



Instituto Nacional de Ensino Sociedade e Pesquisa - INESP  
Centro de Capacitação Educacional – CCE  
Pós-Graduação em Imagenologia Biomédica

Everton Philipe da Silva Barros

**A Utilização de Ressonância Magnética no auxílio do  
Diagnóstico da Doença de Alzheimer**

Recife - PE  
2017

Everton Philipe da Silva Barros

## **A Utilização de Ressonância Magnética no auxílio do Diagnóstico da Doença de Alzheimer**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Imagenologia Biomédica (CCE), como requisito para obtenção do grau de Especialista em Imagenologia Biomédica.

Área de concentração: Diagnósticos por Imagem.

Disciplina TCC: Prof<sup>a</sup>. Vânia de Lyra Pimentel Krause.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Simey de Souza Leão Pereira Magnata .

Recife - PE  
2017

**Dedico este trabalho a minha mãe  
Eluciete. Amiga e mãe inigualável que  
demonstrou-me e fez-me acreditar que  
todo esforço vale a pena. Obrigado por  
tudo. Ao meu irmão Lucas Leonardo.  
Sempre presente. Ontem, hoje e  
amanhã.**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente quero agradecer a Deus, pois sem sua força não teria conseguido concluir esta especialização. Agradeço a Deus também pelas coisas que aprendi, pelas adversidades impostas.

A minha mãe, Eluciete da Silva pela fé depositada em mim durante toda minha vida, principalmente em mais uma etapa profissional.

Ao meu irmão, Lucas Leonardo pela paciência nos meus momentos de estresse com este trabalho.

Ao meu amigo Nicolau Valdemar, pelas traduções dos artigos em inglês, bem como, pelo apoio psicológico nas horas certas.

Agradeço ao meu amigo Jonathans Fernandes pela ajuda na formatação do trabalho.

A minha orientadora Prof. Simey, pela devida orientação e pela amizade pessoal e profissional.

A minha amiga Sabrinne Canonici pelas orientações de execução deste trabalho, além das formatações do mesmo.

Agradeço imensamente a minha amiga Luana Oliveira, por toda ajuda a mim concedida sempre que precisei.

A todos aqueles que contribuíram com este trabalho de forma direta ou indireta, o meu muito obrigado.

**"Não somos aquilo que somos porque simplesmente pensamos, mas somos aquilo que somos porque lembramos aquilo que pensamos."**

***(Eric Kandel)***

BARROS, Everton Philipe da Silva. **A utilização de ressonância magnética no auxílio do diagnóstico da Doença de Alzheimer**. 2017. 54f. Monografia (Especialização em Imagenologia Biomédica) – Centro de Capacitação Educacional, CCE. Recife, PE.

## RESUMO

O envelhecimento faz parte da vida de todos, é algo natural, e ocorre gradativamente com o passar dos anos. A população de idosos no mundo vem aumentando progressivamente, e conseqüentemente a isto, também há o aumento da quantidade de doenças relacionadas à terceira idade. O Alzheimer é uma das doenças que mais acomete a população idosa em todo mundo. O Alzheimer não tem cura, e seu diagnóstico é lento, muitas vezes por se confundir com as “caduquices” da melhor idade, mas, quando diagnosticado de maneira precoce, possibilita uma maior qualidade de vida para o paciente. Este trabalho foi desenvolvido através de uma revisão de literatura de artigos científicos do ano de 2000 a 2017, nas línguas, inglesa e portuguesa. O trabalho demonstrou de forma sucinta e superficial a importância dos exames de ressonância magnética funcional (espectroscopia de prótons) e ressonância magnética estrutural (volumetria do hipocampo) no diagnóstico da Doença de Alzheimer. A junção das técnicas de espectroscopia de prótons e volumetria do hipocampo por ressonância magnética possibilitam sim, um indicio maior do acometimento pela Doença de Alzheimer, porém, as técnicas não são conclusivas para o diagnóstico final da doença.

**Palavras-chave:** Neuroimagem; Doença de Alzheimer; Imagenologia Biomédica.

## ABSTRACT

The aging is a life part of everyone, is a natural thing, and occur when the years are passing. The elderly population around the world are growing up, and also there are diseases related of old people that are growing up. The Alzheimer is the most popular disease in the elderly population around the world. This disease doesn't have any cure, and your diagnosis is slow, often by being confused with the "" of the best age, but when diagnosed early it enables a higher quality of life for the patient. This paperwork was developed through a literature review of scientific articles from the year 2000 to 2016, in English and Portuguese. The work has succinctly and superficially demonstrated the importance of functional magnetic (Proton spectroscopy) and structural magnetic resonance (hippocampal volume) in the diagnosis of Alzheimer's Disease. The combination of proton spectroscopy techniques and hippocampal volumetry by magnetic resonance imaging allows a greater indication of Alzheimer's disease involvement, however, the techniques are not conclusive for the final diagnosis of the disease.

**Keywords:** Neuroimaging; Alzheimer's Disease; Biomedical Imaging.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ApoE Apolipoproteína E

Ach Acetilcolina

AST Aspartato Aminotransferase

ALT Alanina Aminotransferase

AVC Acidente Vascular Cerebral

BuChE Butilcolinesterase

Cho Colina

Cr Creatina

Coa Acetilcoenzima A

CFBM Conselho Federal de Biomedicina

DA Doença de Alzheimer

DAIP Doença de Alzheimer de Início Precoce

DAIT Doença de Alzheimer de Início Tardio

EEG Eletroencefalograma

GAMA GT Gama Glutamil Transferase

RM Espectroscopia de Prótons por Ressonância Magnética

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LCR Líquido Cefalorraquidiano

MI Mio-inositol

NAA N-acetilaspártato

NTP Proteína de Cadeia Neural

OMS Organização Mundial de Saúde

ONU Organização das Nações Unidas

PPA Proteína Precursora da Amiloide

PS1 Gene pré-senilina 1

PS2 Gene pré-senilina 2

PET Tomografia por Emissão de Pósitrons

RM Ressonância Magnética

RMf Ressonância Magnética Funcional

RF Radiofrequencia

SE Spin Eco

Spect Tomografia por Emissão de Fóton Único

TSH Hormônio Tireotrófico

T4 Livre Tiroxina Livre

TC Tomografia Computadorizada

T Tesla

TE Tempo de Eco

TR Tempo de Repetição

VHS Velocidade de Hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	13
<b>3 PROBLEMÁTICA</b> .....	14
<b>4 HIPÓTESES</b> .....	15
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	16
<b>Geral</b> .....	16
<b>Específicos</b> .....	16
<b>6 METODOLOGIA</b> .....	17
<b>7 O BIOMÉDICO IMAGENOLOGISTA</b> .....	18
<b>8 DOENÇA DE ALZHEIMER</b> .....	20
<b>Alois Alzheimer</b> .....	20
8.1.1 O primeiro caso - August Deter.....	21
<b>Conceitos</b> .....	22
Etiologia: fatores de risco .....	25
Neuropatologia.....	26
Genética e Alzheimer .....	30
Neuroquímica.....	32
<b>8.3 Diagnóstico</b> .....	32
<b>9 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA</b> .....	38
<b>A importância da ressonância magnética</b> .....	38
<b>Física da ressonância magnética</b> .....	40
<b>Parâmetros dos pulsos</b> .....	42
<b>Ponderações e contraste</b> .....	42
<b>Sequências de pulso</b> .....	43
<b>Ressonância magnética funcional</b> .....	44
<b>Ressonância magnética estrutural</b> .....	46
<b>10 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	48
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	49

## 1 INTRODUÇÃO

O estado de envelhecimento é algo próprio da vida. Aprende-se desde muito cedo, ainda na escola, que o ser humano nasce, cresce, se reproduz, envelhece e morre. No que se refere ao estágio do envelhecimento, este, acaba por ser um processo fisiológico natural, ao qual, deve ocorrer de forma saudável, sem alterações psíquicas, físicas ou sociais que comprometam as funções diárias do indivíduo. Quando o envelhecimento apresenta disfunções “anormais” a esta idade, tem-se então a caracterização do estado da doença.

A celeridade do envelhecimento populacional no século XXI influi diretamente no crescimento das doenças que afetam a terceira idade, como as demências. O crescimento da população idosa no mundo exige maiores cuidados dos seus governantes e uma reorganização da atenção à saúde do idoso, pois, o sistema de saúde passará a atuar com um maior número de doenças crônicas, e disfunções que acompanham esta população.

Dentre as mais diversas demências existentes, destaca-se a Doença de Alzheimer como a de maior prevalência na população idosa. O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa caracterizada pelo declínio cognitivo com deterioração do quadro clínico do paciente ao longo de vários anos, desde o estágio inicial até o falecimento do paciente (Souza, 2005). O Alzheimer não tem cura, porém, o seu diagnóstico precoce pode retardar o avanço da doença, possibilitando assim, uma maior e melhor qualidade de vida ao paciente e seus familiares.

Atualmente o diagnóstico do Alzheimer é realizado na clínica médica, baseando-se em exames neuropsicológicos, laboratoriais, físicos, de neuroimagem, avaliações do estado mental, dentre outros. Mesmo com todos esses exames, muitas vezes a Doença de Alzheimer passa por despercebida por confundir-se com as “caduquices” da idade.

Tendo em vista essa grande e complexa dificuldade no diagnóstico do Alzheimer, é que o profissional biomédico com habilitação na área de imagem pode intervir de forma precisa no diagnóstico desta patologia, através da utilização conjunta de

ressonância nuclear magnética estrutural e/ou funcional, para um diagnóstico mais célere da Doença de Alzheimer, a fim de possibilitar uma maior qualidade de vida ao paciente.

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma revisão de literatura do conhecimento disponível em artigos científicos, publicados em plataformas de pesquisa online, entre os anos de 2000 a 2017, nas línguas inglesa e portuguesa. O trabalho foi dividido em três capítulos (Biomédico Imagenologista, doença de Alzheimer e Ressonância Magnética).

A utilização das técnicas de ressonância magnética funcional e estrutural é de fundamental importância para o auxílio no diagnóstico precoce da doença Alzheimer, entretanto, as técnicas por si só não confirmam o acometimento por esta patologia.

## **2 JUSTIFICATIVA**

A população idosa cresce de maneira progressiva, trazendo consigo uma gama de patologias associadas à velhice, como o Alzheimer. Os métodos de diagnóstico utilizados atualmente para identificar o acometimento pelo Alzheimer levam certo tempo por não terem caráter conclusivo. A grande quantidade de exames utilizados para diagnosticar a doença, torna célere o avanço desta no paciente, prejudicando assim a sua qualidade de vida e de seus cuidadores.

Este trabalho propõe a utilização de técnicas de ressonância magnética funcional e/ou estrutural, por serem mais atuais e não invasivas, a fim de dar celeridade ao diagnóstico da Doença de Alzheimer, por trabalharem com biomarcadores e medições específicas para a patologia em questão.

### **3 PROBLEMÁTICA**

Toda e qualquer doença necessita ser diagnosticada com a maior brevidade possível, a fim de eliminar os agravos desta, à saúde do indivíduo. Ao analisar o envelhecimento gradativo e crescente da população mundial, percebe-se que as patologias que acometem a melhor idade acompanham esse envelhecimento em paralelo. Dentre as mais diversas doenças de acometimento à população idosa destaca-se o mal de Alzheimer.

Atualmente o diagnóstico para Alzheimer envolve uma complexa quantidade de exames físicos, psicológicos, de neuroimagem, laboratoriais e a clínica médica. O grande número de exames para confirmação do acometimento pelo Alzheimer prejudica sumariamente o paciente, tendo em vista que, quanto mais tardio for o seu diagnóstico, mais enfermo o paciente se torna. É na perspectiva de dar celeridade ao diagnóstico do Alzheimer que se faz necessário à utilização de técnicas com uma especificidade maior, que, pelo menos diminuam a quantidade de exames solicitados para confirmação da doença.

## 4 HIPÓTESES

Com o avanço da ciência e tecnologia no século XXI, as fronteiras entre as doenças e seus diagnósticos ficaram menores. Na área da imagenologia, por exemplo, os aparelhos de Ressonância Magnética (RM) evoluíram bastante quanto ao aumento do seu campo magnético. Hoje, já é possível trabalhar com aparelhos de RM de até 3T (teslas) em máquinas fechadas. Isso significa um ganho real no diagnóstico de várias patologias que acometem o corpo humano.

O diagnóstico preciso e precoce do Alzheimer pode ser mais célere através da utilização de exames de neuroimagem estrutural (volumetria do hipocampo) e neuroimagem funcional (espectroscopia de prótons) em aparelhos de RM, operados por um profissional biomédico imagenologista, ao qual, detém conhecimentos técnicos e científicos mais que suficientes e necessários para auxílio da equipe médica na análise e diagnóstico de quaisquer patologias, incluindo o Alzheimer.

