonstrada postmortem em cérebros com DA (Stokes 1987; Miller 1993). Outro dado interessante sobre o MI reside no seu possível papel desintoxicante no fígado, onde é quebrado em glucoronato. Talvez este metabólito desempenhe um papel desintoxicador em cérebros com DA (Castillo 1996; Lazeyras 1998; Valenzuela 2001).

Vários estudos com  $^1\text{H}$ -ERM demonstraram elevação dos níveis do MI em pacientes com DA em comparação a controles normais (Miller 1993; Moats 1995; Shonk 1995; Parnetti 1997; Lazeyras 1998; Rose 1999; Kantarci 2000, 2002 e 2003; Huang 2001; Petrella 2003), inclusive na região do cíngulo posterior (Kantarci 2002). Porém, embora previamente esperado, nosso trabalho não conseguiu demonstrar a elevação dos níveis do MI (aferidos através da razão MI/Cr) nos grupos CCA ou DA em comparação ao grupo controle normal. Achado semelhante foi observado em um estudo recente de Engelhardt e cols. (2005), que também não conseguiu demonstrar diferenças da razão MI/Cr ao analisar tanto a região hipocampal quanto a do cíngulo posterior na comparação entre indivíduos com DA (CDR de 1 a 3) e controles normais (CDR = 0).



A especificidade clínica da diminuição do NAA na doença de Alzheimer é baixa, mas a acurácia diagnóstica da DA aumenta com a análise associada do MI, conforme demonstrado por Shonk e cols. (1995). Estes autores demonstraram uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 95%, com valor preditivo positivo de 98% na detecção da DA provável ao utilizar a razão MI/NAA. Vários autores consideram que a razão MI/NAA ou NAA/MI permitiriam uma melhor diferenciação dos pacientes com DA daqueles indivíduos cognitivamente normais (Moats 1995; Parnetti 1997; Kantarci 2003). Shonk e cols. (1995) estabeleceram através da curva ROC o valor de 0.52 para a razão MI/NAA com o intuito de diferenciar a DA provável de outras demências. Em nosso estudo também demonstramos o papel significativo da razão MI/NAA na diferenciação dos grupos CN (CDR = 0) e DA (CDR médio de 1.36).

Os nossos achados de redução dos níveis corticais do NAA/Cr e elevação do MI/NAA em pacientes com DA provável em comparação aos indivíduos controle não pode ser apenas explicada em termos de gênero ou idade, já que estes resultados permaneceram estatisticamente significantes após controlar os efeitos de interação da idade e sexo (tabelas 11 e 12).

Os resultados obtidos no presente trabalho estão parcialmente de acordo com o estudo de Kantarci e cols. (2002), que avaliaram a região do cíngulo posterior com  $^1\text{H}$ -ERM. Neste estudo, pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) eram diferenciados de idosos

normais e dos pacientes com DA quando a  $^1\text{H-ERM}$ , a volumetria hipocampal e a performance em testes cognitivos foram levados em consideração, com os pacientes do grupo CCL apresentando uma posição intermediária entre os controles normais e os pacientes com DA. Entretanto, os níveis do NAA/Cr no cíngulo posterior não diferenciaram de forma significativa os indivíduos com CCL dos normais. A medida mais sensível para a distinguir os grupos CN e DA foi a razão NAA/MI e a volumetria hipocampal, e entre os grupos CCL e DA, a razão NAA/Cr.

Apesar de em nosso trabalho não termos detectado diferenças significativas entre os grupos CN versus CCA e CCA versus DA através da  $^1\text{H-ERM}$ , a média do valor obtido nas razões NAA/Cr e MI/NAA se mostrou intermediária entre os grupos CN e DA (tabela 10). Talvez, se o número de indivíduos da nossa amostra CCA fosse maior, e se o voxel da  $^1\text{H-ERM}$  tivesse sido posicionado nas estruturas hipocampais/entorrinais, as diferenças entre os grupos poderiam ser significativas. Em um trabalho recentemente publicado, Chao e cols. (2005) demonstraram que pacientes com CIND apresentavam valores intermediários do NAA cortical no lobo parietal em comparação aos grupos DA e CN, porém este achado não foi significativo. Estes autores também mostraram redução da concentração do NAA hipocampal associado à redução volumétrica do hipocampo e do córtex entorrinal em indivíduos com CIND em comparação aos controles normais, com correlação significativa com a pior performance em testes de memória declarativa. Estes achados seriam consistentes com a progressão

topográfica neurofibrilar da DA, iniciando-se no lobo temporal medial, e posteriormente disseminando para níveis superiores de áreas isocorticais.

Indivíduos com comprometimento cognitivo leve devem ser precocemente identificados e acompanhados de perto em relação ao declínio cognitivo e funcional já que este grupo apresenta uma elevada taxa de conversão para a doença de Alzheimer (12 a 15% por ano) em comparação aos idosos cognitivamente normais (1 a 2% por ano) (Celsis 2000; Petersen 2001 A e B). Quanto mais precoce o diagnóstico da DA for feito, melhores resultados poderiam ser observados com a terapêutica atualmente disponível, determinando grande impacto médico e social.

Os critérios do NINCDS-ADRDA combinam a história com o exame físico e cognitivo, incluindo análise do sangue e estudos por neuroimagem com o propósito de permitir o diagnóstico de DA provável, e excluir outras causas secundárias de demência (McKhann 1984). Neste sentido, as medidas neuropsicológicas e de imagem estrutural são ferramentas promissoras no diagnóstico da doença de Alzheimer. Porém, a sobreposição com os achados da população controle limita sua validade na análise individual (Fox e Rossor 1999).

Com o intuito de aumentar a especificidade e a acurácia dos critérios utilizados no NINCDS-ADRDA, a <sup>1</sup>H-ERM poderia ser incluída na rotina de neuroimagem. Esta possibilidade é reforçada com os nossos achados de significativo incremento da especificidade (5%) e da acurácia diagnóstica (2.4% a 3.4%) dos indivíduos com doença de

Alzheimer leve-inicial e com comprometimento cognitivo leve amnésico (respectivamente) em comparação aos controles idosos normais. A  $^1\text{H}$ -ERM modifica em muito pouco o tempo total do estudo de ressonância magnética, e pode ser utilizada como um método adjuvante à avaliação anatômica global dos pacientes com prejuízo da memória ou cognitivas de ordem superior.

Entretanto, a  $^1\text{H}$ -ERM deve ser interpretada sempre em conjunto com as informações clínicas do paciente. Doenças como o diabetes mellitus, a insuficiência renal ou hepática podem comprometer a interpretação da  $^1\text{H}$ -ERM na avaliação de possíveis quadros demenciais ao utilizar as razões que incluem o metabólito mioinositol (MI/Cr e MI/NAA). O nível do MI pode estar aumentado na presença do diabetes (Kreis 1992; Miller 1993; Shonk 1995; Ross 1996; Danielsen 1999) e da insuficiência renal crônica (Shonk 1995), ou reduzido ou indetectável na presença de encefalopatia hepática (Miller 1993; Ross 1996; Danielsen 1999; Valenzuela 2001), com possível normalização dos seus níveis após o transplante renal ou hepático (Ross 1996; Danielsen 1999; Valenzuela 2001). Este fato tem grande importância visto que algumas destas patologias, tais como o diabetes são bastante prevalentes na população em geral (Goldenberg 2003).

