

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA  
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU  
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

**LUCIANA APARECIDA DE FREITAS MATEUS VIEIRA**

**APLICAÇÃO DE PET-CT NA AVALIAÇÃO DA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER**

Botucatu - SP  
Agosto - 2013

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA  
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU  
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

**LUCIANA APARECIDA DE FREITAS MATEUS VIEIRA**

**APLICAÇÃO DE PET-CT NA AVALIAÇÃO DA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER**

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Ms. Marjorie do Val Ietsugu

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
FATEC - Faculdade de Tecnologia de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Tecnólogo no Curso Superior de Radiologia

Botucatu - SP  
Agosto - 2013

Dedico este trabalho à minha querida mãe, pelo seu amor, e pela sua garra em enfrentar todos os temores e dificuldades da DA, que somente o portador e seus familiares podem experimentar. *Te amo, mãe!*

## AGRADECIMENTOS

***“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.*** (José de Alencar)

*Até aqui o Senhor tem me sustentado!*

*Obrigada meu Deus, pela vida que me possibilita sofrer e amar, cair e levantar, procurar e encontrar, sonhar e realizar.*

*Muitos foram aqueles que participaram e me apoiaram na conquista do meu sonho de seguir em frente.*

*Aos meus amados pais Elias (in memorian) e Clara (portadora de DA),*

*...os frutos que colho neste momento da minha vida são sementes plantadas e regadas por vocês, com muito amor, dedicação e sabedoria; o que me permitiu chegar até aqui, com honestidade, perseverança e fé – apesar das incontáveis pedras do caminho.*

*Ao meu querido esposo Zoilo, por ser paciente em todos os momentos em que tive que ser ausente para seguir em frente, em meio a dias e noites de estudos, apoiando e colaborando para que o meu esforço não fosse em vão.*

*Á minha filha amada Mayara, em estar sempre ao meu lado e me encorajar nos momentos em que pensei em desistir – um inestimável presente de Deus em minha vida.*

*Aos meus queridos irmãos Elias e Paulo, que com muito carinho sempre me apoiaram e incentivaram .*

*Aos coordenadores e professores, que colaboraram para a minha formação; entre eles, à prof<sup>a</sup> Vivian e à Prof<sup>a</sup> Raquel, por estarem ao meu lado nos momentos em que precisei.*

*Em especial, à minha orientadora Prof<sup>a</sup> Ms. Marjorie; o meu eterno agradecimento e carinho, pela dedicação e sabedoria com que conduziu meus passos para a realização deste trabalho, em meio a muitas incertezas. Agradeço a Deus pela sua vida.*

*Sem esquecer, agradeço também ao Prof. Luis (Peruano); pelo incansável incentivo e pelas oportunidades em atividades acadêmicas que me proporcionou participar, com carinho e amizade.*

*E por fim, aos colegas de classe, especialmente à Maria – minha companheira de estudos, à Graziela, à Vânia, à Vanessa, à Paola e à Manoela. Aos demais, o meu carinho e admiração.*

*Lembrarei ainda, nossa saudosa amiga Rejane (in memorian), que nos mostrou o verdadeiro amor ao próximo, nos contagiando com o seu sorriso inesquecível.*