Ambas as técnicas descritas anteriormente trabalham com biomarcadores específicos para a doença. A ressonância magnética funcional trabalha principalmente com quatro biomarcadores: N-acetilaspártato, Colina, Creatina e Mio- inositol, enquanto a ressonância magnética estrutural trabalha com a medição volumétrica do hipocampo, que é uma área bastante relevante na doença de Alzheimer, por envolver a memória.

## **5 OBJETIVOS**

### **Geral**

Investigar a eficácia das técnicas de neuroimagem estrutural e funcional pela ressonância magnética, tendo uma visão técnica e científica deste processo por meio do biomédico imagenologista, a fim de mitigar os efeitos e agravos desta patologia na população idosa.

### **Específicos**

- Verificar a eficiência do exame de neuroimagem estrutural (volumetria do hipocampo) no diagnóstico do Alzheimer;
- Pesquisar a eficiência do exame de neuroimagem funcional (espectroscopia de prótons) no diagnóstico do Alzheimer;
- Apresentar as técnicas de imagem por ressonância magnética de forma sucinta e superficial, sem muito detalhamento técnico;

## **6 METODOLOGIA**

Esta pesquisa pode ser classificada como revisão de literatura. Para o desenvolvimento desta obra foi realizada uma busca do conhecimento científico disponível, na leitura científica, de artigos publicados entre 2000 e 2017, nas bases de dados Medline (Medical Literature Analyses and Retrieval System Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health), Science Direct, ADI (Alzheimer's Disease International), AAIC (Alzheimer's Association International Conference), Hospital Israelita Albert Einstein e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Foram revisados 76 artigos científicos para elaboração desta monografia. Foram adotados, para consulta às bases de dados, os seguintes descritores: imagenologia biomédica, diagnósticos por imagem, doença de Alzheimer, demências, neuroimagem, espectroscopia de prótons, volumetria do hipocampo, nas línguas portuguesa e inglesa.

## 7 O BIOMÉDICO IMAGENOLOGISTA

A biomedicina começou a surgir no Brasil em novembro de 1950, durante a reunião anual da sociedade brasileira para progresso da ciência. A ideia inicial apresentada pelo professor Leal Prado, era a formação de profissionais capazes de atuar nas disciplinas básicas (fisiologia, anatomia, histologia, biofísica, química, bioquímica) das escolas de medicina e odontologia, e formação de pesquisadores científicos com conhecimentos suficientes para o auxílio nas pesquisas básicas (CRBM 1ª REGIÃO, 2009).

A classe biomédica chega aos seus 50 anos em 2016 com mais de 30 vertentes de atuação (biomedicina estética, acupuntura, informática da saúde, análises clínicas, biofísica, parasitologia, microbiologia, imunologia, hematologia, bioquímica, banco de sangue, virologia, saúde pública etc.), dentre estas, destaca-se a habilitação em diagnósticos por imagem, a qual o biomédico imagenologista (Figura 1), pode atuar na realização de exames de mamografia, densitometria óssea, tomografia computadorizada, ressonância magnética e medicina nuclear. O profissional biomédico com habilitação na área de imagem deve estar sob a supervisão médica, e não pode emitir ou assinar os respectivos laudos (CFBM, 2006).

**Figura 1:** O biomédico imagenologista.



Foto: Radcanton

Fonte: Biomedicina Brasil, 2015.

A classe biomédica está a cada dia expandindo seus horizontes, mantendo-se sempre atualizada no âmbito teórico e prático. A busca pela excelência na prestação dos serviços pelo profissional biomédico à população, esta atrelada a uma formação acadêmica humana e generalista, capaz de fomentar a este profissional uma visão ampla do processo saúde/doença. É nesse contexto que o biomédico está sempre à frente no desenvolvimento de novas técnicas e protocolos para diagnóstico das mais diversas patologias, através da utilização de exames de imagem, estando assim, andando em paralelo ao avanço da tecnologia.

A utilização dos exames de imagem tem impacto em diferentes fases da cadeia da saúde: prevenção, diagnóstico, prognóstico e avaliação terapêutica. Só com o avanço tecnológico e dos recursos humanos é que foi possível a introdução de exames de ressonância magnética funcional (RMf), expandindo o campo da neuroimagem, todavia, possibilitando a associação entre exames de ressonância magnética (RM) já existentes (volumetria do hipocampo) com a RMf, a fim de viabilizar o avanço de pesquisas como a Doença de Alzheimer (FUNARI et al, 2013).

## 8 DOENÇA DE ALZHEIMER

### Alois Alzheimer

Alois Alzheimer (Figura 2) nasceu em Marktbreit, sul da Alemanha, em junho de 1864, cursou medicina na cidade de Berlim, onde se graduou no ano de 1887. Após um ano de conclusão do curso, o jovem médico iniciou sua carreira no hospital para pacientes com distúrbios mentais e epiléticos na cidade de Frankfurt, onde foi residente por sete anos. A carreira de Alois Alzheimer começou a emergir em um Hospital Municipal da mesma cidade, conhecido popularmente como Asylum. A formação psiquiátrica de Alois teve grande foco a área de neuropatologia, sendo suas pesquisas direcionadas para o córtex cerebral humano (GRAEBER, 2012).

**Figura 2:** Alois Alzheimer.



Fonte: PERRY et al., 2006.

Alzheimer estreitou seus laços de amizade com o neurologista Franz Nissl, que se juntou a equipe do Asylum um ano após sua chegada. Os exímios pesquisadores trabalhavam incansavelmente nas patologias que acometem o sistema nervoso. Alzheimer concentrava suas pesquisas no paciente e Nissl na reação de células nervosas após o corte dos axônios. Os estudos de Nissl foram de extrema importância para as observações microscópicas futuras de Alois Alzheimer. No ano de 1895, Alzheimer torna-se diretor do Asylum e amplia os seus estudos em outras áreas como depressão maníaca e esquizofrenia, e seu amigo Nissl foi para Heidelberg trabalhar com o mais nobre psiquiatra da época Emil Kraepelin (MAYA, 2008).

O auge da carreira de Alzheimer se deu por um convite de Kraepelin para trabalharem juntos em Heidelberg. Pouco tempo depois, os dois cientistas foram trabalhar em uma clínica psiquiátrica na universidade de Munique em 1902. No ano de 1904, Alzheimer publicou um estudo sobre diagnóstico histopatológico do encéfalo, entretanto, foi em 1906 que o seu mais importante estudo foi divulgado para a comunidade científica, pois, demonstrava as características clínicas e neuropatologias da paciente August Deter (ARMSTRONG, CAIRNS, LANTOS, 2002).

No ano de 1912 Alois Alzheimer foi nomeado professor titular de psiquiatria da Universidade de Breslau, porém, não chegou a assumir o cargo devido à fragilidade de sua saúde. Nos seus últimos anos de vida Alzheimer concentrou seus estudos, mesmo estando com a saúde debilitada, nas alterações das células gliais das doenças cerebrais. Alois veio a óbito aos 51 anos, vítima de uma infecção cardíaca grave, sendo enterrado em Frankfurt (MAYA, 2008).

O pioneirismo nas pesquisas histopatológicas em psiquiatria fez de Alois Alzheimer o fundador da neuropatologia permitindo o avanço de inúmeras pesquisas nas mais diversas áreas da neurociência até a contemporaneidade. Alzheimer foi um médico pesquisador exímio, pois, sabia como nenhum outro conciliar a pesquisa com seus deveres clínicos de um psiquiatra (GRAEBER, 2012).

#### 8.1.1 O primeiro caso - August Deter

A paciente August Deter tinha 56 anos quando começou a ser acompanhada por Alois Alzheimer no ano de 1901. August Deter foi internada com relatos de uma doença neurológica desconhecida. A patologia que Deter possuía levava o paciente à perda de memória contínua, alterações repentinas de humor e a incapacidade na realização de atividades diárias (BROOKS E BASTOULY, 2004).

Alois Alzheimer realizou o estudo histopatológico do cérebro de August Deter logo após o seu falecimento em 1906. Durante a macroscopia foi observado evidente atrofia do encéfalo, e na microscopia, percebeu-se a formação de placas senis e novos neurofibrilares (BROOKS E BASTOULY, 2004). Alzheimer apresentou o

caso clínico de August Deter (Figura 3), durante uma conferência médica em Tübingen, Alemanha, onde expos a comunidade científica as primeiras descrições sobre a Doença que futuramente levaria o seu nome. Alzheimer observou que as alterações histopatológicas do cérebro de August tinham relação direta com a perda de memória progressiva, disfunções cognitivas e alterações de comportamento (PEÇANHA E NERI, 2007).

**Figura 3:** August Deter.

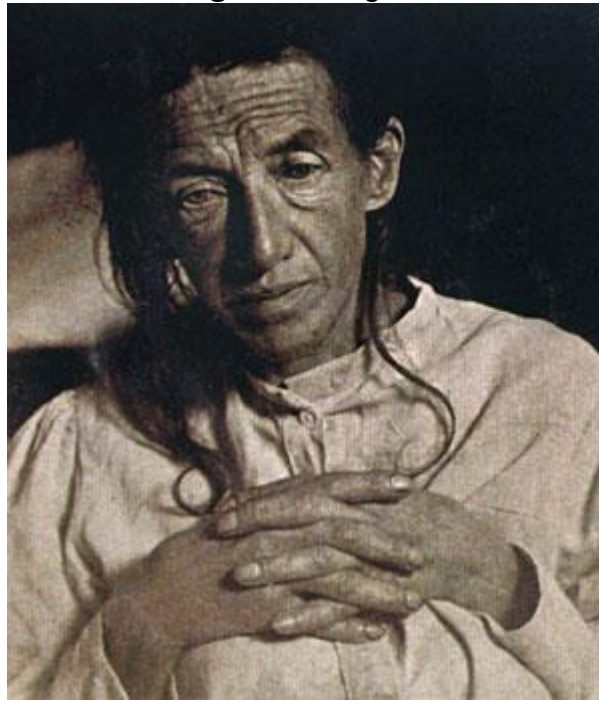


Foto: Frankfurt's City Mental Institution.

Fonte: SCHMID, 2008.

## 8.2 Conceitos

O mal de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa comum à 3ª idade, patologicamente progressiva, incapacitante e que afeta a qualidade de vida do paciente. O estágio inicial da doença é comumente identificado pela perda de memória recente, entretanto, com o decorrer do tempo o paciente passa a ter dificuldades na realização de atividades diárias. Em estágio mais avançado a Doença de Alzheimer (DA) eleva as alterações de humor do paciente, promove à perda de peso, desconcentração na realização de tarefas, imobilidade motora, dependência de terceiros, até a morte do indivíduo (SERENIKI E VITAL, 2008).

A DA ainda não tem cura. O seu diagnóstico precoce promove o retardamento da doença e conseqüentemente a melhoria da qualidade de vida do paciente. Em geral, o paciente com estagio avançado da DA morre de pneumonia devido à deterioração do sistema imunológico e acentuada perda de peso, o que leva ao aumento de infecções do trato respiratório (OLIVEIRA et al, 2005).

### **Importância**

A DA é uma enfermidade crônica de evolução lenta que causa impacto significativo na sociedade, devido à dependência de terceiros, à incapacidade do indivíduo acometido pela doença em realizar atividades rotineiras como: alimentar-se, tomar banho ou se vestir sozinho. O governo norte-americano gasta 10 bilhões por ano com a doença, entretanto, a doença custa cerca de 183 bilhões de dólares, ou seja, quem paga a conta desse déficit não disponibilizado pelo governo é a família do paciente, entre exames, cuidados e tratamento. O gasto com a doença no mundo atualmente chega aos 604 bilhões de dólares (WIMO E PRINCE, 2010).

Em razão do progressivo envelhecimento populacional, estima-se que em 2030 a população mundial com Alzheimer chegue ao patamar de 65,7 milhões e em 2050, 35,6 milhões de pessoas portadoras da doença, sendo dois terços desses em países em desenvolvimento. A doença afeta grande parte da família, cerca de pelo menos três pessoas são envolvidas de forma direta ou indireta com a doença. A DA é uma doença que se torna um problema socioeconômico com grande impacto no seio familiar (SAYEG, 2009).

Cerca de 1,2 milhões de brasileiros possuem Alzheimer no Brasil, sendo de 10% a 15% destes indivíduos afetados a partir dos 65 anos e metade destes aos 85 anos de idade. A família brasileira é formada de pelo menos 3 a 4 indivíduos, ou seja, existe 1,2 milhões de pacientes com Alzheimer, mas a doença afeta cerca de 4 milhões de indivíduos no Brasil. O crescente número de pacientes com a doença requer uma maior atenção do poder público, ao qual deve-se atentar a elaboração de programas de saúde que beneficiem a promoção e recuperação da qualidade de vida destes pacientes e da família.