Apesar de existir um perfil espectroscópico preliminar dos indivíduos com DA, demonstrando níveis reduzidos do NAA (refletindo disfunção ou perda neuronal) e elevados do mio-inositol (possivelmente refletindo a proliferação das células gliais que acompanha a morte neuronal) nos

cérebros com esta patologia, mesmo nos quadros iniciais, alguns autores consideram que ainda existe superposição bioquímica excessiva dos padrões espectroscópicos obtidos em indivíduos com comprometimento cognitivo leve, impedindo a sua diferenciação adequada dos controles normais e dos pacientes com DA, indicando que esta técnica ainda é limitada para o diagnóstico ou na determinação do seu valor preditivo (Kantarci 2000; Rivas-Vasquez 2004). Neste sentido, faz-se necessário correlacionar os achados espectroscópicos com os dados obtidos nas escalas neuropsiquiátricas, a fim de que a acurácia diagnóstica possa atingir patamares mais elevados, fato este por nós demonstrado nas tabelas 15 e 16.

Estes resultados mostram que a  $^1\text{H-ERM}$  no cíngulo posterior pode ser útil na detecção dos pacientes com DA inicial, quando as alterações cognitivas e de memória ainda são sutis, e antes que perda neuronal de regiões selecionadas, e a degeneração estrutural e funcional nas regiões corticais associativas tenham ocorrido. Se considerarmos que inicialmente predomina o prejuízo funcional dos neurônios, a utilização da  $^1\text{H-ERM}$  pode ser potencialmente útil na monitorização de possíveis efeitos restauradores de futuros tratamentos para a demência.

Em resumo, a combinação da  $^1\text{H-ERM}$  do córtex parietal-cíngulo posterior com escalas neuropsiquiátricas simples (tais como o BRDS e o FAST) aumentam a especificidade diagnóstica e a capacidade de detecção dos indivíduos com CCA e DA. Este achado, se confirmado, sinaliza que a  $^1\text{H-ERM}$  pode ter grande valor na identificação dos indivíduos com

comprometimento cognitivo leve amnésico e com doença de Alzheimer inicial, quando as alterações cognitivas e de memória ainda são sutis, sendo um método que pode ser facilmente incorporado a rotina anatômica da ressonância magnética, com potencial para ter um impacto sócio-econômico significativo.

### **7.1. Considerações finais**

Seria interessante que trabalhos futuros pudessem avaliar tanto indivíduos com comprometimento cognitivo leve quanto as várias fases da DA (inclusive as mais avançadas), realizando a correlação dos achados histopatológicos (incluindo contagem neuronal, de células gliais, dos emaranhados neurofibrilares e das placas amilóides nas regiões transentorrinais, límbicas e isocorticais) com a avaliação espectroscópica das respectivas regiões (especialmente a análise do nível do NAA e do MI) e com os resultados de escalas neuropsiquiátricas e de testagem neuropsicológica. Estes estudos poderão ampliar os atuais conhecimentos sobre a doença de Alzheimer, esclarecendo uma série de pontos, o que facilitará o desenvolvimento de terapias farmacológicas mais eficazes.

Apesar de alguns trabalhos recentes (Chao 2005; Engelhardt 2005) terem abordado a região hipocampal e do córtex entorrinal através da <sup>1</sup>H-ERM, com resultados interessantes, estamos de acordo com Kantarci e cols. (2002) sobre a necessidade da evolução técnica dos aparelhos de

ressonância magnética, no sentido de permitir uma avaliação espectroscópica com alta qualidade do lobo temporal ântero-medial, utilizando pequenos volumes de interesse (voxel), com possível detecção precoce de alterações metabólicas antes que os sintomas da DA se tornem aparentes. O uso de técnica multivoxel, com menores volumes de interesse, potencialmente poderia ser mais sensível, já que são mais precisos no delineamento das estruturas anatômicas de interesse (Lee 2003).

Também seria muito interessante que fossem realizados estudos evolutivos do padrão metabólico obtido na  $^1\text{H}$ -ERM nos pacientes com DA submetidos ao tratamento farmacológico, a fim de verificar se existe recuperação pelo menos parcial ou estabilização dos níveis do NAA cortical, ou se os níveis do MI retornam a normalidade. Idealmente, estes dados espectroscópicos deveriam ser também correlacionados com o diagnóstico definitivo obtido através da análise histopatológica.

## 8. CONCLUSÕES

Estes resultados demonstram que a combinação da  $^1\text{H}$ -ERM do córtex parietal-cíngulo posterior com escalas neuropsiquiátricas simples e de fácil implementação na rotina clínica, aumentam a especificidade diagnóstica e a capacidade de detecção dos indivíduos com CCA e DA, em uma fase onde as alterações cognitivas e de memória ainda são sutis, com potencial para ter impacto e valor sócio-econômico relevantes.



## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADALSTEINSSON E, SULLIVAN EV, KLEINHANS N, SPIELMAN DM, PFEFFERBAUM A. Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet* 2000;355:1696-1697.

ALMKVIST O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand* 1996;165:63-71.

ALZHEIMER A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschr Psychiat Psych-Gericht Med* 1907;64:146-148.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DIAGNOSTIC AND STATISTIC MANUAL OF MENTAL DISORDERS (DSM-IV). 4a. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994: 886.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS, FOURTH EDITION, TEXT REVISION (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:147-171.

ANTUONO PG, JONES JL, WANG Y, LI SJ. Decreased glutamate + glutamine in Alzheimer's disease detected in vivo with 1H-MRS at 0.5T. *Neurology* 2001; 56: 737-742.

ARNOLD SE, HYMAN BT, FLORY J, DAMASIO AR, VAN HOESEN GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex* 1991;1:103-116.

ARRIAGADA PV, GROWDON JH, HEDLEY-WHYTE ET, HYMAN BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 631-639.

BARON JC, CHETELAT G, DESGRANGES B, PERCHEY G, LANDEAU B, DE LA SAYETTE V, EUSTACHE F. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2001;14:298-309.

BENTON AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 1968;6:53-60.

BENTON AL. The revised visual retention test. 4a ed. New York: Psychological Corporation; 1974.

BENTON AL, SIVAN AB, HAMSHER K DES, VARNEY NR, SPREEN O. Contributions to neuropsychological assessment. A clinical manual. 2a ed. New York: Oxford University Press; 1994.

BERG L. Mild senile dementia of the Alzheimer type: Diagnostic criteria and natural history. *Mount Sinai J Med* 1988;55:87-96.

BERTOLUCCI PHF, BRUCKI SMD, CAMPACCI SR, JULIANO Y. O Mini-exame do Estado Mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1994;52:1-7.

BHAKOO K, PEARCE D. In vitro expression of N-acetyl aspartate by oligodendrocytes: implications for proton magnetic resonance spectroscopy signal in vivo. *J Neurochem* 2000;74:254-262.

BIERER LM, HOF PR, PUROHIT DP, CARLIN L, SCHMEIDLER J, DAVIS KL, PERL DP. Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995;52:81-88.

BISQUERRA R, SARRIERA JC, MARTÍNEZ F. Introdução à estatística: enfoque informático com o pacote estatístico SPSS. Porto Alegre : Artmed; 2004.

BITSCH A, BRUHN H, VOUGIOUKAS V, STRINGARIS A, LASSMANN H, FRAHM J, BRÜCK W. Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *AJNR* 1999;20:1619-1627.

BLACK SE. The search for diagnostic and progression markers in AD. So near but still too far? *Neurology* 1999;52:1533-1534.

BLACKER D, ALBERT MS, BASSETT SS, GO RCP, HARRELL LE, FOLSTEIN MF. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1994;51:1198-1204.

BLESSED G, TOMLIMSON BE, ROTH M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Brit J Psychiat* 1968;114:797-811.

BONTE FJ, HARRIS TS, RONEY CA, HYNAN LS. Differential diagnosis between Alzheimer's and frontoparietal disease by the posterior cingulated sign. *J Nucl Med* 2004;45: 771-774.

BOTTINO CMC, CASTRO CC, GOMES RLE, BUCHPIGUEL CA, MARCHETTI RL, LOUZÃ NETO MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr* 2002;14:59-72.