***“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo”.*** (Martin Luther King)

## RESUMO

Dentre as doenças crônico-degenerativas estão incluídas as síndromes demenciais, ou seja, de caráter irreversível, que levam o indivíduo à alienação física e mental, por se desenvolverem de forma insidiosa e progressiva. O número de pessoas que têm sido acometidas por esse tipo de síndrome tem crescido consideravelmente devido ao aumento da perspectiva de vida. A Demência de Alzheimer (DA) faz parte do grupo das demências degenerativas e atualmente se coloca em primeiro lugar na lista destas síndromes. Por não se conhecer a causa, o diagnóstico para a DA requer diretrizes específicas, e o critério escolhido é afastar a possibilidade de outras causas de síndromes através de diagnósticos sindrômicos e de neuroimagem. O objetivo deste trabalho é verificar de que maneira a técnica de neuroimagem PET-CT se comporta na avaliação da DA e apurar a sua eficácia. Foi realizada uma pesquisa on line, de dados em sites relacionados com estudos anteriormente publicados pela comunidade científica, além de outras fontes digitais relacionadas ao tema de estudo e livros-texto disponíveis nas bibliotecas da FATEC e UNESP. Além das avaliações do metabolismo glicólico e da redução da atividade colinérgica, um método promissor utilizado para a avaliação da doença é a aplicação de  $^{11}\text{C}$ -PiB em PET aliado à TC, que comprovou-se eficaz para a precocidade do diagnóstico; o que favorece o entendimento e a escolha da melhor estratégia para o tratamento, objetivando minimizar os problemas futuros para o paciente afetado e para o cuidador (desgastes físicos, psicológicos e altos gastos financeiros), principalmente quando este se tratar de um familiar.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alzheimer. Demência. Sistema Nervoso. Diagnóstico. PET-CT.

## ABSTRACT

Among the chronic diseases are included dementia syndromes, ie, irreversible, leading the individual to physical and mental disposition, by develop insidiously progressive. The number of persons who have been affected by this type of syndrome has increased considerably due to the increased life perspective. The Alzheimer's dementia (AD) is part of the group of degenerative dementias and currently stands first in the list of these syndromes. By not knowing the cause, diagnosis for AD requires specific guidelines, and the criterion chosen is exclude the possibility of other causes of syndromes through syndromic diagnoses and neuroimaging. The objective of this work is to verify how the technique of neuroimaging PET-CT behaves in the evaluation of AD and evaluate their effectiveness. A survey was conducted online, data related sites previously published studies by the scientific community, and other digital sources related to the topic of study and textbooks available in libraries FATEC and UNESP. In addition to the assessments of glycolic metabolism and reduction of cholinergic activity, a promising method used for the evaluation of the disease is the application of  $^{11}\text{C}$ -PiB PET combined with CT, which proved to be effective for early diagnosis, which favors the understanding and choosing the best strategy for the treatment, in order to minimize future problems for the affected patient and the caregiver (wear physical, psychological and high financial costs), especially when it is dealing with a family.

**KEYWORDS:** Alzheimer's. Dementia. Nervous System. Diagnosis. PET-CT.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<sup>11</sup>C-PIB – COMPOSTO B DE PITTSBURG

<sup>18</sup>F-FDG – <sup>18</sup>F-FLUORODEOXIGLICOSE

A2M – ALFA-2-MACROGLOBULINA

ACH - ACETILCOLINA

ACHE - ACETILCOLINESTERASE

ADN – ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO (DNA)