Faz-se necessário a urgente implantação de medidas de apoio e atenção ao paciente e a família. Nos Estados Unidos e Europa já existem grupos ou associações de apoio à família, entretanto, no Brasil as iniciativas são poucas e isoladas, sem apoio maciço do governo, que por sua vez ainda não vê o grave problema que está “empurrando para baixo do tapete”, e que, mais cedo ou mais tarde terá de ser “varrido”.

Ao longo dos anos, a população mundial vem envelhecendo progressivamente. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2025, a população com mais de 60 anos chegue ao patamar de 1,2 bilhões de indivíduos, entretanto, o grupo de maior crescimento é o de indivíduos com 80 anos ou mais.

O Brasil também sofre com o mesmo fenômeno de envelhecimento populacional. No ranking dos países que mais contribuem para o aumento da população idosa no mundo, o Brasil ocupa a 8ª (oitava) posição, isso segundo um estudo da Organização das Nações Unidas (ONU).

O resultado do censo de 2010, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) informou que existiam no Brasil 14,5 milhões de idosos com 60 anos ou mais. Ainda segundo o IBGE, em 2025, a população brasileira chegará aos 216 milhões, destes, 32 milhões serão de idosos. Já em 2050, a projeção do IBGE é que a população de idosos no Brasil chegue aos 52 milhões, isso graças ao aumento da expectativa de vida no país.

O aumento da idade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento é de fato muito expressivo, relacionando-se proporcionalmente à Doença de Alzheimer, o que leva à classe médica a uma maior atenção para esta emergente crise de saúde pública (SAYEG, 2009).

Tem-se, portanto, um grande desafio à frente. Os epidemiologistas já falam em uma epidemia emergente de demência, com grandes agravos aos sistemas de saúde pública dos países. A Doença de Alzheimer é a demência mais comum, ainda não tem cura, ao qual sua prevalência e incidência evoluem de acordo com o aumento da idade.

A freqüência de uma doença é estabelecida pela análise de dois dados: a prevalência, que corresponde aos casos antigos e já existentes, e a incidência, que são os novos casos da doença por um determinado período de tempo. De acordo com o Estudo Longitudinal de Baltimore, que diz respeito as taxas de incidência e prevalência da DA, 10% da incidência da doença ocorre aos 60 anos de idade (ZONDERMAN, 2005).

A prevalência da Doença de Alzheimer no Brasil é de 1,2 milhões de pacientes, com 100 mil novos casos anualmente, isso baseado na estimativa do censo do IBGE de 2000. Isso quer dizer que a cada década o número de pacientes com Alzheimer no Brasil aumenta em 1 milhão de indivíduos, sendo em 2010, 2,2 milhões, em 2020, 3,2 milhões, em 2030 4,2 milhões e assim sucessivamente. A tendência da DA é aumentar e afetar cada vez mais indivíduos, com isso há uma extrema necessidade de políticas públicas de saúde por parte dos governos, que promovam o diagnóstico precoce da doença, aumentando a qualidade de vida do paciente e da família.

Etiologia: fatores de risco

Ainda não se tem um fator chave de predisposição ao acometimento da Doença de Alzheimer. Muitos pesquisadores buscam um fator crucial e determinante para o aparecimento dessa enfermidade, sendo a idade o único fator aceito universalmente pela comunidade científica atualmente. À medida que a idade avança, aumenta a probabilidade do aparecimento da doença. O fator idade é tão bem conceituado, que muitos cientistas acreditam que a DA seria nada mais que um processo acelerado do envelhecimento (LAHIRI, 2004).

Segundo Norton Sayeg (2009), “a doença de Alzheimer não tem uma única causa, sendo provavelmente decorrente de uma combinação de fatores genéticos e ambientais”. A idade por si só não é indicativo de acometimento pela doença de Alzheimer, sendo o resultado de algumas pesquisas com outros fatores de risco, capazes de indicar a causa, ou as causas dessa patologia.

A idade é um fator inquestionável. A incidência da doença aos 80 anos é de 20%, e aos 85 anos é de 40%, isso significa que, a cada 05 anos o acometimento por essa

doença dobra. O envelhecimento populacional está ganhando notoriedade no Brasil, o que faz com que aumente a frequência da DA (HEBERT, et al, 2003).

Quanto ao fator sexo, a incidência da doença é maior em mulheres, já que estas possuem uma expectativa de vida, de 05 anos a mais que os homens. A maior longevidade das mulheres se dá pelo maior cuidado destas com a sua saúde, entretanto, a correlação entre sexo e Alzheimer ainda deve ser mais bem relacionada (MOFFAT et al, 2004. PIRSKANEN et al, 2005).

Pode-se dizer que a escolaridade é um fator de proteção contra a doença de Alzheimer, pois, quanto maior for o uso do intelecto do indivíduo, através do seu grau de escolaridade, maior será o estímulo do cérebro deste, e maior será a capacidade de excitação neural (LINDSAY et al, 2002).

Alguns pesquisadores encontraram alumínio no cérebro de pacientes com Alzheimer, o que indicava que este era parte da etiologia da doença, mas, o alumínio seria uma consequência da morte neural e não a causa desta. Sabe-se que há presença de alumínio nas placas neuríticas e nosovelos neurofibrilares, mas isso não significa que a exposição do indivíduo a fontes de alumínio como: desodorantes, antiácidos, enlatados seja fator de risco determinante para a doença (DE LA TORRE, 2002).

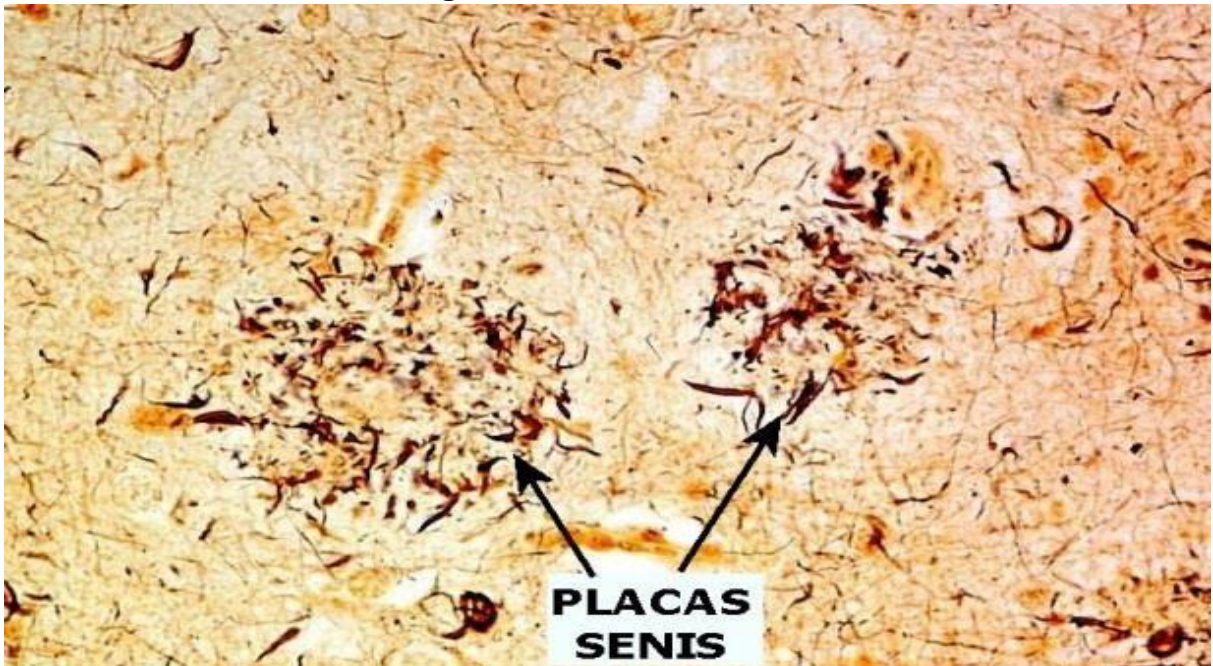
Alguns outros fatores estudados pela comunidade científica são: estresse, estilo de vida, infecções, ingestão de medicamento, altos níveis de colesterol, diabetes, obesidade etc., porém sem grandes resultados. Essa gama de fatores mantém a idade ainda como fator chave, relacionando-a a maior incidência familiar (REIMAN, 2005).

## Neuropatologia

Uma das principais características da DA é a formação de placas neuríticas (placas senis). O desenvolvimento dessas placas neuríticas (Figura 4) só aparece na DA, ou seja, não se vê placas neuríticas em nenhuma outra patologia neurodegenerativa. A composição dessas placas é decorrente do acúmulo da proteína beta-amiloide A $\beta$ 4.

As placas neuríticas medem alguns milímetros, são esféricas (geralmente) e possuem a maior concentração de proteína beta-amiloide no centro celular, envolta por neurônios anormais (CHRISTIE et al, 2001).

**Figura 4:** Placas neuríticas.

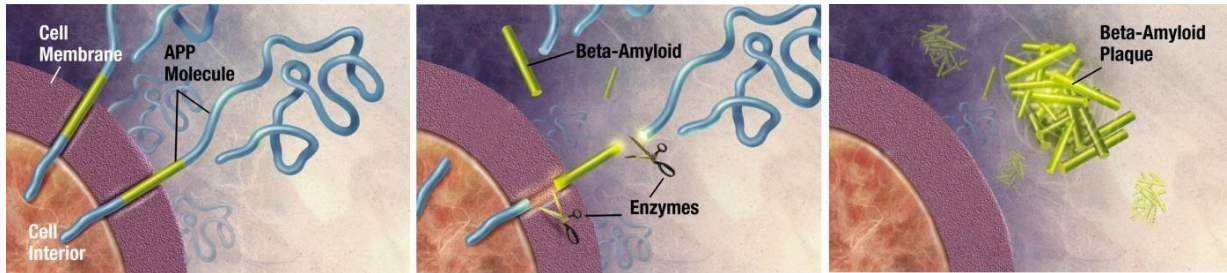


Fonte: CHRISTIE, BACSKAI, ZIPFEL, et al., 2001.

Para o estudo microscópico destas placas, podem ser realizadas algumas técnicas, de coloração como: hematoxilina/eosina podem ser feitos através de algumas técnicas de coloração, sendo: hematoxilina/eosina, saturação de nitrato de prata, a tioflavina-S fluorescente e o vermelho congo (NEUMANN et al, 2005).

A proteína beta-amiloide A/4 das placas neuríticas é derivada da Proteína Precursora Amiloide (PPA). As terminações nervosas são cheias dessa PPA, cuja principal característica é ser uma proteína trans-membrana. A clivagem dessa proteína por enzimas libera partículas que se ligam a proteína beta-amiloide A/4 (Figura 5) (CAIRNS, LEE, TROJANOWSKI, 2004).

**Figura 5: PPA e proteína beta-amiloide.**



Cell Membrane: Membrana Celular; Cell Interior: Interior Celular; Beta-Amyloid: Proteína Beta-Amiloide; Enzymes: Enzimas; Beta-Amyloid Plaque: Placa Beta-Amiloide ou Placa Senil

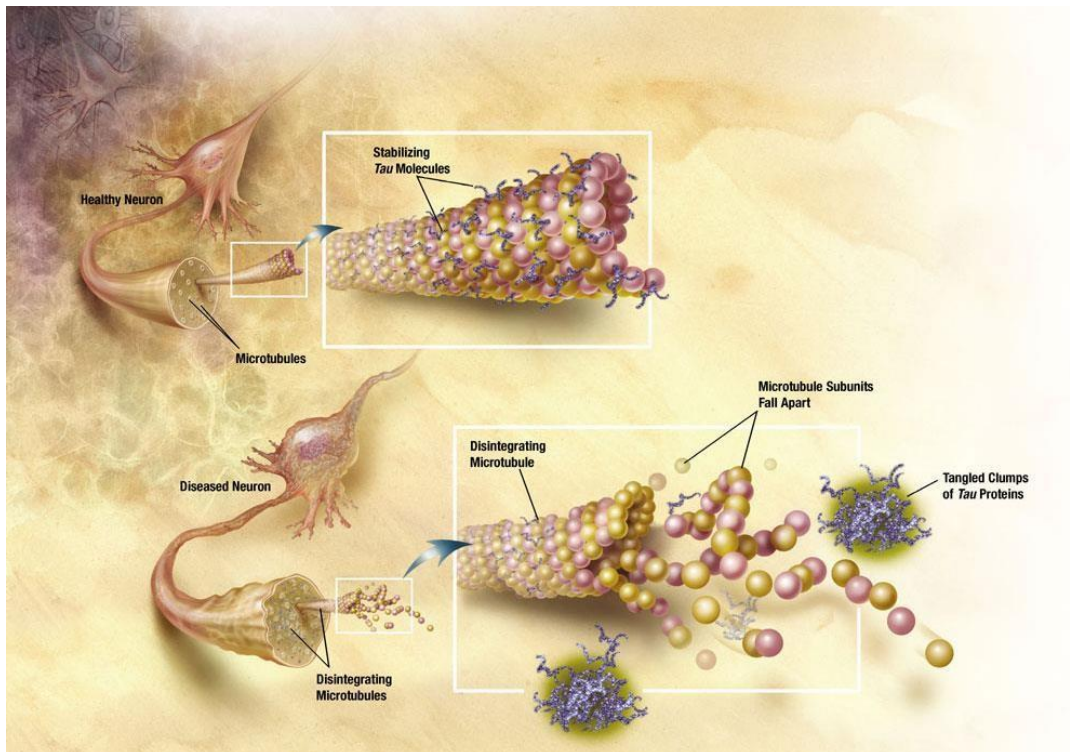
Fonte: SAYEG, 2009.