BRAAK H, BRAAK E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* 1991;82:239-259.

BRUCKI SMD, NITRINI R, CARAMELLI P, BERTOLUCCI PHF, OKAMOTO IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.

BUCHPIGUEL CA, MATHIAS SC, ITAYA LY, BARROS NG, PORTELA LAP, FREITAS JMM, CARAMELLI P, CARRILHO PE, BACHESCHI LA, HIRONAKA FH, NITRINI R. Brain SPECT in dementia. A clinical-scintigraphic correlation. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:375-383.

BUSATTO GF, GARRIDO GEJ, ALMEIDA OP, CASTRO CC, CAMARGO CHP, CID CG, BUCHPIGUEL CA, FURUIE S, BOTTINO CM. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2003;24:221-231.

CASTILLO M, KWOCK L, MUKHERJI SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR* 1996;17:1-15.

CASTILLO M, KWOCK L, SCATIFF J, MUKHERJI SK. Proton MR Spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *MRI Clinics of North America* 1998; 6: 1-20.

CELSIS P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Ann Med* 2000;32:6-14.

CHANG L, RENST T, POLAND R, JENDEN D. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of normal aging human brain. *Life Sci* 1996;58:2049-2056.

CHANTAL S, LABELLE M, BOUCHARD RW, BRAUN CMJ, BOULANGER Y. Correlation of regional proton magnetic resonance spectroscopic metabolic changes with cognitive deficits in mild Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2002;59:955-962.

CHAO LL, SCHUFF N, KRAMER JH, DU AT, CAPIZZANO AA, O'NEILL J, WOLKOWITZ OM, JAGUST WJ, CHUI HC, MILLER BL, YAFFE K, WEINER MW. Reduced medial temporal lobe N-acetylaspartate in cognitively impaired but nondemented patients. *Neurology* 2005; 64: 282-289.

CHETELAT G, DESGRANGES B, DE LA SAYETTE V, VIADER F, EUSTACHE F, BARON J-C. Mild cognitive impairment. Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003; 60: 1374-1377.

CHÉTELAT G, LANDEAU B, EUSTACHE F, MÉZENGE F, VIADER F, DE LA SAYETTE V, DESGRANGES B, BARON J-C. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage*. In press 2005.

CRUM RM, ANTHONY JC, BASSETT SS, FOLSTEIN MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993;269:2386-2391.

CUMMINGS JL, MEGA M, GRAY K, ROSENBERG-THOMPSON S, CARUSI DA, GORNBEIN J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.

CUMMINGS JL, KAUFER D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology* 1996;47:876-883.

DANIELSEN ER, ROSS B. Basic Physics of MRS. In: *Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Diseases*. 1a. ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999: 5-22.

DAVIS PC, GRAY L, ALBERT M, WILKINSON W, HUGHES J, HEYMAN A, GADO M, KUMAR AJ, DESTIAN S, LEE C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part III. Reliability of a standardized MRI evaluation of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:1676-1680.

DE LEON MJ, GOLOMB J, GEORGE AE, CONVIT A, TARSHISH CY, MCRAE T, DE SANTI S, SMITH G, FERRIS SH, NOZ M. The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. *AJNR* 1993;14:897-906.

DE RENZI E, FAGLIONI P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex* 1978;14:41-49.

DEKOSKY ST, SCHEFF SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990;27:457-464.

DE SANTI S, LEON MJ, RUSINEK H, CONVIT A, TARSHISH CY, ROCHE A, TSUI WH, KANDIL E, BOPANA M, DAISLEY K, WANG GJ, SCHLYER D, FOWLER J. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiology of Aging*. 2001; 22: 529-539.

DE STEFANO N, FRANCIS J, ANTEL D, ARNOLD D. Reversible decreases of N-acetylaspartate in the brain of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. Proceedings of the 12<sup>th</sup> annual meeting of the Society for Resonance in Medicine 1993; 280. Abstract.

DE STEFANO N, MATTHEWS D, ARNOLD D. Reversible decreases in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn Reson Med* 1995;34:721-727.

DEWEER B, LEHERICY S, PILLON B, BAULAC M, CHIRAS J, MARSAULT C. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of the hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:590-597.

DIDIC M, ALI CHERIF A, GAMBARELLI D, PONCET M, BOUDOURESQUES J. A permanent pure amnesic syndrome of insidious onset related to Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1998; 43:526-30.

DORAISWAMY PM, CHEN JG, CHARLES HC. Brain magnetic resonance spectroscopy: role in assessing outcomes in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2000;14:457-472.

DUYCKAERTS C, HAUW JJ, PIETTE F, RAINSARD C, POULAIN V, BERTHAUX P, ESCOUROLLE R. Cortical atrophy in senile dementia of the Alzheimer type is mainly due to a decrease in cortical length. *Acta Neuropathol (Berl)* 1985;66:72-74.

EBLY 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.

ENGELHARDT E, MOREIRA DM, LAKS J, MARINHO VM, ROZENTHAL M, OLIVEIRA JR AC. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:865-870.



ENGELHARDT E, MOREIRA DM, LAKS J, CAVALCANTI JLS. Alzheimer's disease and proton magnetic resonance spectroscopy of limbic regions. A suggestion of a clinical-spectroscopic staging. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 195-200.

ERNST T, CHANG L, MELCHOR R, MEHRINGER CM. Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: Differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1997;203:829-836.

ESIRI MM, PEARSON RCA, STEEL JE, BOWEN DM, POWELL TPS. A quantitative study of the neurofibrillary tangles and the choline acetyltransferase activity in the cerebral cortex and the amygdala in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990;53:161-165.

FIRBANK MJ, HARRISON RM, O'BRIEN JT. A comprehensive review of proton magnetic resonance spectroscopy studies in dementia and Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:64-76.

FLICKER C, FERRIS SH, REISBERG B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-1009.

FOLSTEIN MF. Differential diagnosis of dementia. The clinical process. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20(1):45-57.

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-198.

FOX NC, WARRINGTON EK, FREEBOROUGH PA, HARTIKAINEN P, KENNEDY AM, STEVENS JM, ROSSOR MN. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain* 1996;119:2001-2007.

FOX NC, WARRINGTON EK, STEVENS JM, ROSSOR MN. Atrophy of the hippocampal formation in early familial Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study of at-risk members of a family with an amyloid precursor protein 717val-gly mutation. *Ann NY Acad Sci* 1996;777:226-232.

FOX NC, WARRINGTON EK, SEIFFER AL, AGNEW SK, ROSSOR MN. Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain* 1998;121:1631-1639.

FOX NC, ROSSOR MN. Diagnosis of early Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155: 33-37.

GAO S, HENDRIE HC, HALL KS, HUI S. The relationships between age, sex, and incidence of dementia and Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:809-815.

GALASKO D, EDLAND SD, MORRIS JC, CLARK C, MOHS R, KOSS E. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XI. Clinical milestones in patients with Alzheimer's disease followed over 3 years. *Neurology* 1995;45:1451-1455.

GARRIDO GEJ, FURUIE SS, BUCHPIGUEL CA, BOTTINO CMC, ALMEIDA OP, CG CID, CAMARGO CHP, CASTRO CC, GLABUS MF, BUSATTO GF. Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during memory processing in Alzheimer's disease: a combined MRI and SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:508-516.

GEORGE AE, DE LEON MJ, STYLOPOULOS LA, MILLER J, KLUGER A, SMITH G, MILLER DC. CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal/hippocampal fissure complex. *AJNR* 1990;11:101-107.

GEORGE AE, DE LEON MJ, GOLOMB J, KLUGER A, CONVIT A. Imaging the brain in dementia: expensive and futile? *AJNR* 1997;18:1847-1850.