APOE – APOLIPOPROTEÍNA

APOE E4 – APOLIPOPROTEÍNA TIPO E4

APP – PROTEÍNA PRECURSORA DA B-AMILÓIDE

ARN – ÁCIDO RIBONUCLEICO

CH - COLINA

DA – DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

DAIP – DEMÊNCIA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE

DAIT – DEMÊNCIA DE ALZHEIMER DE INÍCIO TARDIO

DCL – DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY

DFT – DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

DV – DEMÊNCIA VASCULAR

IQCCODE – QUESTIONÁRIO DE INFORMAÇÕES COGNITIVAS DO IDOSO

MMSE – MINI EXAME DE ESTADO MENTAL

PET – TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

PET-CT – TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

PS – PRESENILINA

RF – RADIOFREQUÊNCIA

RM – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

RMF – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

sAPP – PROTEÍNA PRECURSORA DA B-AMILÓIDE SOLÚVEL

SN – SISTEMA NERVOSO

SNC – SISTEMA NERVOSO CENTRAL

SNP – SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

SPECT – TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO

TC/CT – TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

## LISTA DE FIGURAS

1	Aloysius Alzheimer, posteriormente conhecido como “Alois”.....	11
2	Esquema geral pelo qual os genes controlam a função celular.....	15
3	Aglomerção das fibras amilóides originando as placas senis.....	17
4	Gene APP e sua localização conforme seu código citogenético.....	17
5	Genes PSEN1 e PSEN2 e suas codificações citogenéticas.....	18
6	Gene APOE e sua localização citogenética.....	19
7	Divisão do SNC e SNP.....	20
8	Desenvolvimento do SNC e suas subdivisões.....	21
9	SNC interligado à medula espinal.....	22
10	Estrutura básica de um neurônio.....	22
11	Representação de uma sinapse química.....	23
12	Distribuição das substâncias branca e cinzenta no encéfalo e na medula.....	24
13	Córtex cerebral e suas áreas sensitivas e motoras.....	25
14	Evidência de alteração em regiões anatômicas na DA - córtex cerebral (A) e hipocampo (B).....	26
15	Localização do Núcleo Basal de Meynert.....	26
16	Transmissão colinérgica.....	27
17	Ciclo da acetilcolina.....	28
18	Imagens de TC de crânio normal (A) e acometimento da DA (B), demonstradas em cortes axiais.....	29
19	Imagens em cortes coronais de RM demonstrando um encéfalo sadio em paciente jovem (A) e com acometimento da DA em paciente idoso (B).....	30
20	Aparelho de PET-CT e representação gráfica da fusão de imagens.....	31
21	Reação de aniquilação.....	32
22	Eventos coincidentes identificados por detectores pareados distribuídos ao longo de um anel .....	32
23	Câmara PET.....	34
24	Esquema do processo de análise de pulsos aceitos.....	35
25	Fusão das tecnologias PET e CT.....	35
26	Metabolismo de glicose normal (A) e hipometabolismo na região parietal posterior (setas) em um indivíduo afetado pela DA (B).....	38



27	Varredura de um paciente representativo com DA, utilizando $^{18}\text{F}$ -FDG.....	38
28	$^{11}\text{C}$ -PiB – comparativo de um paciente normal (esquerda) e outro com DA (direita)	39

## LISTA DE TABELAS

1	Produtos dos principais genes identificados na DA com respectivas localizações cromossômicas, correlacionados com a idade de acometimento.....	16
2	Relação de alguns radionuclídeos com seus respectivos emissores de pósitrons.....	33

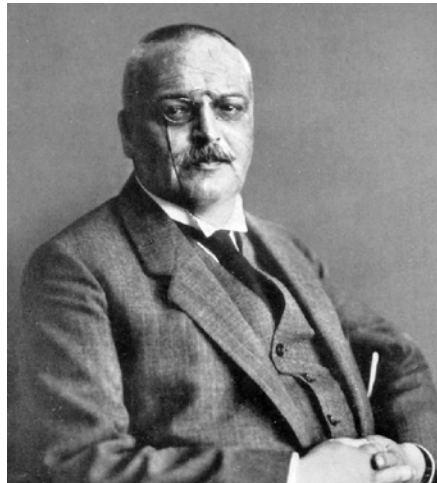
## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Objetivo .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Justificativa .....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 As Demências .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1.1 A Demência de Alzheimer .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1.2 Os genes.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.3 O gene APP.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1.4 Os genes PSEN1 e PSEN2.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1.5 O gene APOE.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 O Sistema Nervoso .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2.1 O Sistema Nervoso Central.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Acetilcolina e SNC .....</b>	<b>26</b>
<b>2.4 Métodos Diagnósticos – TC e RM .....</b>	<b>28</b>
<b>2.5 Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT).....</b>	<b>30</b>
<b>2.5.1 Tomografia por emissão de pósitrons (PET).....</b>	<b>31</b>
<b>2.5.1.1 Componentes de uma câmara PET.....</b>	<b>33</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>36</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>37</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Descoberta pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer (figura 1) em 1907, a Demência de Alzheimer (DA) atualmente se apresenta como a principal causa de síndromes demenciais em indivíduos considerados idosos (a partir de 65 anos), correspondendo entre 60 a 80% dos casos diagnosticados. Em indivíduos mais novos, essa ocorrência se mostra de forma rara (FORNARI, 2010).