O acúmulo da proteína beta-amiloide A/4 é defendido como um processo natural do envelhecimento, por parte da comunidade científica, sendo encontradas no cérebro de pessoas saudáveis, mas, a certo receio desses mesmos cientistas, que esse acúmulo, em pessoas saudáveis seja na verdade uma fase assintomática da doença (SAYEG, 2009).

Existe ainda a formação de novos neurofibrilares, que são o alicerce da neuropatologia desta doença. O interior das células possui maior acometimento por esses novos, mais especificamente no citoplasma.

O córtex cerebral através dos seus neurônios tem maior afinidade com esses novos neurofibrilares, visto que a sua maior concentração se dá no hipocampo e amígdala. A proteína TAU é o principal constituinte dos novos neurofibrilares. A maior função dessa proteína é dar estabilidade às terminações dos axônios. Os axônios por sua vez perdem sua função quando há uma adição anormal de fósforo. A base formadora dos novos neurofibrilares é a proteína TAU hiperfosforilada (Figura 6) (LEWIS et al, 2001).

**Figura 6: Fosforilação da proteína TAU.**



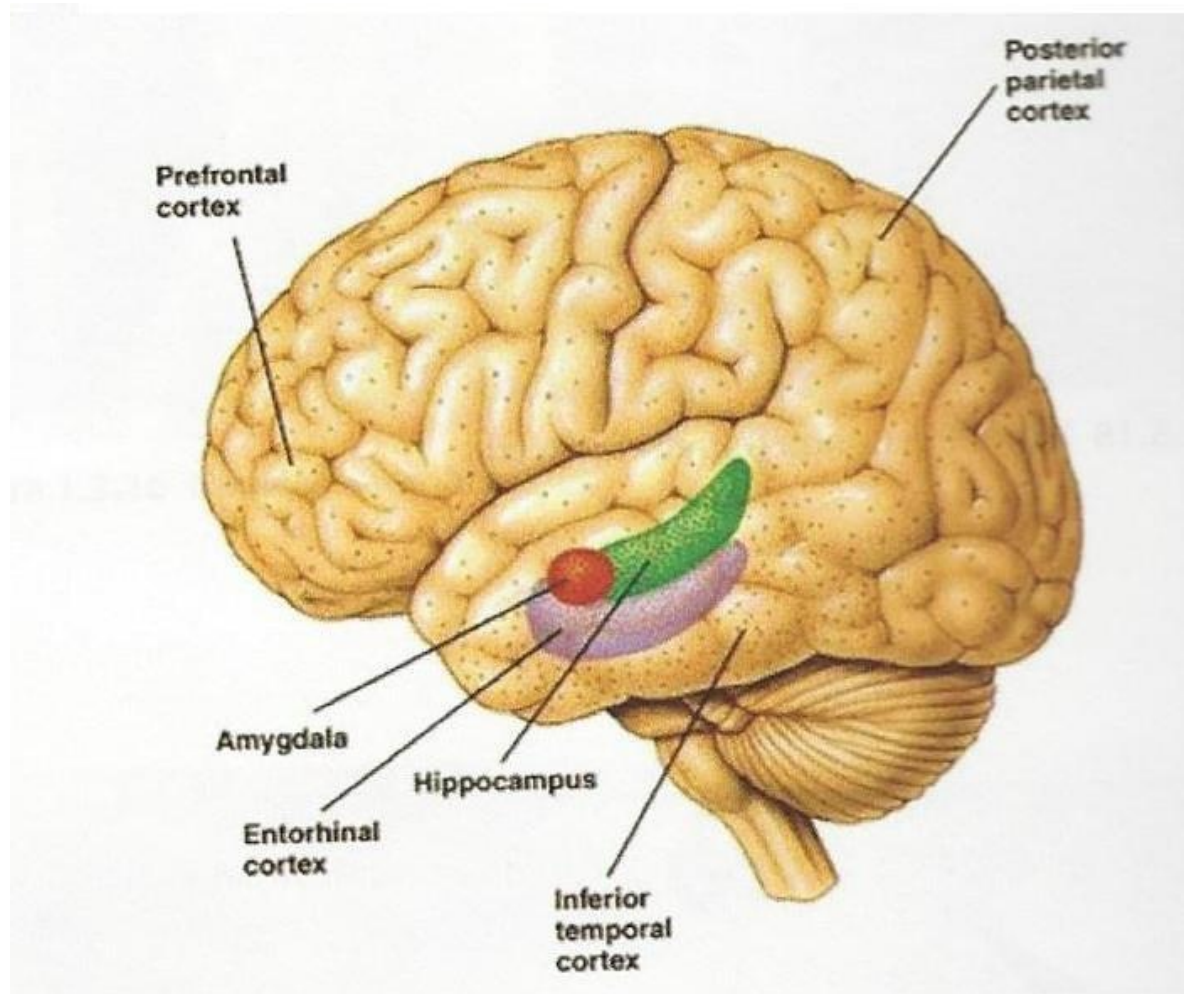
Healthy Neuron: Neuronio Sadio; Microtubules: Microtubos; Diseased Neuron: Neuronio Doente; Disintegrating Microtubules: Desintegração dos Microtubulos; Stabilizing Tau Molecules: Molecula de Proteína Tau Estabilizadora; Microtubule Subunits Fall Apart: Subunidades dos Microtubulos; Tangle Clumps of Tau Protein: Emaranhados de Proteína Tau

Fonte: Alzheimer Med, 2004, 2011.

Além das placas neuríticas e dosovelos neurofibrilares, há outras alterações neuropatológicas que fazem parte do conjunto de lesões da DA. Corpos de Hirano e a degeneração granulovacuolar de Simchowicz são encontradas no hipocampo (SILVESTRELL et al, 2005).

As lesões da Doença de Alzheimer (Figura 11) se inserem principalmente no córtex pré-frontal, córtex parietal posterior, amígdala, hipocampo, córtex temporal inferior e córtex entorrinal (Figura 7) (WEST et al, 2004).

**Figura 7:** Distribuição das lesões na Doença de Alzheimer.



Prefrontal córtex: Cortex Pré-frontal; Posterior Parietal Cortex: Cortex Parietal Posterior; Amygdala: Amígdala; Hippocampus: Hipocampo; Entorhinal Cortex: Cortex Entorrinal; Inferior Temporal Cortex: Cortex Temporal Inferior.

Fonte: Alzheimer Med, 2004, 2011.

### Genética e Alzheimer

A Doença de Alzheimer se inicia de forma precoce (DAIP) ou de forma tardia (DAIT). Tanto a fase precoce da doença, quanto à fase tardia possuem fatores genéticos relacionados à causa e aos fatores de risco dessa enfermidade. A doença de Alzheimer de início precoce acomete pacientes antes dos 65 anos de idade, sendo pouco menos de 8% do total de casos da doença (BLENNOW et al, 2006; PATTERSON et al, 2008). Aproximadamente 13% da DAIP tem herança autossômica (PATTERSON et al, 2008).

Os primeiros genes ligados a Doença de Alzheimer foram: ApoE, PS1, PS2 e PPA, contudo, no ano de 2011 a comunidade científica incluiu cinco novos genes: MS4A, ABCA7, CD33, EPHA1 e CD2AP.

A apolipoproteína E (ApoE) é constituída por glicoproteína combinada com lipídeos (lipoproteínas) sendo encontrada principalmente no plasma humano, cuja função básica é o transporte de colesterol e gorduras, mantendo o equilíbrio deste no sangue, e fornecendo assim a prevenção de acidente vascular cerebral e doenças cardiovasculares. É a principal apolipoproteína encontrada no cérebro. A ApoE possui três alelos: ApoE  $\epsilon$ 2 (de proteção), ApoE  $\epsilon$ 3, ApoE  $\epsilon$ 4 (de risco). A comunidade científica acredita que apenas um alelo  $\epsilon$ 4 pode aumentar o risco de desenvolvimento da DA de 3 a 4 vezes (BURNS, ILIFFE, 2009).

Os genes pré-senilina 1 (PS1) e pré-senilina 2 (PS2) estão relacionados a DA de início precoce (DAIP). O gene PS1 é altamente ligado a Doença de Alzheimer devido as suas mutações estarem correlacionadas às formas agressivas do Alzheimer familiar. As proteínas formadoras desse gene estão ligadas a fosforilação da proteína TAU (que forma os novelos neurofibrilares). As mutações do gene PS2 implicam no aumento da proteína beta-amiloide A/4 e tem evolução lenta (QUERFURTH, LAFERLA, 2010).

A proteína precursora da amiloide (PPA) localiza-se no cromossomo 21, que por sua vez, está ligada a formação das placas senis. A PPA é clivada pela protease liberando no meio extracelular, aminoácidos (proteína beta A/4), que formam o depósito amiloide das placas neuríticas. O pós-clivagem gera proteínas neurotóxicas que causam a morte dos neurônios (RIDGE et al., 2013).

A proteína TAU é componente de suma importância nos filamentos helicoidais. Quando a TAU esta fosforilada ela perde a capacidade de polimerizar a tubulina, tornando-se insolúvel. Quando há a hiperfosforilação desta proteína, desenvolve-se uma lesão no citoesqueleto da célula que acaba por mata-la. São esses fragmentos mortos que formam os novelos neurofibrilares (LEWIS et al., 2000).

## Neuroquímica

A propagação do impulso nervoso nas fendas sinápticas se dá pelo neurotransmissor acetilcolina (ACh). O sistema colinérgico na DA é alterado com a diminuição da colina acetiltransferase, no córtex cerebral e hipocampo. Verifica-se também uma baixa na atividade da acetilcoenzima A (Coa). A baixa da Coa diminua os níveis de acetilcolina (CANZONIERO, SNIDER, 2005).

Assim como a acetilcolinesterase degrada a acetilcolina, a enzima butilcolinesterase (BuChE) provoca o mesmo efeito. Em indivíduos sadios a BuChE é encontrada em níveis baixos, enquanto em pacientes portadores de Alzheimer está enzima esta aumentada. Possa ser que a maturação das placas neuríticas se dê pelo aumento local de BuChE (SHIOZAKI, ISEKI, 2004).

### 8.3 Diagnóstico

A análise da Doença de Alzheimer ainda é feita por múltiplos métodos de diagnóstico, aos quais, prolongam a confirmação da enfermidade, levando o acometimento patológico do indivíduo e a perda da qualidade de vida deste. Um fator preocupante também é a confusão feita pelos familiares quanto aos cuidados diários com o idoso, visto que, muitas vezes a doença senil se relaciona com as caduquices da idade.

Para diagnóstico do Alzheimer primeiramente realiza-se uma anamnese/entrevista, a qual se o profissional médico faz perguntas clássicas e específicas. É de suma importância que a primeira consulta ao médico o familiar “cuidador” leve algumas informações sobre o seu ente para o médico, sendo: as primeiras anormalidades encontradas, medicações utilizadas, doenças diversas pregressas, comportamento do paciente, hábitos, comunicação e autonomia, orientação (já se perdeu? confunde dias e horários?) etc. Os pacientes acometidos por Alzheimer tem um dado em comum observado nas entrevistas, o “sinal de virar a cabeça”. Esse sinal ocorre quando o médico faz uma pergunta simples ao paciente e este imediatamente vira a cabeça na direção do acompanhante, fazendo-lhe a mesma pergunta (FAISON, 2005).