GIANNAKOPOULOS P, HERRMANN FR, BUSSIÈRE T, BOURAS C, KÖVARI E, PERL DP, MORRISON JH, GOLD G, HOF PR. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 60: 1495-1500.

GOLDENBERG P, SCHENKMAN S, FRANCO LJ. Prevalência de diabetes mellitus: diferenças de gênero e igualdade entre os sexos. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2003; 6: 18-28.

GÓMEZ-ISLA T, PRICE J, MCKEEL DW, MORRIS JC, GROWDON JH, HYMAN BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16:4491-4500.

GÓMEZ-ISLA T, HOLLISTER R, WEST H, MUI S, GROWDON JH, PETERSEN RC, PARISI JE, HYMAN BT. Neuronal loss correlates but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;41:17-24.

GRAHAM JE, ROCKWOOD K, BEATTIE BL, EASTWOOD , GAUTHIER S, TUOKKO H, MCDOWELL I. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793-1796.

GRIGOLETTO F, ZAPPALÀ G, ANDERSON DW, LEBOWITZ BD. Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology* 1999;53: 315-320.

GROBER E, BUSCHKE H, CRYSTAL H, BANG S, DRESNER R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38:900-903.

GROWDON JH. Biomarkers of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:281-282.

HACHINSKI VC; ILIFF LD; ZILHKA E; DU BOULAY GH; MCALLISTER VL; MARSHALL J; RUSSELL RW; SYMON L. Cerebral blood flow in dementias. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.

HAYMAN LA, FULLER GN, CAVAZOS JE, PFLEGER MJ, MEYERS CA, JACKSON EF. The hippocampus: normal anatomy and pathology. *AJR* 1998;171:1139-1146.

HEATON RK, CHELUNE GJ, TALLEY JL, KAY GG, CURTISS G. Wisconsin Card Sorting Test. Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources:1993.

HERLITZ A, SMALL B, FRATIGLIONI L, ALMKVIST O, VITANEM M, BACKMAN L. Detection of mild dementia in community surveys. Is it possible to increase the accuracy of our diagnostic instruments. Arch Neurol 1997;54:319-324.

HIRATA Y, MATSUDA H, NEMOTO K, OHNISHI T, HIRAO K, YAMASHITA F, ASADA T, IWABUCHI S, SAMEJIMA H. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. Neuroscience Letters 2005;382:269-274.

HODGES JR, PATTERSON K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuropsychologia 1995;33:441-459.

HOF PR, BIERER LM, PERL DP, DELACOURTE A, BUEE L, BOURAS C, MORRISON JH. Evidence for early vulnerability of the medial and inferior aspects of the temporal lobe in an 82-year-old patient with preclinical signs of dementia. Regional and laminar distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques. Arch Neurol 1992; 49: 946-953.

HOWIESON D, DAME A, CAMICIOLI R, SEXTON G, PAYAMI H, KAYE J. Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. J Am Geriatr Soc 1997;45:584-589.

HUANG W, ALEXANDER GE, CHANG L, SHETTY HU, KRASUSKI JS, RAPOPORT SI, SCHAPIRO MB. Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer's disease: A <sup>1</sup>H MRS study. *Neurology* 2001;57:626-632.

HUESGEN CT, BURGER PC, CRAIN BJ, JOHNSON GA. In vitro MR microscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:145-152.

HYMAN BT, VAN HOESEN GW, DAMASIO AR, BARNES CL. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984;225:1168-1170.

HYMAN BT, VAN HOESEN GW, KROMER LJ, DAMASIO AR. Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1986;20:472-481.

JACK CR, PETERSEN RC, XU Y, O'BRIEN PC, SMITH GE, IVNIK RJ, BOEVE BF, TANGALOS EG, KOKMEN E. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000;55:484-489.

JACOBS DM, SANO M, DOONEIEF G, MARDER K, BELL KL, STERN Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:957-962.

JESSEN F, BLOCK W, TRÄBER F, KELLER E, FLACKE S, PAPASSOTIROPOULOS A, LAMERICHS R, HEUN R, SCHILD HH. Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of *N*-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. *Neurology* 2000;55:684-688.

JESSEN F, BLOCK W, TRÄBER F, KELLER E, FLACKE S, LAMERICHS R, SCHILD HH, HEUN R. Decrease of *N*-acetylaspartate in the MTL correlates with cognitive decline of AD patients. *Neurology* 2001;57:930-932.

JOHNSON KA, JONES K, HOLMAN BL, BECKER JA, SPIERS PA, SATLIN A, ALBERT MS. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50: 1563-1571.

JOST BC, GROSSBERG GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1078-81.

KACHIGAN K.S. *Multivariate Statistical Analysis: A Conceptual Introduction*. 2a. ed. New York: Radius Press; 1991:303.

KANTARCI K, JACK CR JR, XU YC, CAMPEAU NG, O'BRIEN PC, SMITH GE, IVNIK RJ, BOEVE BF, KOKMEN E, TANGALOS EG, PETERSEN RC. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. A <sup>1</sup>H MRS study. *Neurology* 2000;55:210-217.

KANTARCI K, XU YC, SHIUNG MM, O'BRIEN PC, CHA RH, SMITH GE, IVNIK RJ, BOEVE BF, EDLAND SD, KOKMEN E, TANGALOS EG, PETERSEN RC, JACK CR JR. Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:198-207.

KANTARCI K, REYNOLDS G, PETERSEN RC, BOEVE BF, KNOPMAN DS, EDLAND SD, SMITH GE, IVNIK RJ, TANGALOS EG, JACK CR JR. Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: comparison of 1.5 and 3.0 T. *AJNR* 2003;24:843-849.

KARAS GB, SCHELTENS P, ROMBOUTS SARB, VISSER PJ, VAN SCHIJNDEL RA, FOX NC, BARKHOF F. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004;23:708-716.

KAYE JA. Diagnostic challenges in dementia. *Neurology* 1998;51:45S-52S.

KELLY CA, HARVEY RJ, CAYTON H. Drug treatments for Alzheimer's disease [editorial]. *BMJ* 1997;314:693-694.

KESSELS RP, POSTMA A, WESTER AJ, DE HAAN EH. Memory for object locations in Korsakoff's amnesia. *Cortex* 2000; 36:47-57.

KESSLAK JP, NALCIOGLU O, COTMAN CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. Comment in: *Neurology* 1991;41:954-955.



KIDO DK, CAIRE ED, LEMAY M, EKHOLM S, BOOTH H, PANZER R. Temporal lobe atrophy in patients with Alzheimer's disease: a CT study. *AJNR* 1989;10:551-555.

KLUNK WE, PANCHALINGAM K, MOOSSY J, MCCLURE RJ, PETTEGREW JW. *N*-acetyl-L-aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain: a preliminary proton nuclear magnetic resonance study. *Neurology* 1992;42:1578-1585.

KLUNK W, XU C, PANCHALINGAM K, MCCLURE J, PETTEWGREW J. Quantitative  $^1\text{H}$  and  $^{31}\text{P}$  MRS extracts of postmortem Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Aging* 1996;17:349-357.

KREIS R, ROSS BD. Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and chronic diabetes mellitus: detection with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 184: 123-130.

KWO-ON-YUEN PF, NEWMARK RD, BUDINGER TF, KAYE JA, BALL MJ, JAGUST WJ. Brain *N*-acetyl-L-aspartic acid in Alzheimer's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Brain Res* 1994:167-174.

LAAKSO M, SOININEN H, PARTANEN K, HALLIKAINEN M, LEHTOVIRTA M, HÄNNINEN T, VAINIO P, RIEKKINEN PJ. The interuncal distance in Alzheimer disease and age-associated memory impairment. *AJNR* 1995;16:727-734.