Figura 1: Aloysius Alzheimer, posteriormente conhecido como “Alois”



Fonte: SKEPTICISM, 2013

A DA leva o paciente acometido à dependência total de seus familiares e/ou cuidadores por apresentar, gradativamente, sintomas neuropsiquiátricos e de déficit funcional, tornando-o incapaz (AMB; ANS, 2011).

Para as pessoas que convivem com o indivíduo portador da DA, principalmente seus familiares que na maioria das vezes são os cuidadores, as implicações relacionadas com a

gradativa mudança de comportamento do ente querido provoca interferências importantes que, na maioria das vezes, comprometem a qualidade de vida de todos (INOUYE; PREDAZZANI; PAVARINI, 2010).

A DA, assim como as outras formas de demências neurodegenerativas, tende a se manifestar através de comprometimento da memória e das funções cognitivas. Esses danos ocorrem de forma lenta e irreversível, o que colabora para que o diagnóstico seja confirmado, na maioria das vezes em idade avançada. Apenas um terço dos casos se apresenta na forma esporádica de início precoce (por volta dos 40 anos) (SMITH, 1999).

Diagnosticar a DA ainda continua sendo um problema para a medicina, tendo em vista a dificuldade em se diferenciar as demências existentes, levando em consideração suas características peculiares. Dessa forma, a alternativa para se tentar concluir o diagnóstico preciso é utilizar-se de técnicas de neuroimagem disponíveis (HAAGA et al. 2010)

Dentre as possibilidades de diagnósticos para as demências de um modo geral (incluindo DA), adotou-se um critério que consiste em exame clínico que priorize a avaliação de estado mental. As ferramentas utilizadas para este exame clínico inicial são: o MMSE (Mini Mental State Examination) ou Teste de Folstein, e o Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) - questionário de Pfeffer ou Escala de Bayer. Ambos são modelos de questionários que aplicados, revelam o nível de déficit cognitivo e comprometimento em realizar atividades diárias (déficit funcional), respectivamente. Além destes, exames laboratoriais e de neuroimagem são associados para se excluir causas relacionadas a alterações metabólicas e outras hipóteses diagnósticas (FORNARI et al. 2010).

A Tomografia Computadorizada e a Ressonância Magnética são as técnicas de neuroimagem indicadas no diagnóstico diferencial da DA, sendo sugeridas inclusive, pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (AMB; ANS, 2011).

A tentativa de se conseguir um diagnóstico precoce tornou-se uma grande preocupação e para isso criou-se alguns critérios a serem seguidos. Por não se conhecer a (as) causa(s) que levam um indivíduo a desenvolver o quadro demencial da DA, adota-se algumas diretrizes na tentativa de se diagnosticar a doença, que apresenta alterações anatômicas e de ordem neurodegenerativa. Os métodos utilizados atualmente para a investigação são: o diagnóstico sindrômico, que consiste basicamente nos testes de memória, e o diagnóstico diferenciado, que é realizado através dos exames laboratoriais e de neuroimagem – já mencionados (CAMELLI; BARBOSA, 2002).

Muito se tem feito para tentar diagnosticar a DA em sua fase inicial. Além das técnicas de neuroimagem consideradas de rotina (TC e RM), atualmente têm-se empregado outros tipos de recursos, como ressonância magnética funcional (RMf), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT). Estas técnicas permitem identificar detalhes sutis relacionados com as alterações estruturais e principalmente neurofuncionais que as imagens convencionais (TC e RM) não são capazes de avaliar. Esse potencial faz da PET-CT uma importante aliada no diagnóstico da DA, o que torna o estudo de sua aplicação imprescindível (PETRELLA; COLEMAN; DORAISWAMY, 2003).

### **1.1 Objetivo**

Verificar de que maneira a técnica de neuroimagem PET-CT se comporta na avaliação da DA e apurar a sua eficácia.