Após o a anamnese o médico submete o paciente ao exame físico, com foco no sistema neurológico (pode não apresentar alterações na fase inicial). São realizados na maioria das vezes os exames de reflexos, sinal de Babinsk positivo, sinais extrapiramidais, mioclonias etc. A junção do exame físico e da anamnese revelam escores que podem mostrar um possível diagnóstico para a patologia ou afastar a hipótese desta (FRADINGER, BITAN, 2005)

Não há teste laboratorial de cunho inquestionável para a doença de Alzheimer, há sim, critérios de aproximação diagnóstica feito por exclusão de outras condições possíveis. Todo paciente com provável diagnóstico de Alzheimer deve ser submetido a uma investigação detalhada, com: anamnese, exame físico, tomografia computadorizada do crânio, ressonância magnética do hipocampo, eletroencefalograma e avaliação neuropsicológica total. A Doença de Alzheimer só tem sua confirmação definitiva com a necropsia (GROSSBERG, 2005).

O diagnóstico inicial do Alzheimer é complexo e moroso. Esse diagnóstico tem por base uma gama de dados clínicos e exames, sendo esse o motivo de diversos pesquisadores no mundo procurarem um método que de celeridade ao diagnóstico da doença com uma maior precisão, entretanto, ainda não há nenhuma método capaz de concluir de forma definitiva a DA (BARRET, 2005).

O convívio com os portadores da Doença de Alzheimer geram inúmeras perguntas para os seus cuidadores e família em geral. A pergunta mais frequente é “em que estágio a doença se encontra?”. Segundo Sjogren (2002), a Doença de Alzheimer se divide em: inicial, intermediária final e terminal.

A fase inicial tende a ser a mais crítica, pois os sintomas aparecem, mas a família os compreende como um processo natural do envelhecimento, ou ainda, confunde esses sintomas com as “caduquices da idade”, o que faz com que a procura ao profissional médico seja tardia. O Alzheimer ainda não tem cura, mas o seu diagnóstico precoce possibilita o retardamento da doença. Um dos primeiros sinais dessa fase é a perda de memória, a qual é esporádica, frequente e inconstante. Os sinais da DA nessa fase são lentos e acometem o indivíduo de forma gradativa. Há

ainda alterações comportamentais (passividade, irritabilidade, agressividade dentre outros), defasagem na orientação espacial (desinteresse por tarefas rotineiras) e hipocondria (BERGER et al., 2005)

Essa fase é muito dolorosa para o cuidador, visto que este conhecia o seu familiar através de boa convivência, com forma física saudável, com seu estado comportamental equilibrado e de repente tudo vira do avesso. A comunicação entre paciente e cuidador já não é a mesma. Uma longa despedida se inicia.

A fase intermediária é caracterizada pelo agravamento dos sintomas iniciais. O comprometimento cortical do lobo parietal é afetado. Nesta fase se inicia as dificuldades motoras, de fala, de escrita, de linguagem e de comportamento, tornando a execução das tarefas rotineiras para estes pacientes uma verdadeira batalha, que na maioria das vezes é perdida. É nessa fase que o paciente fica totalmente dependente dos cuidados de terceiros.

Na fase final do Alzheimer, a memória do paciente está totalmente deteriorada, as alterações neurológicas se agravam, o paciente apresenta convulsões e tremores, há presença de incontinência urinária e fecal, em fim o quadro clínico como um todo é bem grave. Pacientes bem cuidados têm o acometimento da enfermidade mais tardio e apresentam melhor qualidade de vida. Nesta fase aparecem as escaras e a restrição ao leito passando para a fase terminal.

Na fase terminal o paciente está restrito ao leito, o corpo inteiro se contrai, as lesões ulceras são maiores e mais presentes por todo corpo, os pacientes se alimentam por sucção até a morte do indivíduo por processos infecciosos graves. Mesmo os pacientes bem cuidados podem chegar a essas condições, a única coisa que muda é que esta fase chega mais tardiamente a estes indivíduos (JELIC, KIVIPELTO, WINBLAD, 2005).

É notório que o tempo de duração das fases vai depender muito do diagnóstico inicial da doença, bem como, dos cuidados para com o paciente. Quanto melhor cuidado for o paciente, menores serão os efeitos, ou estes irão chegar mais tardiamente. Caso o paciente não possua o devido cuidado, o agravamento da

doença se torna mais precoce. Essa divisão em fases tem cunho didático, e elucida a forma de desenvolvimento da doença no decorrer do tempo.

O diagnóstico para a doença de Alzheimer ainda não possui exames laboratoriais específicos, que, confirmem o acometimento pela doença. Embora não se tenha um exame específico para detecção do Alzheimer, os médicos solicitam exames básicos de caráter investigativo, sendo eles: hemograma, VHS, glicemia, fosfatase alcalina, ureia, creatinina, sódio, potássio, fosforo, cálcio, proteinograma, AST, ALT, GAMA-GT, T4 livre, TSH, urina, urocultura, vitamina B12 e ácido fólico (BLASKO et al., 2006).

Quando os exames de investigação citados anteriormente sugerem uma predisposição à doença, o estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) é solicitado, ao qual, pode indicar o aumento da proteína TAU e beta-amiloide A/4, que estão ligadas a DA (PARASKEVAS et al., 2005).

Desde julho de 2002 que a comunidade científica está trabalhando com biomarcadores para o Alzheimer através da urina. Esses biomarcadores são de suma importância por não serem invasivos, diferentemente da punção do LCR. Um dos biomarcadores é a *neural thread protein* - proteína de cadeia neural (NTP) e o outro é a isoprostana 8,12-iso-iPf2A-VI, que indica o estresse oxidativo cerebral. Apesar desses exames, serem indicativos da doença, a clínica ainda é soberana (NADIS et al., 2005).

A avaliação morfofuncional para diagnóstico da DA passa pelos seguintes exames de imagem: tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) do crânio, tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia por emissão de fóton único (Spect), ressonância magnética funcional (RMf) do cérebro e eletroencefalograma (EEG).

A tomografia computadorizada trabalha com a mínima emissão de radiação ionizante, e secciona o órgão em estudo (para as demências estuda-se o cérebro) em finas camadas, permitindo melhor visualização tridimensional deste. A TC do cérebro em si é vital no diagnóstico de AVC ou tumores, mas, para o estudo em

demências ela tem suas limitações. Uma TC de crânio normal para diagnóstico do Alzheimer não exclui o acometimento pela doença, e nem a presença de atrofia cerebral é confirmação desta. Este tipo de exame apenas ajuda ao médico no seu raciocínio clínico (FREY et al., 2005).

A ressonância magnética RM, por sua vez, também secciona o corpo em pequenas fatias, mas, diferentemente da tomografia não utiliza radiação, mas, utiliza um campo magnético que alinha os átomos e produz uma imagem muito mais nítida e detalhada que a TC. A RM possibilita o estudo de áreas específicas para a doença de Alzheimer, como o hipocampo. A perda do volume hipocampal não é exclusiva da Doença de Alzheimer, mas é um método muito próximo ao diagnóstico clínico desta patologia. A TC e RM do cérebro são métodos de diagnóstico que mostram apenas as estruturas anatômicas desse órgão, que é estático, fazendo com que as imagens tenham pouco valor na avaliação da função cerebral (FOX et al., 2004).

Para esta avaliação funcional tem-se a tomografia por emissão de pósitrons (PET), que estuda o metabolismo cerebral em condições normais e patológicas. Basicamente, injeta-se uma substância marcadora, que será rapidamente consumida pelas células normais do cérebro. A PET capta a liberação de raios gama, provenientes da colisão de elétrons e pósitrons. Um cérebro normal submetido a PET apresentará imagens mais claras, já um cérebro afetado patologicamente apresentará imagens escuras/negras. Já existem em equipamentos mais modernos de PET que convertem a escala de cinza em cores, iniciando do vermelho, depois amarelo, verde, azul, violeta e preto, facilitando a visualização das áreas mais e menos ativas do cérebro (PAKRASI, O'BRIEN, 2005)

A tomografia por emissão de fóton único (Spect) é utilizada para estudo do fluxo sanguíneo no cérebro, verificação do consumo de glicose pelos neurônios, atividade dos neurorreceptores e consumo de oxigênio pelas células cerebrais (PUPI, NOBILI, 2005).

Na avaliação morfofuncional existe ainda o diagnóstico por ressonância magnética funcional (RMf), ao qual, permite a visualização do cérebro após a realização de uma tarefa específica. Nesse tipo de exame as imagens cerebrais do paciente são

analisadas em repouso e em atividade. As regiões com maiores estímulos precisam de uma maior quantidade de fluxo sanguíneo, aumentando a oxi-hemoglobina e diminuindo a desoxi-hemoglobina. O aumento do sinal é causado pela junção do aumento do fluxo sanguíneo com a desoxi-hemoglobina (que é paramagnética, assim como o contraste gadolínio) (KANTARCI, 2005).

Por último, mas não menos importante na avaliação morfofuncional, está o diagnóstico por eletroencefalograma (EEG). O EEG é um amplificador da corrente elétrica cerebral. A alteração mais frequente na doença de Alzheimer é a lentificação do ritmo alfa nos hemisférios (IHL et al, 2000).

A investigação completa da Doença de Alzheimer compreende também a avaliação cognitiva. Esse tipo de avaliação, diferentemente da avaliação morfofuncional, faz uma estudo qualitativo e quantitativo através da aplicação de vários testes, buscando analisar de forma minuciosa o estado cognitivo do paciente. Os testes devem ser simples, sensíveis e confiáveis.

O diagnóstico de certeza para o Alzheimer ainda não existe, pois, o diagnóstico confirmatório só é possível através do estudo histopatológico obtido por biopsias ou necropsia cerebral. Varias pesquisas estão sendo conduzidas para dar celeridade e certeza ao diagnóstico precoce, a fim de, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e da família (CLIFFORD et al., 2011).

## 9 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

### A importância da ressonância magnética

A ressonância magnética é um método não invasivo, que não utiliza radiação ionizante, ao qual permite a visualização da região estudada em seus três planos de corte: sagital, coronal e axial. As imagens obtidas através da utilização de Raios-x não possibilitam ao profissional médico ver muita coisa, pois, essas imagens são achatadas, cinzentas e, quando contrastadas as imagens permanecem pobre em informações.

A utilização de tomografia aumenta a resolução de imagens contrastadas, entretanto, as melhores visualizações de imagens tomográficas são da parte óssea. Os Raios-x e Tomografia utilização radiação ionizante, e para aumentar o poder de contraste utilização fármacos à base de iodo.

A principal vantagem da ressonância magnética é o grande poder na resolução de contraste, a qual pode detectar diferenças mínimas nos tecidos, principalmente os tecidos moles do corpo. Ao utilizar a técnica de ressonância podem-se obter também imagens com diferentes cortes (axial, coronal, sagital), aos quais, permitem uma maior localização da patologia estudada. O fármaco mais utilizado na ressonância magnética para aumentar o contraste é o gadolínio. A ressonância magnética por sua vez trabalha com a magnetização dos átomos presentes no corpo, principalmente os átomos de hidrogênio (mais abundante), ou seja, diferentemente da tomografia e dos raios-x, a ressonância magnética não utiliza radiação ionizante.

Segundo Elaine Gonçalves Guerra (2013), existe vários scanners de ressonância magnética, que podem ser: permanentes, resistivos, supercondutores, abertos ou chatos. A escolha do tipo de scanners/magneto vai depender do serviço que se queira prestar, pois, há diferentes tecnologias que variam de magnetos de baixo campo, até os de alto campo. Os aparelhos de alto campo possibilitam uma maior rapidez na realização dos exames, maior qualidade e ampla faixa de aplicações, entretanto, são os aparelhos mais caros do mercado.

Os magnetos (Figura 8) são compostos por uma liga material à base de nióbio. A força gerada pelo campo magnético varia de 0,064 a 0,3 tesla (T). Os magnetos permanentes tem um design aberto, mais confortável para o paciente, pois diminui a claustrofobia provocada pelos aparelhos fechados. Os magnetos resistivos são muito grandes e a força do seu campo pode chegar a 0,3 T produzindo muito calor, o que necessita de resfriamento constante, gerando assim um alto consumo de energia.

**Figura 8:** Scanner MAGNETOM Essenza.



Fonte: MADIHALLY, 2010.