LAAKSO MP, PARTANEN K, RIEKKINEN P, LEHTOVIRTA M, HELKALA E-L, HALLIKAINEN M, HÄNNINEN T, VAINIO P, SOININEN H. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with or without dementia, and in vascular dementia. An MRI study. *Neurology* 1996;46:678-681.

LAVENEX P, AMARAL DG. Hippocampal-Neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* 2000; 10: 420-430.

LAZEYRAS F, CHARLES HC, TUPLER LA, ERICKSON R, BOYKO OB, KRISHNAN KRR. Metabolic brain mapping in Alzheimer's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiat Res: Neuroimaging* 1998;82:95-106.

LEE BCP, MINTUN M, BUCKNER RL, MORRIS JC. Imaging of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimaging* 2003; 13: 199-214.

LINN RT, WOLF PA, BACHMAN DL, KNOEFEL JE, COBB JL, BELANGER AJ. The "preclinical phase" of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 1995;52:485-490.

MACKENZIE IRA. Senile plaques do not progressively accumulate with normal aging. *Acta Neuropathol* 1994;87:520-525.

MACKENZIE IRA, MCLACHLAN RS, KUBU CS, MILLER LA. Prospective neuropsychological assessment of nondemented patients with biopsy proven senile plaques. *Neurology* 1996;46:425-429.

MATTIS S. Dementia Rating Scale (DRS). Odessa, FL: Psychological Assessment Resources 1988.

MARCHETTI RL, BOTTINO CMC, AZEVEDO D, MARIE SKN, CASTRO MC. Confiabilidade de medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais. *Arq Neuropsiquiatria* 2002; 60 (2-B);420-428.

MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-943.

MEGURO K, LEMESTRIC C, LANDEAU B, DESGRANGES B, EUSTACHE F, BARON J-C. Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 315-321.

MESULAM M-M. Aging, Alzheimer's disease, and dementia. Clinical and neurobiological perspectives. M-M Mesulam ed. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2a. ed. New York: Oxford 2000:439-522.

MEYERHOFF DJ, MACKAY S, CONSTANS JM, NORMAN D, VAN DYKE C, FEIN G, WEINER MW. Axonal injury and membrane alterations in Alzheimer's disease suggested by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy imaging. *Ann Neurol* 1994;36:40-47.

MILLER BL. A review of chemical issues in  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy: N-acetyl-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed* 1991;4:47-52.

MILLER BL, MOATS RA, SHONK T, ERNST T, WOOLLEY S, ROSS BD. Alzheimer disease: Depiction of increased cerebral *myo*-inositol with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993;187:433-437.

MILLER BL, CHANG L, BOOTH R, ERNST T, CORNFORD M, NIKAS D, MCBRIDE D, JENDEN DJ. In vivo  $^1\text{H}$  MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology. *Life Sci* 1996; 58:1929-1935.

MINOSHIMA S, GIORDANI B, BERENT S, FREY KA, FOSTER NL, KUHL DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94.

MIRRA SS, HEYMAN A, MCKEEL D, SUMI SM, CRAIN BJ, BROWNLEE LM, VOGEL FS, HUGHES JP, VAN BELLE G, L BERG. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991 41:479-486.

MOATS RA, SHONK T. Evaluation of automated MR spectroscopy: application in Alzheimer disease. *AJNR* 1995;16:1779-1782.

MOHANAKRISHNAN P, FOWLER AH, VONSATTEL JP, HUSAIN MM, JOLLES PR, LIEM P, KOMOROSKI RA. An in vitro  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance study of the temporoparietal cortex of Alzheimer brains. *Exp Brain Res* 1995;102:503-510.

MORONEY JT, BAGIELLA E, DESMOND DW, HACHINSKI VC, MÖLSÄ PK, GUSTAFSON L, BRUN A, FISCHER P, ERKINJUNTTI T, ROSEN W, PAIK MC, TATEMACHI TK. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997;49:1096-1105.

MORRIS JC, MCKEEL JR DW, STORANDT M, RUBIN EH, PRICE JL, GRANT EA, BALL MJ, BERG L. Very mild Alzheimer's disease: Informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology* 1991;41:469-678.

MORRIS JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2413.

MORRIS JC, STORANDT M, MCKEEL JR DW, RUBIN EH, PRICE JL, GRANT EA, BERG L. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 707-719.

NELSON A, FOGEL BS, FAUST D. Bedside cognitive screening instruments. A critical assessment. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:73-83.

NEWMAN SK, WARRINGTON EK, KENNEDY AM, ROSSOR MN. The earliest cognitive change in a person with familial Alzheimer's disease: presymptomatic neuropsychological features in a pedigree with familial Alzheimer's disease confirmed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:967-972.

NITRINI R, BUCHPIGUEL CA, CARAMELLI P, BAHIA VS, MATHIAS SC, NASCIMENTO CMR, DEGENSZAJN J, CAIXETA L. SPECT in Alzheimer's disease: features associated with bilateral parietotemporal hypoperfusion. *Acta Neurol Scand* 2000;101:172-176.

OCHIPA C, ROTH LJ, HEILMAN KM. Ideational apraxia: a deficit in tool selection and use. *Ann Neurol* 1989;25:190-193.

OPPENHEIMER S, BRYAN N, CONTURO T, SOHER B, PREZIOSI T, BARKER P. Proton magnetic resonance spectroscopy and gadolinium-DTPA perfusion imaging of asymptomatic MRI white matter lesions. *Magn Reson Med* 1995;33:61-68.

PARNETTI L, LOWENTHAL D, PRESCIUTTI O. <sup>1</sup>H MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:133-138.

PARNETTI L, TARDUCCI R, PRESCIUTTI O, LOWENTHAL DT, PIPPI M, PALUMBO B, GOBBI G, PELLICCIOLI GP, SENIN U. Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging. *Mech Ageing Dev.* 1997;97:9-14.

PATWARDHAN MB, MCCRORY DC, MATCHAR DB, SAMSA GP, RUTSCHMANN OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET – a meta-analysis. *Radiology* 2004; 231: 73-80.

PEARSON RCA, ESIRI MM, HIORNS RW, WILCOCK GK, POWELL TPS. Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:4531-4534.

PERRY EK, TOMLIMSON BE, BLESSED G, BERGMANN K, GIBSON PH, PERRY RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Brit Med J* 1978;2:1457-1459.

PETERSEN RC, STEVENS JC, GANGULI M, TANGALOS EG, CUMMINGS JL, DEKOSKY ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-1142.

PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A, MOHS RC, MORRIS JC, RABINS PV, RITCHIE K, ROSSOR M, THAL L, WINBLAD B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58:1985-1992.

PETRELLA JR, COLEMAN RE, DORAISWAMY PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology* 2003;226:315-336.

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.

PHILIPS SPECTROSCOPY APPLICATION GUIDE FOR GYROSCAN ACS-NT RELEASE 6, 2001.

PRICE JL, DAVIS PB, MORRIS JC, WHITE DL. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1991;12:295-312.

RAI GS, MCCONNELL JR, WALDMAN A, GRANT D, CHAUDRY M. Brain proton spectroscopy in dementia: an aid to clinical diagnosis. *Lancet* 1999;353:1062-1063.

RANGO M, SPAGNOLI D, TOMEI G, BAMONTI F, SCARLATO G, ZETTA L. Central nervous system trans-synaptic effects of acute axonal injury: a <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy study. *Magn Reson Med* 1995;33:595-600.

REIMAN EM, CASELLI RJ, YUN LS, CHEN K, BANDY D, MINOSHIMA S, THIBODEAU SN, OSBORN D. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the  $\epsilon 4$  allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 1996; 334: 752-758.

REISBERG B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:653-659.