### **1.2 Justificativa**

Principal causa entre as síndromes demenciais e correspondendo em cerca de 60% dos casos, ainda não há tratamento eficiente para a cura da DA. Os pacientes diagnosticados são tratados através da administração de drogas que visam desacelerar a perda de memória – os inibidores de acetilcolinesterase. Sendo assim, identificar, dentre as possibilidades de se investigar a DA, a melhor maneira e o momento certo de diagnosticá-la poderá permitir que o indivíduo acometido tenha melhor qualidade de vida junto aos seus familiares, cuidadores e à sociedade.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 As Demências**

Segundo Gallucci, Tamelini e Forlenza (2005), “As síndromes demenciais são caracterizadas pela presença de déficit progressivo na função cognitiva, com maior ênfase na perda de memória, e interferência nas atividades sociais e ocupacionais”.

As demências, por sua etiologia, são classificadas em degenerativas (progressivas e irreversíveis) e não-degenerativas (potencialmente reversíveis). Entre as síndromes demenciais consideradas degenerativas, também mencionadas na literatura como primárias, estão incluídas a DA, a demência por Corpos de Lewy (DCL) e a demência fronto-temporal (DFT), dentre outras; enquanto que no grupo das não-degenerativas, ou secundárias, aparecem a demência vascular (DV), as demências priônicas, as demências hidrocefálicas, as demências por lesões expansivas intracranianas e as demências toxicometabólicas. A DA é a principal causa das demências primárias – sem cura e que evolui de forma paulatina (FORNARI et al. 2010).

#### **2.1.1 A Demência de Alzheimer**

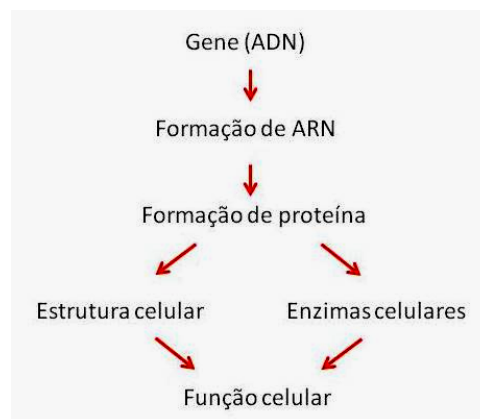
Sendo a principal causa de demências em idosos, conforme já mencionado, a DA se apresenta de duas maneiras específicas: a esporádica, de acometimento tardio (por volta dos 60 anos) e a por recorrência familiar, de acometimento precoce (por volta dos 40 anos). A DA

apresenta uma herança genética complexa decorrente de diversos genes e as interações entre eles e o meio ambiente (SMITH, 1999).

### 2.1.2 Os Genes

Além da hereditariedade, os genes são responsáveis por controlar a reprodução e a atividade funcional de todas as células presentes no organismo humano. O funcionamento celular ocorre através de um processo de identificação de quais estruturas, enzimas ou moléculas deverão ser sintetizadas. Constituídos de ácido nucléico, cada gene realiza sua função através de um mecanismo de controle demonstrado no esquema abaixo (figura 2). O DNA (ácido desoxirribonucléico) controla a formação de RNA (ácido ribonucléico), que se distribui por toda a célula. Este processo permite a regulação da formação de proteínas específicas: estruturais ou enzimas. Sendo em sua maioria de enzimas, as proteínas finalizam o processo através da catálise de diversas reações químicas das células, determinando a função celular (GUYTON, 2011).

Figura 2: Esquema geral pelo qual os genes controlam a função celular



Fonte: GUYTON, 2011

Os produtos dos genes modificados e confirmados na origem da doença são: a APP (proteína precursora da  $\beta$ -amilóide, que se deposita intensamente no cérebro do paciente afetado), as proteínas da membrana celular – as Presenilinas tipos 1 e 2, onde a PS1 é responsável por 40% dos casos precoces, apolipoproteína tipo E4 (ApoE4) - responsável por



50% dos casos tardios, a alfa2-macroglobulina (A2M) e a catepsina D (tabela 1) (SMITH, 1999).