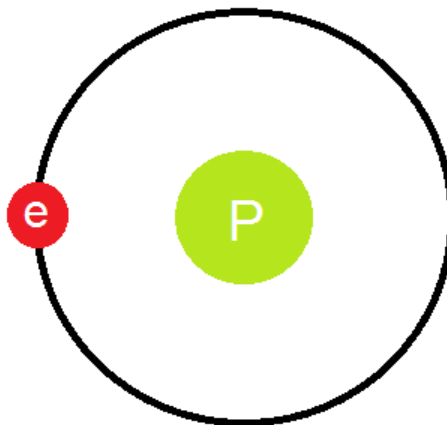
Os magnetos supercondutores são os mais utilizados atualmente, são constituídos por seis bobinas de uma liga material formada por nióbio e titânio, envoltos por uma capa de cobre e resfriados por hélio líquido, à temperatura de  $-269^{\circ}\text{C}$  (MAZZOLA, 2009).

Os scanners de ressonância magnética (RM) utilizam as bobinas de radiofrequência (RF) para transmitir e receber as ondas de RF. Essas bobinas estão diretamente ligadas à qualidade da imagem produzida. Existem dois tipos de bobinas de RF: as de gradiente (engloba todo corpo) e as de superfície (engloba uma região determinada).

## Física da ressonância magnética

A ressonância magnética destaca-se como um dos melhores métodos de pesquisa *in vivo*. Essa tecnologia tem por princípio, a interação do campo magnético produzido por aparelhos de RM, com os dos átomos do tecido humano. Estruturalmente o átomo é constituído por um núcleo central (formado por prótons e nêutrons), e uma eletrosfera (formada por elétrons) (Figura 9).

**Figura 9:** Átomo de hidrogênio.



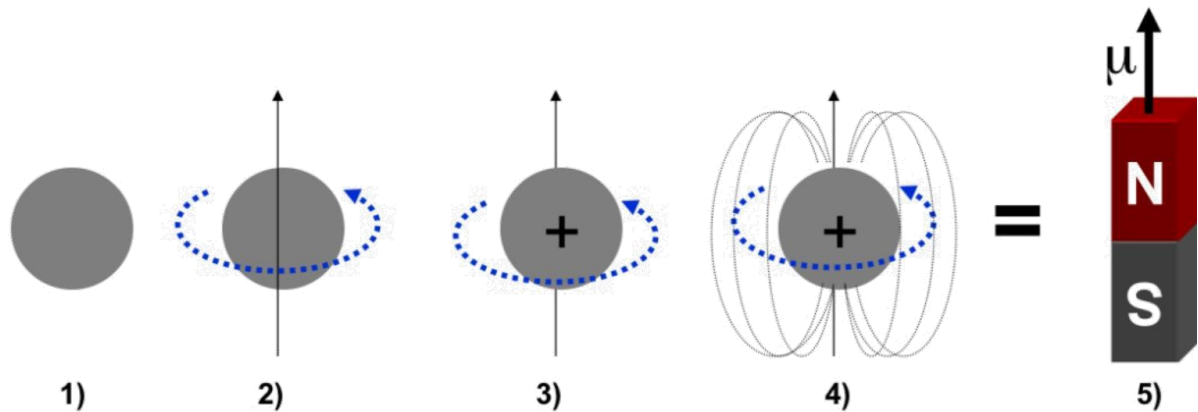
Legenda: e = elétron; P = próton

O corpo humano é formado por diversos átomos, entretanto, o átomo de hidrogênio (H), é o mais utilizado na ressonância magnética por ter características essenciais a esse método, como: maior momento magnético, alta diferenciação em tecidos normais e patológicos, e é o átomo mais abundante no corpo humano.

O próton presente no núcleo do átomo de H é eletricamente positivo, possuindo uma propriedade denominada *spin* (movimento do próton em relação ao seu próprio eixo). Além do *spin*, o átomo de hidrogênio possui também um momento magnético, que, por sua vez, é caracterizado pelo comportamento idêntico ao de um pequeno ímã (Figura 10).

**Figura 10:** O próton de hidrogênio pode ser visto como uma pequena esfera (1) que possui um movimento de giro (*spin*) em torno do seu próprio eixo (2). Por ser uma partícula carregada positivamente (3) irá gerar um campo magnético próprio ao seu

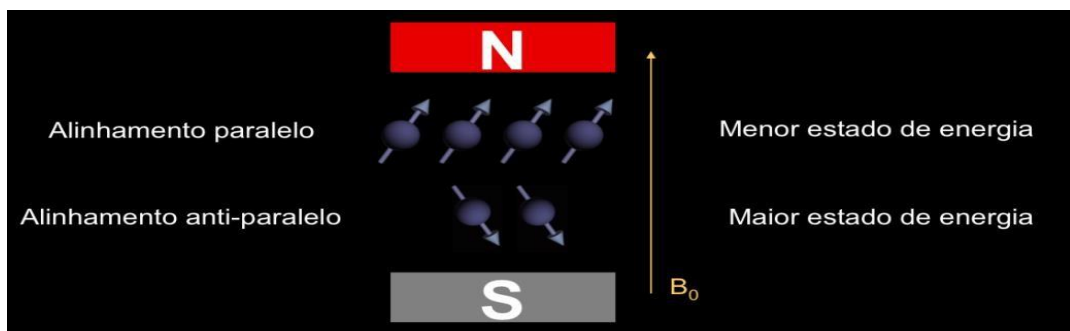
redor (4) se comportando como um pequeno dipolo magnético (4) ou como um ímã (5) com um momento magnético ( $\mu$ ) associado.



Fonte: MAZZOLA, 2009.

O próton de H se comporta como um pequeno magneto. Este comportamento se dá pelo movimento acelerado de partículas carregadas em movimento *spin*. Ao ser posicionado dentro do magneto, o paciente fica exposto à ação do campo magnético, provocando o alinhamento dos seus prótons de hidrogênio. A direção do campo aplicado irá orientar os prótons de H paralelamente ou antiparalelamente a este campo. A orientação do campo representa os seus dois níveis de energia: alinhamento paralelo (menor energia), alinhamento antiparalelo (maior energia) (Figura 11).

**Figura 11:** Prótons de hidrogênio sob a ação do campo magnético externo aplicado. Há dois níveis de energia aos quais os prótons se distribuem, entretanto, um grupo maior deste, alinham-se paralelamente.



Fonte: MAZZOLA, 2009.

## Parâmetros dos pulsos

A interrupção do pulso de radiofrequência (RF) logo após a sua aplicação, gera um sinal na bobina receptora. Na área de imagenologia, a aplicação de apenas um pulso de RF não viável, quando se quer a obtenção de imagens.

Os parâmetros dos pulsos são medidos pelo tempo de repetição (TR) e pelo tempo de eco (TE). O TR é verificado durante a aplicação de um pulso de RF até a aplicação do pulso seguinte. O TE é verificado durante a aplicação de um pulso de RF ao pico máximo do sinal induzido na bobina receptora. O TR determina o grau de relaxamento T1 e o TE o grau de relaxamento T2.

## Ponderações e contraste

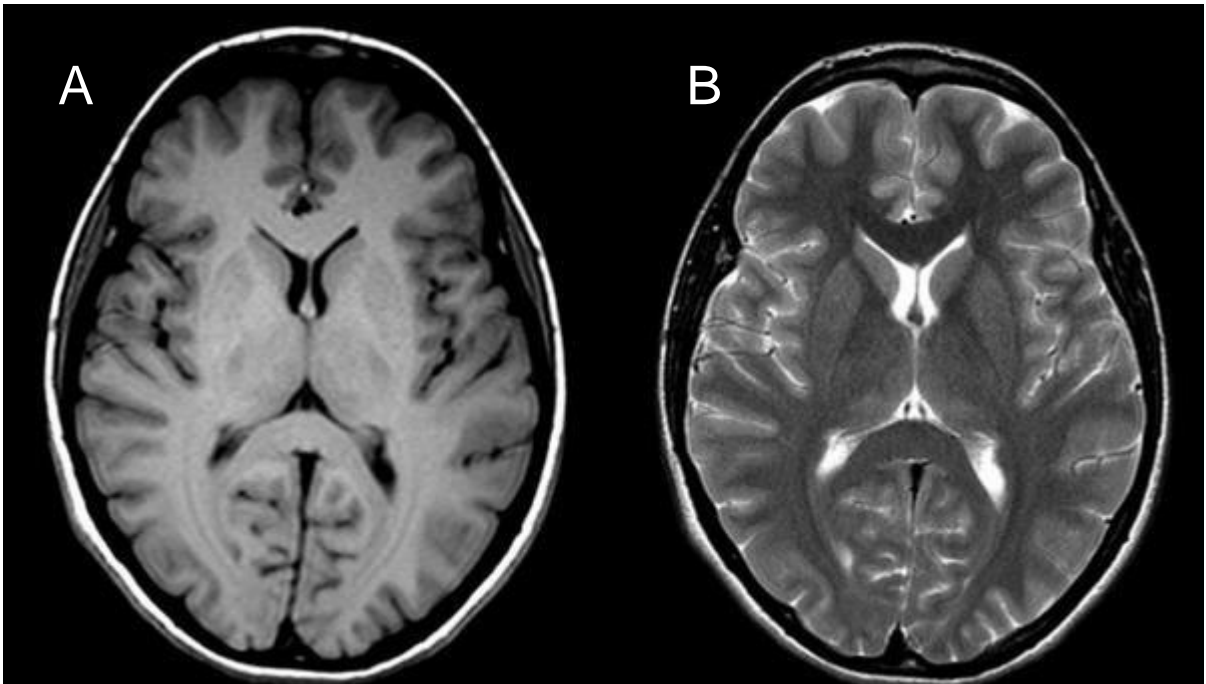
As imagens produzidas através de RM se apresentam em uma escala que varia do branco ao preto. Os sinais de muita intensidade apresentam-se (brancos), já os sinais de baixa intensidade apresentam-se (pretos), sinais intermediários são vistos em escala de cinza. Essas tonalidades representam os mais variados tecidos do corpo.

Quando o tecido emite um sinal hiperintenso, envia grande sinal à bobina receptora, pois, possui grande componente de magnetização. Já a emissão de sinal hipointenso, envia pouco sinal à bobina receptora, pois, possui pequeno componente de magnetização. Os mecanismos de recuperação T1 e declínio T2 provocam o contraste das imagens.

reve

Os momentos magnéticos dos núcleos lipídicos do tecido adiposo relaxam e recuperam sua magnetização rapidamente, ou seja, o tecido adiposo é hiperintenso em T1. Os momentos magnéticos da água são mais lentos no relaxamento e recuperação da magnetização, sendo esta, hipointensa em T1. O tecido adiposo é curto no declínio T2 ao contrario da água que tem seu declínio em T2 longo. O tecido adiposo em T2 apresenta sinal hipointenso e o tecido adiposo sinal hiperintenso (Figura 12) (WESTBROOK, 2000).

**Figura 12:** Ponderações T1 e T2.



Legenda: A= Ponderação T1; B=Ponderação T2.

Fonte: FONSECA, 2014.

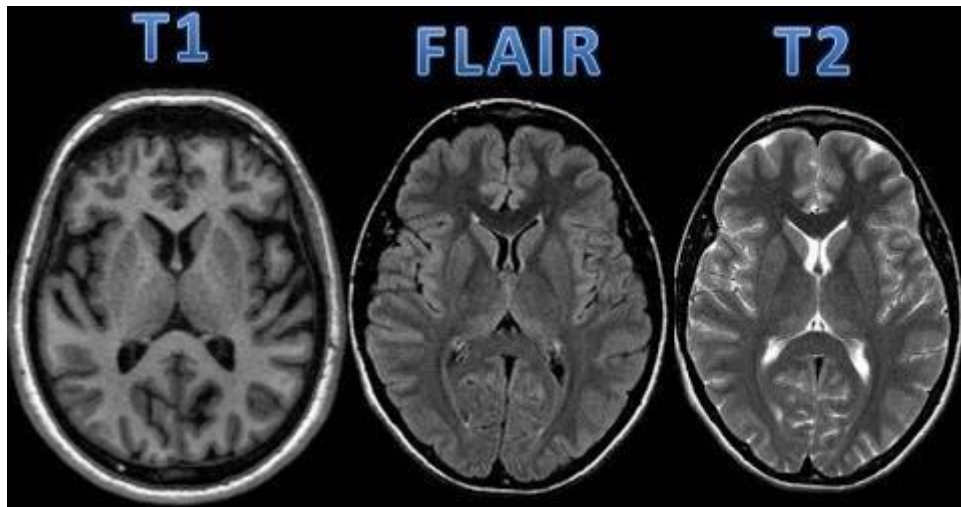
Os sinais intermediários devem ficar com T1 ou T2, que é entre os sinais do tecido adiposo e da água. A ponderação T1 é controlada pelo TR, que deve ser curto. A ponderação T2 é controlada pelo TE, que deve ser longo (WESTBROOK, 2000).