REISBERG B, PATTSUGULL-FURLAN A, FRANSSEN E, SCLAN SG, KLUGER A, DINGCONG L, FERRIS SH. Dementia of the Alzheimer type recapitulates ontogeny inversely on specific ordinal and temporal parameters. In: I Kostovic, S Knezevic, H Wisniewski, G Spilich (eds): *Neurodevelopment, Aging and Cognition*. Boston: Birkhauser 1992:345-369.



RIVAS-VASQUEZ RA, MENDEZ C, REY GJ, CARRAZANA EJ. Mild cognitive impairment: new neuropsychological and pharmacological target. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004; 19:11-27.

ROSE S, DE ZUBICARAY G, WANG D, GALLOWAY GJ, CHALK JB, EAGLE SC, SEMPLE J, DODDRELL DM. A  $^1\text{H}$  MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging* 1999;17:291-299.

ROSS B. Biochemical considerations in  $^1\text{H}$  spectroscopy. Glutamate and glutamine, myo-inositol and related metabolites. *NMR Biomed* 1991;4:59-63.

ROSS B, MICHAELIS T. MR spectroscopy of the brain: neurospectroscopy. In: Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselink JR. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 2a. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.928-81.

ROSS BD, BLUML S, COWAN R, DANIELSEN E, FARROW N, GRUETTER R. In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: the biophysical basis of dementia. *Biophys Chem* 1997;68:161-172.

ROSSOR M. Alzheimer's disease [Review]. *BMJ* 1993;307:779-782.

RUDKIN TM, ARNOLD DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch Neurol* 1999;56:919-926.

SCHUFF N, AMEND D, EZEKIEL F, STEINMAN SK, TANABE J, NORMAN D, JAGUST W, KRAMER JH, MASTRIANNI JA, FEIN G, WEINER MW. 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.

SCHUFF N, AMEND DL, MEYERHOFF DJ, TANABE JL, NORMAN D, FEIN G, WEINER MW. Alzheimer Disease: quantitative H-1 MR spectroscopic imaging of frontoparietal brain. *Radiology* 1998; 207: 91-102.

SCLAN SG, REISBERG B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: Reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 1992;4(suppl 1):55-69.

SHALLICE T. Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc London B* 1982;298:199-209.

SHONK TK, MOATS RA, GIFFORD P, MICHAELIS T, MANDIGO JC, IZUMI J, ROSS BD. Probable Alzheimer disease: Diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;195:65-72.

SILVERMAN DHS. Brain <sup>18</sup>F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 594-607.

SIMMONS M, FRONDOZA C, COYLE J. Immunocytochemical localization of N-acetyl-L-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience* 1991;45:37-45.

SMALL GW, ERCOLI LM, SILVERMAN DHS, HUANG S-C, KOMO S, BOOKHEIMER SY, LAVRETSKY H, MILLER K, SIDDARTH P, RASGON NL, MAZZIOTTA JC, SAXENA S, WU HM, MEGA MS, CUMMINGS JL, SAUNDERS AM, PERICAK-VANCE MA, ROSES AD, BARRIO JR, PHELPS ME. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. PNAS 2000; 97: 6037-6042.

SOININEN HS, PARTANEN K, PITKANEN A, VAINIO P, HANNINEN T, HALLIKAINEN M, KOIVISTO K, SR RIEKKINEN PJ. Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. Neurology 1994;44:1660-1668.

SOININEN HS, SCHELTENS P. Early diagnostic indices for the prevention of Alzheimer's disease. Ann Med 1998;30:553-559.

SQUIRE LR. Mechanisms of memory. Science 1986;232:1612-1619.

STOKES C, HAWTHORNE J. Reduced phosphoinositide concentrations in anterior temporal cortex of Alzheimer-disease brains. J Neurochem 1987; 48:1018-1021.

TANABE JL, AMEND D, SCHUFF N, DISCLAFANI V, EZEKIEL F, NORMAN D, FEIN G, WEINER MW. Tissue segmentation of the brain in Alzheimer's disease. AJNR 1997;18:115-123.

TERRY RD, HANSEN LA, DETERESA R, DAVIES P, TOBIAS H, KATZMAN R. Senile dementia of the Alzheimer type without neocortical neurofibrillary tangles. *J Neuropathol exp Neurol* 1987;46:262-268.

TERRY RD, MASLIAH E, SALMON DP, BUTTERS N, DETERESA R, HILL R, HANSEN LA, KATZMAN R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991;30:572-580.

TSAI G, COYLE J. N-acetylaspartate in neuropsychiatry disorders. *Prog Neurobiol* 1995;46:531-540.

URENJAK J, WILLIAMS SR, GADIAN DG, NOBLE M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci* 1993;13:981-989.

VALENZUELA MJ, SACHDEV P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001;56:592-598.

VION-DURY J, NICOLI F, SALVAN A, CONFORT-GOUNY S, DHIVER C, COZZONE P. Reversal of brain metabolic alteration with zidovudine detected by proton localized magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1995;345:60-61.

WECHSLER D. Wechsler adult intelligence scale-revised. Manual. San Antonio, TX: Harcourt Brace Jovanovich Inc. 1981.

## **APÊNDICE**

### **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO CID-10 PARA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER**

- A. Demência
- B. Nenhuma outra causa diagnosticável

Dão suporte ao diagnóstico

- (1) comprometimento de funções corticais superiores (afasia, agnosia, apraxia)
- (2) diminuição da motivação, apatia, perda da espontaneidade, irritabilidade, desinibição social
- (3) atrofia cortical progressiva
- (4) parkinsonismo, logoclonia e convulsões

Tipos:

Tipo 2 (início precoce)

- A. Início anterior à idade de 65 anos
- B. Ao menos um dos seguintes:
  - (1) instalação e progressão rápidas
  - (2) envolvimento temporo-parietal e/ou frontal, comprometimento de memória, afasia, agrafia, acalculia e apraxia

Tipo 1 (início tardio)

- A. Início após a idade de 65 anos
- B. Ao menos um dos seguintes:
  - (1) início gradual e progressão lenta
  - (2) predomínio do comprometimento de memória sobre outras funções cognitivas

Diagnóstico só é confirmado através de evidência histopatológica

Fonte: CID-10 (OMS, 1993)

**CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER DO “NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL AND COMMUNICATIVE DISORDERS AND STROKE” E DA “ALZHEIMER’S DISEASE AND RELATED DISORDERS ASSOCIATION” (NINCDS-ADRDA)**

I. Os critérios para o diagnóstico clínico de PROVÁVEL doença de Alzheimer incluem:

- demência estabelecida pelo exame clínico e documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental, escala de demência de Blessed ou algum exame similar, e confirmada por testes neuropsicológicos
- déficits em 2 ou mais áreas da cognição
- piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas
- ausência de distúrbio do nível de consciência
- início entre as idades de 40 e 90 anos, mais frequentemente depois dos 65 anos
- ausência de distúrbios sistêmicos ou de outras doenças cerebrais que possam ser responsáveis pelos déficits progressivos da memória e da cognição

II. O diagnóstico de PROVÁVEL doença de Alzheimer é corroborado por:

- deterioração progressiva de funções cognitivas específicas tais como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxia), e percepção (agnosia)
- comprometimento das atividades cotidianas e padrões de comportamento alterados
- história familiar de doenças similares, particularmente se confirmadas por exame neuropatológico; e resultados laboratoriais:
  - de punção lombar normal quando examinada pelas técnicas habituais
  - padrão normal ou alterações inespecíficas do EEG, tais como aumento da atividade por ondas lentas,
  - evidência de atrofia cerebral à TC com progressão documentada por observações seqüenciais

III. Outras características clínicas compatíveis com o diagnóstico de PROVÁVEL doença de Alzheimer, depois da exclusão de outras causas de demência, incluem:

- platôs no curso de progressão da doença
- sintomas associados de depressão, insônia, incontinência, delírios, ilusões, alucinações, explosões catastróficas verbais, emocionais ou físicas, distúrbios sexuais e perda de peso
- outras anormalidades neurológicas em alguns pacientes, especialmente com doença mais avançada, incluindo sinais motores como hipertonia, mioclonia, ou distúrbio da marcha
- crises convulsivas em fase avançada da doença
- TC de crânio normal para a idade

IV. Características que tornam o diagnóstico de PROVÁVEL doença de Alzheimer incerto ou improvável incluem:

- início súbito, apoplético
- distúrbios neurológicos focais como hemiparesia, perda sensorial, déficits de campo visual, e incoordenação precoce no curso da doença
- convulsões ou distúrbios da marcha no início ou muito precoce no curso da doença

V. Diagnóstico clínico de POSSÍVEL doença de Alzheimer:

- pode ser feito com base em síndrome demencial, na ausência de outros distúrbios neurológicos, psiquiátricos ou sistêmicos suficientes para causar demência e na presença de variações nas formas de apresentação ou no curso clínico
- pode ser feito na presença de segunda doença sistêmica ou neurológica suficiente para produzir demência mas que não é considerada como causa de demência
- deve ser usado em pesquisa quando um distúrbio cognitivo grave, isolado e gradualmente progressivo é identificado na ausência de outra causa identificável

VI. Critérios para o diagnóstico de DEFINITIVA doença de Alzheimer são:

- critérios clínicos da doença de Alzheimer e
- evidência histopatológica obtida por biópsia ou autópsia

VII. Classificação de doença de Alzheimer para finalidade de pesquisa deve especificar características que podem diferenciar subtipos da doença, tais como:

- ocorrência familiar
- início antes dos 65 anos
- presença de trissomia do 21 e
- coexistência de outras condições relevantes tais como doença de Parkinson

Fonte: McKhann e cols., 1984



## **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-IV, PARA DEMÊNCIA DEGENERATIVA PRIMÁRIA DO TIPO ALZHEIMER**

A. Desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestados tanto por (A1) quanto por (A2):

A1. comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou recordar informações anteriormente aprendidas)

A2. uma (ou mais) das seguintes perturbações cognitivas:

(a) afasia (perturbação da linguagem)

(b) apraxia (capacidade prejudicada de executar atividades motoras, apesar de um funcionamento motor intacto)

(c) agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar de um funcionamento sensorial intacto)

(d) perturbação do funcionamento executivo (isto é, planejamento, organização, seqüenciamento, abstração)

B. Os déficits cognitivos causam significativo comprometimento social e ocupacional e representam declínio significativo no nível de funcionamento anterior

C. O curso caracteriza-se por um início gradual e um declínio cognitivo contínuo.

D. Os déficits cognitivos nos Critérios A1 e A2 não se devem a quaisquer dos seguintes fatores:

(1) outras condições do sistema nervoso central que causam déficits progressivos na memória e cognição (por ex., doença cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral)

(2) condições sistêmicas que comprovadamente causam demência (por ex., hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, deficiência de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infecção com HIV)

(3) condições induzidas por substâncias

E. Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de um delirium.

F. A perturbação não é melhor explicada por um outro transtorno do Eixo I (por ex., Transtorno Depressivo Maior, Esquizofrenia).

Codificar com base no tipo de início e características predominantes:

Com Início Precoce: se o início ocorre aos 65 anos ou antes.

Com Início Tardio: se o início ocorre após os 65 anos de idade.

Fonte: DSM-IV-TR (APA, 2000)

## ESCALA DE BLESSED-ROTH

Total
_____ / 28

### **Atividades Cotidianas**

1. Incapacidade de realizar tarefas rotineiras	0	1/2	1
2. Incapacidade de lidar com pequenas quantias	0	1/2	1
3. Incapacidade de se lembrar de listas pequenas	0	1/2	1
4. Incapacidade de se orientar na própria residência	0	1/2	1
5. Incapacidade de se orientar fora de casa, na rua	0	1/2	1
6. Incapacidade de interpretar o ambiente (se em casa, na rua)	0	1/2	1
7. Incapacidade de recordar acontecimentos recentes	0	1/2	1
8. Tendência a viver no passado	0	1/2	1

### **Hábitos**

#### 9. Alimentares

limpo, com utensílios adequados	0		
atrapalhado, usa apenas colher		1	
somente sólidos (ex.: biscoitos)			2
necessita ser alimentado			3

#### 10. De se vestir

veste-se sem auxílio	0		
por exemplo, abotoa-se errado		1	
erra na seqüência; esquece algumas etapas			2
incapaz de se vestir			3

#### 11. Controle esfinteriano

completo	0		
urina na cama de vez em quando		1	
urina na cama com freqüência			2
incontinência bi-esfinteriana			3



## **CDR (CLINICAL DEMENTIA RATING, MODIFICADO – UCLA, 1997)**

### **ESCORE CLÍNICO DA DEMÊNCIA**

#### **MEMÓRIA**

- 0 memória preservada; ou esquecimentos discretos e inconsistentes
- ½ esquecimentos discretos, mas consistentes; capacidade de evocação parcial de acontecimentos; esquecimento “benigno”
- 1 perda de memória moderada, mais acentuada para acontecimentos recentes; interfere com as atividades cotidianas
- 2 perda acentuada de memória; retenção apenas de material super-aprendido; material novo rapidamente apagado
- 3 perda acentuada de memória; retenção apenas de alguns fragmentos

#### **ORIENTAÇÃO**

- 0 totalmente orientado
- 1 dificuldade com relações de tempo; orientado para lugar e pessoa na consulta, mas pode apresentar desorientação geográfica
- 2 geralmente desorientado no tempo, freqüentemente para lugar
- 3 orientação apenas para pessoa

*use a pontuação no MEEM para completar este item*

#### **CAPACIDADE DE JULGAMENTO E RESOLVER PROBLEMAS\***

- 0 resolve os problemas cotidianos; boa capacidade de julgamento
- ½ comprometimento discutível para resolver problemas e detectar semelhanças e diferenças
- 1 encontra alguma dificuldade na resolução de problemas complexos; julgamentos sociais, no todo, preservados
- 2 comprometimento acentuado da resolução de problemas e da detecção de semelhanças e diferenças; julgamentos sociais geralmente prejudicados
- 3 incapaz de fazer julgamentos ou de resolver problemas

#### **QUESTÕES COMUNITÁRIAS**

- 0 funcionamento independente, no nível habitual, no emprego, nos negócios e nas questões financeiras e sociais
- ½ comprometimento apenas duvidoso ou discreto nestas atividades
- 1 incapaz de funcionamento independente nas atividades acima, embora ainda possa estar engajado em algumas; pode parecer normal em uma inspeção casual
- 2,3 sem pretensão de funcionamento independente fora de casa

### **LAR E LAZER**

- 0 vida em casa, *hobbies* e interesses intelectuais preservados
- ½ vida em casa, *hobbies* e interesses intelectuais preservados, ou apenas um pouco comprometidos
- 1 comprometimento discreto, mas consistente, do funcionamento em casa; abandono das rotinas, *hobbies* e interesses mais complexos
- 2 preservação apenas das rotinas mais simples; interesses muito restritos e pouco sustentados
- 3 ausência de funcionamento significativo em casa ou mesmo fora do quarto

### **CUIDADOS PESSOAIS**

- 0 totalmente capaz de cuidar de si
- ½ totalmente capaz de cuidar de si
- 1 ocasionalmente, necessita incentivo
- 2 requer assistência para se vestir, na higiene e na produção de efeitos pessoais
- 3 requer muita ajuda com os cuidados pessoais; incontinência freqüente  
*use a escala de Blessed para completar este item*

**CDR = 0 ½ 1 2 3**

	<b>0</b>	<b>½</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
MEMÓRIA					
ORIENTAÇÃO					
JULGAMENTO E RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS					
QUESTÕES COMUNITÁRIAS					
LAR E LAZER					
CUIDADOS PESSOAIS					

### **ATRIBUIÇÃO DO CDR**

Marque cada categoria o mais independente possível. Assinale apenas um espaço em cada categoria, considerando comprometimento declínio a partir do nível habitual da pessoa devido, exclusivamente, à perda cognitiva e, não, à deterioração ocasionada por outros fatores, como incapacitação física ou depressão. Ocasionalmente, a evidência é ambígua e o julgamento clínico pode levar à marcação de espaços adjacentes, como comprometimento (1) leve ou (2) moderado. Neste caso, o procedimento padrão é baseado no maior comprometimento.