### **Sequências de pulso**

As sequências de pulsos (Figura 13) são protocolos preestabelecidos para execução do exame, a fim de, aperfeiçoar a aplicação dos pulsos e gradientes. Existem dois tipos fundamentais de sequências de pulsos: sequência spin eco (SE) e suas variações (fast spin eco, inversion recovery, STIR e FLAIR) e sequência de gradiente eco. As sequências de pulsos melhoram a qualidade da imagem e a observação da ponderação (BITAR, LEUNG, PERNG et al, 2006).

A sequência FLAIR tem uma importante característica para o auxílio no diagnóstico de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer.

**Figura 13: T1, T2 e FLAIR**



Fonte: COSTA, 2015.

### **Ressonância magnética funcional**

A ressonância magnética funcional (RMf) permite a pesquisa do estado fisiológico *in vivo* no paciente, e de forma não invasiva. Esse tipo de ressonância é representada pela técnica (sensível à variação de metabolitos, através da análise dos voxels da área em estudo) de espectroscopia de prótons ressonância magnética (H-ERM), a qual, é muito utilizada principalmente no estudo de diferentes patologias cerebrais e doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer (ARANA,GIL, BLASCO, 2007).

Na espectroscopia por ressonância magnética (H-ERM,) os níveis de N-acetilaspártato (NAA) encontram-se diminuídos, sendo um importante marcador de integridade neural, principalmente em pacientes com demência primária. Outro metabolito característico da DA é o mio-inositol (MI), entretanto, este marcador importante da neuroglia, diferentemente do NAA encontra-se aumentado. Outra substância utilizada na espectroscopia é a colina (Cho), mas esta, por sua vez, é inconstante. Há ainda a creatina (Cr) que se mantém estável durante todo processo neurodegenerativo (VALERIA, 2007).

Tem-se então a utilização de 04 metabolitos NAA, MI, Cho e Cr, para diagnostico do Alzheimer. O NAA encontra-se diminuído, o MI aumentado, a Cho e Cr aumentada eventualmente em áreas corticais (Tabela 1).

**Tabela 1:** Valores das relações de metabolitos obtidos a partir dos dados reunidos, em sujeitos normais e com DA provável (hipocampus direito e esquerdo, masculino e feminino).

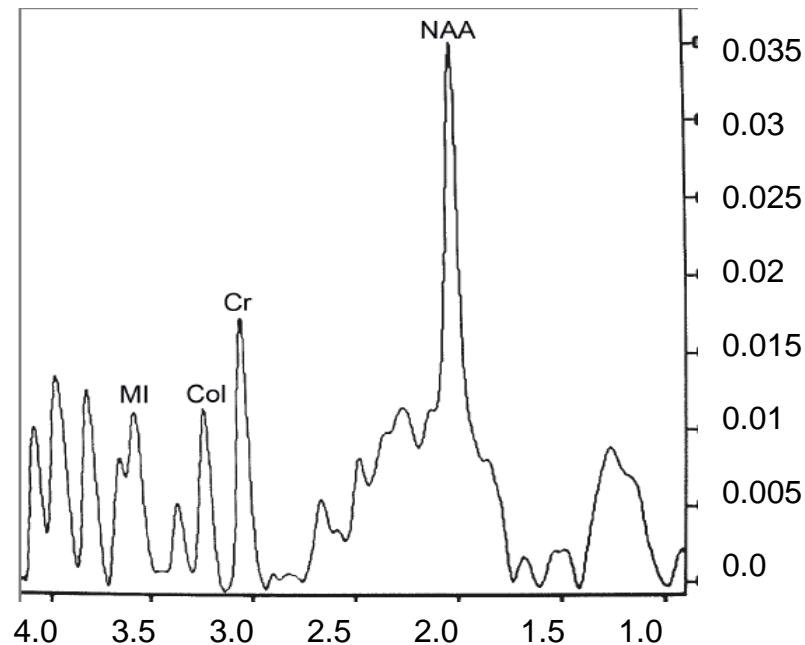
	NAA/Cr	MI/Cr	Cho/Cr	Cho/NAA
<b>Normal</b>	1.46±0.14	0.51±0.12	0.95±0.14	0.36±0.09
<b>DA prvvel</b>	1.33±0.18	0.60±0.12	0.94±0.12	0.47±0.09
<b>Teste t</b>	$\alpha=0.01$	$\alpha=0.01$	ns	$\alpha=0.01$

prvvel, provável; teste t de significância entre os normais e os patológicos ( $p<0.01$ ).

**Fonte:** (ENGELHARDT, MOREIRA, LAKS, et al., 2001).

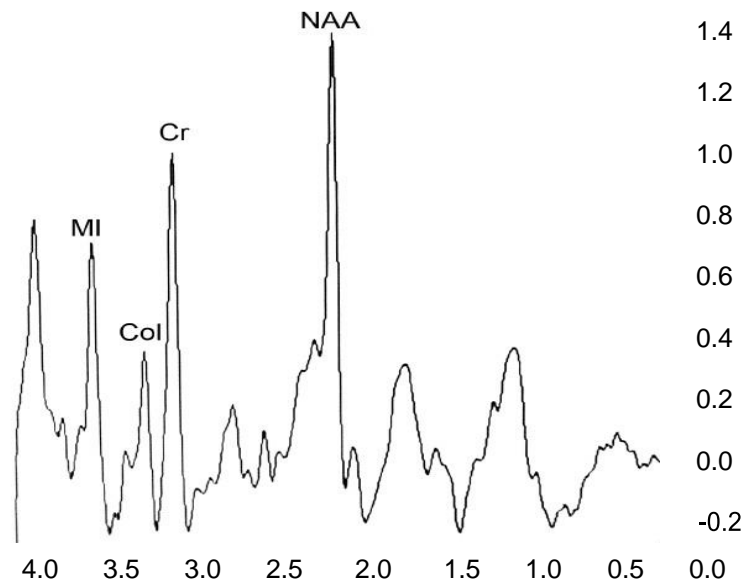
O Gráfico 1, representa os níveis dos metabolitos em um individuo normal, já o Gráfico 2 representa os níveis dos metabolitos em um individuo com Alzheimer.

**Gráfico 1:** Curva metabólica da espectroscopia de prótons de um individuo normal. A distribuição dos diferentes metabolitos é observada ao longo do eixo x (dispersão química, em partes por milhão – ppm), demonstrando os seguintes metabolitos: NAA (2.02 ppm), Cr (3.0 ppm), Cho (3.2 ppm) e MI (3.56 ppm). A amplitude de cada pico metabólico é definida no eixo y (unidades arbitrias de intensidade).



**Fonte:** SOUZA, 2005.

**Gráfico 2:** Curva metabólica da espectroscopia de prótons de um indivíduo com Doença de Alzheimer. Observa-se diminuição do nível de N-acetilaspártato (NAA) e elevação do nível do mio-inositol (MI).



A H-ERM tem um papel fundamental no diagnóstico e acompanhamento da DA, mitigando os espaços entre os achados clínicos e a doença. A técnica possui duas inconveniências: a primeira diz respeito à utilização de voxels muito pequenos, que prejudica a relação sinal/ruído na qualidade da aquisição espectroscópica e o campo magnético não homogêneo, ao qual produz picos espectrais alargados, tornando a análise quantitativa relativamente complexa (JESSEN, 2000; KATARCI 2000 e 2002).

### **Ressonância magnética estrutural**

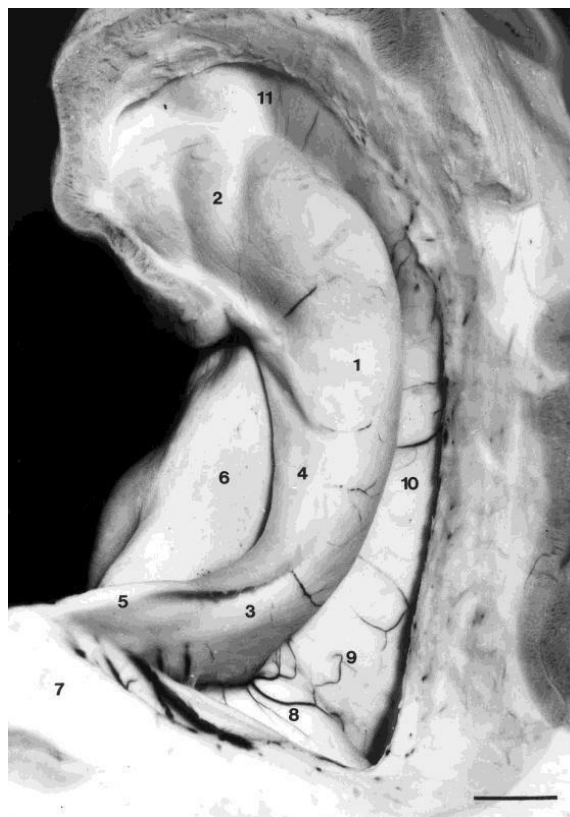
A ressonância magnética estrutural (RMe) baseia-se na medição anatômica da região estudada. Para a DA o foco deve ser a volumetria do hipocampo, que está ligado à memória e emoção. O hipocampo (Figura 14) mede de 4 a 4,5 cm e divide-se em: cabeça (1,5 a 2 cm de largura), corpo (1 cm de largura) e cauda (0,5 cm de largura), sendo localizado no lobo temporal (MCKHANN, 2011; RESNICK, SCHELTENS, 2012).

O envelhecimento leva a uma atrofia de todo o córtex cerebral incluindo o hipocampo, entretanto, reduções volumétricas têm sido atribuídas a doenças neurodegenerativas.

A volumetria do hipocampo passa a ser utilizada como um biomarcador para a DA, tanto no diagnóstico, como no seu acompanhamento. A inúmeras metodologias para se fazer o traçado volumétrico, entretanto, o método manual ainda é o mais barato e eficiente, apesar de ser o que mais leva tempo para ser realizado. Há também métodos semiautomáticos, automáticos e diversos protocolos, que variam de serviço para serviço (JAGUST, 2008; FOTUHI, 2012)

O volume do hipocampo medido manualmente é o padrão ouro para validar medidas automatizadas, apesar de, na literatura não se encontrar um padrão para essa volumetria. Estudos têm sido conduzidos para homogeneizar as medidas volumétricas de maneira consensual através dos Centros Europeus de Doença de Alzheimer (EADC) e a Iniciativa de Neuroimagem na Doença de Alzheimer (ADNI) (WEINER, et al., 2013; WYMAN, et al., 2013).

**Figura 14**– Parte intraventricular do hipocampo. O corno temporal foi aberto e retirado o plexo coróide. 1- corpo do hipocampo, 2- cabeça e digitações internas do hipocampo, 3- cauda do hipocampo, 4 – fímbria, 5- crus do fórnix, 6- subículo, 7- esplênio do corpo caloso, 8- calcar avis, 9- trígono colateral, 10- eminência colateral, 11- recesso uncal do corno temporal.



Fonte Fonte: DURVENOY, 2005.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exame de neuroimagem por ressonância magnética estrutural que realiza a medida volumétrica do hipocampo mostrou-se bastante promissor quanto a sua especificidade, tendo em vista que o hipocampo é uma das áreas afetadas primariamente na Doença de Alzheimer. A medição volumétrica do hipocampo pode ser realizada tanto para fins de diagnóstico quanto para acompanhamento da evolução do quadro clínico do paciente acometido pelo Alzheimer.

O exame de neuroimagem por ressonância magnética funcional, por sua vez, demonstrou especificidade quanto às moléculas biomarcadores para a doença de Alzheimer e outras demências, entretanto, este exame é pouco utilizado por ter custo/benefício mais elevado, por falta de profissional capacitado para realizar este tipo de exame, o que muitas vezes inviabilizaria sua utilização, apesar de ser bastante promissor o seu uso em conjunto com a ressonância magnética estrutural.

Ambos os exames de neuroimagem por ressonância magnética demonstraram especificidade para diagnóstico da doença de Alzheimer, entretanto, ainda não é possível, mesmo que com a junção dos dois métodos, de se diagnosticar a doença, pois, essas técnicas ainda possuem relação com outras demências e patologias neurais. A clínica médica e os outros exames ainda devem ser utilizados para se fechar um diagnóstico conclusivo.

Nesse contexto, o biomédico imagenologista é de fundamental importância no diagnóstico e acompanhamento da Doença de Alzheimer e de outras patologias, pois, é um profissional com visão generalista, técnica e humana, capaz de acompanhar as novas tecnologias e técnicas que maximizam o diagnóstico e minimizam os agravos à saúde dos pacientes. O biomédico imagenologista traz segurança para a equipe médica ao realizar exames com qualidade e celeridade.