Considera-se a **afasia** pela avaliação do funcionamento lingüístico e não-lingüístico em cada categoria cognitiva. Se o grau de afasia for maior que o de demência, o paciente é cotado com base na demência. Apresente evidência do funcionamento cognitivo não-lingüístico.

**O CDR GLOBAL** é derivado das contagens em cada uma das seis categorias, conforme se segue: **a memória (M) é tomada como a categoria primária; todas as demais são secundárias.** O CDR = M, se, pelo menos, três categorias secundárias recebem o mesmo valor que a memória. Sempre que três ou mais categorias secundárias recebem valores maiores ou menores que o da memória, CDR = à pontuação da maior parte das categorias secundárias, qualquer que seja o lado de M com maior número de categorias secundárias. Todavia, quando três categorias secundárias são assinaladas de um lado de M e duas do outro, CDR = M. Quando  $M = \frac{1}{2}$ , CDR = 1, se ao menos três das outras categorias valem 1 ou mais.

Se  $M = \frac{1}{2}$ , CDR não pode ser zero: só pode valer  $\frac{1}{2}$  ou 1.

Se  $M = 0$ , CDR = 0, a menos que ocorra prejuízo ( $> 0$ ) em duas ou mais categorias secundárias; nesses casos, CDR =  $\frac{1}{2}$ .

Embora aplicável à maioria das situações de Doença de Alzheimer, essas regras não cobrem todas as combinações possíveis. Algumas circunstâncias incomuns, que ocorrem de vez em quando na doença de Alzheimer e podem ocorrer em outras formas de demência, são pontuadas da seguinte maneira:

1. Se houver ligações nas categorias secundárias de um lado de M, escolha as cotações mais próximas de M para o CDR (ex.: se M e outra categoria secundária = 3, duas categorias secundárias = 2 e duas categorias secundárias = 1, então CDR = 2).
2. Quando apenas uma ou duas categorias secundárias recebem a mesma pontuação de M, CDR = M, desde que não haja mais de duas categorias secundárias de cada lado de M.
3. Quando  $M \geq 1$ , CDR não pode ser zero. Nesse caso, CDR =  $\frac{1}{2}$  quando a maioria das categorias secundárias são zero.

Tradução e adaptação: Ricardo de Oliveira Souza, UNI-RIO/IPP (1997)

Fonte: Berg 1988; Morris 1993 e 1996

**ESCORE ISQUÊMICO DE HACHINSKI (1975): TOTAL = \_\_\_\_\_ / 18**

Característica		Característica	
Início súbito	2	Incontinência emocional	1
Deterioração gradual	1	História de hipertensão arterial	1
Curso flutuante	2	História de AVC	2
Confusão noturna	1	Evidência de aterosclerose	1
Preservação relativa da personalidade	1	Sintomas neurológicos focais	2
Depressão	1	Sinais neurológicos focais	2
Queixas somáticas	1		

---

*Tradução e adaptação: Ricardo de Oliveira Souza, UNI-RIO/IPP (1990)*

Fonte: Hachinski e cols. 1975

**FAST (ESCALA DE ESTADIAMENTO FUNCIONAL DA  
DOENÇA DE ALZHEIMER)**

	<b>FAST</b>
Dificuldades, objetivas e subjetivas; funcionamento social e ocupacional distinto de há 5 ou 10 anos.	<b>1</b>
Queixa de esquecer de nomes, compromissos, onde guardou objetos; dificuldades subjetivas no trabalho, sem comprometimento social, funcional e ocupações complexas.	<b>2</b>
Redução do funcionamento laborativo, evidente aos olhos de colegas; dificuldades em tarefas psicomotoras complexas, como viajar para lugares novos; rotina sem alterações.	<b>3</b>
Diminuição da capacidade de realizar tarefas novas (dar um jantar para convidados, lidar com dinheiro, fazer compras); comprometimento das IADL.	<b>4</b>
Dificuldade para dirigir automóveis e escolher a própria roupa, mas se veste sozinho.	<b>5</b>
Dificuldade em se vestir sozinho.	<b>6</b>
Incapaz de tomar banho; pode desenvolver fobia para banho.	<b>7</b>
Incapaz de lidar com a mecânica do uso do vaso sanitário (esquece de puxar a descarga; não se limpa direito).	<b>8</b>
Incontinência urinária.	<b>9</b>
Incontinência fecal.	<b>10</b>
Redução da fala (1 a 5 palavras por dia).	<b>11 [7a]</b>
Perda de todo vocabulário inteligível.	<b>12</b>
Perda da capacidade de locomoção.	<b>13</b>
Incapaz de se manter sentado sozinho.	<b>14</b>
Incapaz de sorrir e reconhecer pessoas e objetos familiares.	<b>15</b>
Incapaz de sustentar a cabeça; precisa ser alimentado.	<b>16</b>

*Tradução e adaptação: Ricardo de Oliveira Souza, UNI-RIO/IPP (1990)*

Fonte: Sclan & Reisberg 1992



## MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL – MEEM

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Instrução: \_\_\_\_\_

**MEEM = \_\_\_\_\_ / 30**

### ***Orientação temporal***

Ano [   ]  
Estação do ano [   ]  
Mês [   ]  
Dia do mês [   ]  
Dia da semana [   ] \_\_\_\_\_

### ***Orientação espacial***

Estado [   ]  
Cidade [   ]  
Bairro [   ]  
Local atual [   ]  
Andar [   ] \_\_\_\_\_

### ***Repetição/Registro***

CANETA — SAPATO — TELEVISÃO [   ]

### ***Reversão Mental (subtração seriada)***

[100 – 7] 93 86 79 72 65 [   ]

### ***Recordação***

\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_ [   ]  
CANETA — SAPATO — TELEVISÃO

### ***Denominação de objetos comuns***

CANETA — RELÓGIO [   ]

***Repetição:*** “— Nem tudo que balança cai.” [   ]

***Cumprimento da ordem escrita*** [   ]

***Escrita de frase livre*** [   ]

***Cópia de dois pentágonos*** [   ]

***Execução de comando verbal de três etapas*** [   ]

Pegue a folha de papel em cima da mesa com a mão D/E, dobre-a ao meio, coloque-a sobre [o cinzeiro, livro, mesa]

### ***Ler e Obedecer***

“Feche os olhos”

Escrever uma frase

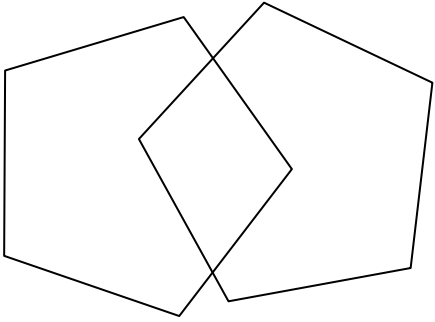
Copiar um desenho

### ***Pontuação:***

Dado correto equivale a 1 ponto.

Dado incorreto equivale a zero.

# Feche os olhos



Fonte: Folstein e cols., 1975