## REFERÊNCIAS

- ARANA, E. GIL, A. BLASCO, C. et al. **Demencias: contribucion diagnostica de la imagen y de la espectroscopia de resonancia magnética de próton**. Hospital Quirón. Neurologia. Valencia. 2007.
- ARMSTRONG, R. A. CAIRNS, N. J. LANTOS P.L. Are pathological lesions in neurodegenerative disorders the cause or the effect of the degeneration? **Neuropathology**, p. 133-146, 2002.
- BARRET, A. M. Is it Alzheimer's disease or something else? 10 disorders that may feature impaired memory and cognition. **Postgrad Med**. 2005.
- BERGER, A. K., FRATIGLIONI, L., WINBLAD, B., BACKMAN, L. **Alzheimer's disease and depression: pre-clinical comorbidity effects on cognitive functioning**. Cortex. 2005.
- Biomedicina Brasil: Imagenologia e Radiologia**. Disponível em: <http://www.biomedicinabrasil.com/2015/10/biomedicina-imagenologia-e-radiologia.html>. Acesso em: 06.10.2016.
- BITAR, R. LEUNG, G. PERNG, R. et al. Pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. **Radio Graphics**. 2006.
- BLASKO, I., LEDERER, W., OBERBAUER, H. et al. Measurement of thirteen biological markers in CSF of patients with Alzheimer's disease and other dementias. **Dement Geriatr Cogn Disord**. 2006.
- BLENNOW, K., LEON, M. J., ZETTEBERG, H. Alzheimer's disease. **Lancet**. v. 368, p. 387-403, 2006.
- BRANDÃO, A. Ressonância magnética da mama. **Revinter**. Rio de Janeiro. 2010.
- BROOKS, J. B. B., BASTOULY, V. Doença de Alzheimer: uma visão histórica, genética, clínica e terapêutica. **Revista Médica Ana Costa**. 2004.
- BURNS, A., ILIFFE, S. Alzheimer's disease. **BMJ**. 2009.
- CAIRNS, N. J., LEE, V.M., TROJANOWSKI, J.Q. The cytoskeleton in neurodegenerative diseases. **J Pathol**. 2004.
- CAMPOS, D. E. L. et al. **Trajetória dos cursos de graduação na área da saúde: biomedicina. Conselho Federal de Biomedicina**. 2006. Disponível em: <http://www.cfbiomedicina.org.br/documentos/trajetoriadabiomedicina.pdf>. Acesso em: 21.09.2016.
- CANZONIERO, L. M., SNIDER, B. J. Calcium in Alzheimer's disease pathogenesis: Too much, too little or in the wrong place? **Journal Alzheimer's Disease**. 2005.

CHRISTIE, R.H., BACSKAI, B. J., ZIPFEL, W.R., et al. Growth arrest of individual senile plaques in a model of Alzheimer's disease observed by in vivo multiphoton microscopy. **J Neurosci**. 2001.

CHRISTIE, R.H., BACSKAI, B.J., ZIPFEL, W.R., et al. Growth arrest of individual senile plaques in a model of Alzheimer's disease observed by in vivo multiphoton microscopy. **J Neurosci**. 2001.

CLIFFORD, R., JACK, J. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**. 2011.

COSTA, J. C. **RM do Crânio T1, T2 e FLAIR**. 2015. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=YR26K2RoghM>. Acesso em: 18.11.2016.

CRBM 1ª REGIÃO. **Biomedicina: um painel sobre o profissional e a profissão**. 2009. Disponível em: [http://www.crbm1.gov.br/livrocrbm\\_040509.pdf](http://www.crbm1.gov.br/livrocrbm_040509.pdf). Acesso em 21.09.2016.

DE LA TORRE, J.C. Alzheimer's Disease: how does it start? **J Alzheimer's Dis**. 2002.

DUARTE, E. C. Epidemiologia das desigualdades em saúde no Brasil: um estudo exploratório. **Organização Pan-Americana de Saúde**. Brasília, p. 123.2002.

ENGELHARDT, E., MOREIRA, D. M., LAKS, J. et al. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. **Arquivo de Neuropsiquiatria**. Rio de Janeiro. 2001.

FAISON, W. E. Formulating a clinical practice care plan for the diagnosis and assessment of Alzheimer's disease. **CNS Spectr**. 2005.

FONSECA, M. **Introdução à radiologia e nomenclatura radiológica**. Adaptado. 2014. Disponível em: <http://thenegatoscope.blogspot.com.br/2014/03/introducao-radiologia-e-nomenclatura.html>. Acesso em: 28.10.2016.

FOTUHI, M. DO, D. JACK, C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. **Nat Rev Neurol**. 2012.

FOX, N. C., BLACK, R. S., GILMAN, S. Effects of A-beta immunotherapy (AN1972) on MRI measures of brain, ventricle and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**. 2004.

FRADINGER, E. A., BITAN, G. En route to early diagnosis of Alzheimer's disease are we there yet? **Trends Biotechnol**. 2005.

FREY, H. J., MATTILA, K. M., KOROLAINEN, M. A. et al. Problems associated with biological markers of Alzheimer's disease. **Neurochem Res**. 2005.

FUNARI, M. B. G. et al. Manuais de especialização: princípios básicos de diagnósticos por imagem. **Editora Manole**. São Paulo, 2013.

GOULD, T. **Como funciona a geração de imagens por ressonância magnética**. Disponível em: <http://saude.hsw.uol.com.br/ressonancia-magnetica.htm>. Acesso em: setembro 2016.

GRAEBER, M. B. Alois Alzheimer (1864-1915). **University department of neuropathology, imperial college London and Hammersmith Hospitals trust, UK**. 2012.

GROSSBERG, G. T. Alzheimer's disease pathways to practice: assessing diagnosis and outcome measures. **CNS Spectr**. 2005.

HEBERT, L.E., SCHERR, P.A., BIENIAS, J.L. et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. **Arch Neurol**. 2003.

IHL, R., BRINKMEYER, J. JANNER, M. et al. A comparison of ADAS and EEG in the discrimination of patients with dementia of the Alzheimer type from healthy controls. **Neuropsychobiology**. 2000.

JACK, C. R. et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. **J Magn Reson Imaging**. 2008.

JAGUST, W. J. et al. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. **Ann Neurol**, 2008.

JELIC, V., KIVIPELTO, M., WINBLAD, B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. **Journal Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2005.

JESSEN, F. BLOCK, W. TRABER, F. et al. **Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD**. *Neurology*. 2002.

KANTARCI, K. Magnetic resonance markers for early diagnosis and progression of Alzheimer's disease. **Expert Rev Neurother**. 2005.

KANTARCI, K. XU, Y. C. SHIUNG, M. M. et al. Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Dement Geriatr Cogn Disord**. 2002.

LAHIRI, D.K. Advances in the four major pillars of Alzheimer's Disease research: pathobiology, genetics, diagnosis, and treatment. **Curr Alzheimer Res**. 2004.

LAURENTI, R., MELLO, J.M.H.P., GOTLIEB, S.L.D. A confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não transmissíveis. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2004.

LEWIS, J. et al. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. **Nat Genet**. 2000.

LINDSAY, J., LAURIN, D., VERREAULT, R., et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. **Am J Epidemiol.** 2002.

MARTINI, L. L. L. **Medição manual da volumetria do hipocampo utilizando o visualizador ozirix.** Universidade de Brasília. 2013.

MAYA, A. **Biography of Alois Alzheimer.** University Strasbourg. 2008.

MAZZOLA, A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica.** 2009.

MCKHANN, G. M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association 56 workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement.** 2011.

MOFFAT, S.D., ZONDERMAN, A.B., METTER, E. J. et al. **Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men.** *Neurology.* 2004.

NADIS, J. F., KERMAN, D. J., HAMPEL, H. et al. Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. **Neurobiol Aging.** 2005.

NEUMANN, S., SCHOBEL, S., JAGER S., et al. APLP1 influences endocytosis and proteolytic processing of the amyloid precursor protein. **J Biol Chem.** 2005.

OLIVEIRA, M.F., et al. **Doença de Alzheimer: Perfil Neuropsicológico e Tratamento.** Universidade Lusíada do Porto – Departamento de Psicologia. 2005. Disponível em: [www.psicologia.com.pt](http://www.psicologia.com.pt). Acesso em: 28.09.2016.

PAKRASI, S., O'BRIEN, J. T. Emission tomography in dementia. **Nucl Med Commun.** 2005.

PARASKEVAS, G. P., KAPAKI, E., LIAPPAS, I. et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluid tau protein in dementing and nondementing neuropsychiatric disorders. **Journal Geriatric Psychiatry Neurol.** 2005.

PASCOM, A.R.P., CAMARANO, A. A. **Idosos brasileiros: diferentes regionalmente?** In: Anais do XII Encontro Nacional de Estudos Populacionais da ABEP. Caxambu. 2002.

PATTERSON, C. et al. Diagnosis and treatment of dementia: risk assessment and primary prevention of Alzheimer's disease. **Canadian Medical Association Journal.** 2008.

PEÇANHA, M.A.P., NERI, V.C. Estudo Neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer. **Revista Científica da FMC.** Vol.2, nº 1, 2007.

PERRY, G., AVILA, J., KINOSHITA, J., SMITH, M. A. Alzheimer's Disease: A Century of Scientific and Clinical Research ("Alzheimer 100"). **Journal of Alzheimer's**. 2006.

PIRSKANEN, M., HILTUNEN, M., MANNERMAA, A. et al. Estrogen receptor beta gene variants are associated with increased risk of Alzheimer's disease in women. **Eur J Hum Genet**. 2005.

PUPI, A., NOBILI, F. M. PET is better than perfusion SPECT for early diagnosis of Alzheimer's disease. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**. 2005.

QUEIRÓS, G. C. P. **Análise computacional de imagens de ressonância magnética funcional**. Universidade do Porto. 2011.

QUERFURTH, H. W., LAFERLA, F. M. Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**. 2010.

REIMAN, E. M. et al. Fibrillar amiloide- $\beta$  burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Science of The United States of America**. 2009.

REIMAN, E.M. Genetics, cholesterol, and the risk of Alzheimer's disease. **J Clin Psychiatry**. 2005.

RESNICK, S M. SCHELTENS P. MRI-based biomarkers of preclinical AD: an Alzheimer signature. **Neurology**. 2012.

RIDGE, P. G., EBBERT, M. T. W., KAUWE, J. S. K. Genetics of Alzheimer's Disease. **BioMed Research International**. 2013.

SAYEG, N. **Alzheimer Med. Conceitos: genética**. 2004,2011. Disponível em: <http://www.alzheimermed.com.br/conceitos/genetica>. Acesso em: 06.10.2016.

SAYEG, N. Alzheimer: Diagnóstico e Tratamento. **Editora Yendis**. São Caetano do Sul, SP. 2009.

SCHMID, J. **Alzheimer's Disease: A Brief History & Description**. Best Alzheimer's Products. 2008. Disponível em: <http://www.best-alzheimers-products.com/alzheimers-disease.html>. Acesso em: 06.10.2016.

SERENIKI, A., VITAL, M.A.B.F. A Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria RS**. 2008.

SHIOZAKI, K., ISEKI, E. Decrease in GTP-sensitive high affinity agonist binding of muscarinic acetylcholine receptors in autopsied brains of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. **Journal Neurology Science**. 2004.

SILVESTRELLI, G., LANARI, A., PARNETTI, L., et al. Treatment of Alzheimer's disease: from pharmacology to a better understanding of disease pathophysiology. **Mech Ageing Dev**. 2005.

SOUZA, A. S. **Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e no comprometimento cognitivo**. Adaptado. São Paulo. 2005.

VALERIA, B. S. **Espectroscopia por ressonância magnética: Proyecto final integrador de la tecnicatura en diagnóstico por imágenes**. Universidad Nacional de General de San Martín. 2007.

VAN DE POL, L. A., HENSEL, A., BARKHOF, F. et al. Hippocampal atrophy on MRI in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2005.

WEINER, M. W. et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. **Alzheimers Dement**, 2010.

WEST, M. J., KAWAS, C.H., STEWART, W.F. et al. Hippocampal neurons in pre-clinical Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**. 2004.

WESTBROOK, C. KAUT, C. Ressonância magnética. **Guanabara Koogan**. Rio de Janeiro. 2ª edição. 2000.

WIMO, A., PRINCE, M. Global Economic Impact of Dementia Alzheimer's disease international (Adi). **World Alzheimer Report**. 2010.

WYMAN, B.T. et al. Standardization of analysis sets for reporting results from ADNI MRI data. **Alzheimers Dement**. 2013.

ZONDERMAN, A. B. Predicting Alzheimer's Disease in the Baltimore longitudinal study of aging. **J Geriatr Psychiatry Neurol**. 2005.