Tabela 1: Produtos dos principais genes identificados na DA com respectivas localizações cromossômicas, correlacionados com a idade de acometimento

<b>GENE/PRODUTO</b>	<b>LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA</b>	<b>IDADE DE ACOMETIMENTO</b>
<b>APP</b>	<b>21</b>	<b>45 a 66</b>
<b>PS 1</b>	<b>14</b>	<b>28 a 62</b>
<b>PS 2</b>	<b>1</b>	<b>40 a 85</b>
<b>ApoE 4</b>	<b>19</b>	<b>&gt; 60</b>
<b>A2M</b>	<b>12</b>	<b>&gt; 70</b>
<b>Catepsina</b>	<b>-</b>	<b>74 ± 10,3</b>

**APP** - Proteína precursora da  $\beta$ -amilóide

**PS** - Presenilina, tipos 1 e 2

**ApoE4** - Apolipoproteína E do tipo 4

**A2M** – Alfa-2 macroglobulina

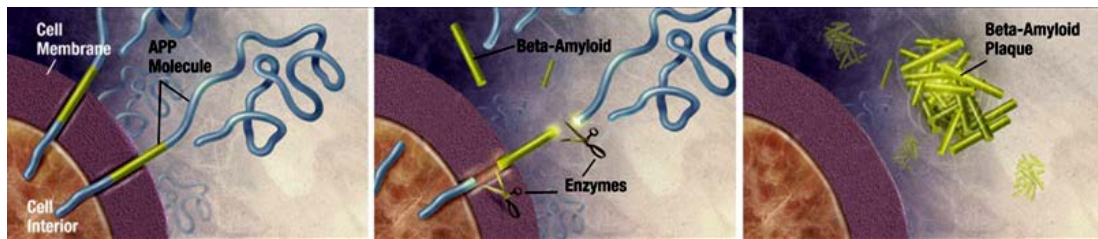
Fonte: SMITH, 1999.

### 2.1.3 O gene APP

O gene APP estimula a produção da proteína precursora amilóide. A função desta proteína ainda não está bem estabelecida. O que se sabe é que após ser sintetizada, seus pequenos fragmentos dão origem a peptídeos. Durante o processo alguns destes peptídeos são liberados na região extracelular, e dois deles (envolvidos na DA) recebem os nomes de proteína precursora da amilóide solúvel (sAPP) e  $\beta$ -amilóide. Estudos recentes relacionam as sAPP's à formação de neurônios (antes e depois do nascimento) e à capacidade de agir como inibidoras de outras atividades protéicas. Já a  $\beta$ -amilóide estaria envolvida no processo de readaptação temporal dos neurônios (GHR, 2013).

Os fragmentos dos peptídeos  $\beta$ -amilóide se aglomeram em maior quantidade que a normal na parte extracelular dos neurônios, e formam as fibras amilóides que dão origem às placas senis características em pacientes afetados pela DA (figura 3) (LUCATELLI et al. 2009).

Figura 3: Aglomeração das fibras amilóides originando as placas senis

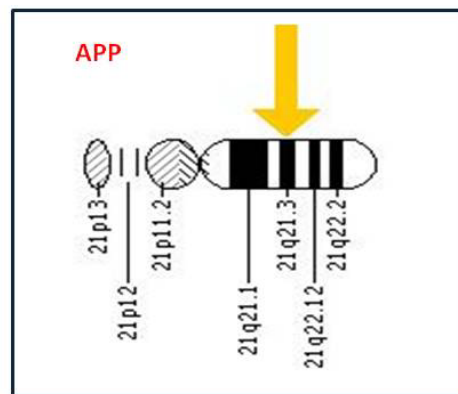


Fonte: CIENCIAHOJE, 2013.

Foram identificados mais de 50 tipos de mutações do gene APP que estão relacionados com a doença de Alzheimer de início precoce (DAIP) (GHR, 2013).

O gene APP é mapeado no braço longo do cromossomo 21, na posição 21,3; sendo codificado como 21q21.3, em sua localização citogenética (figura 4) (GHR, 2013).

Figura 4: Gene APP e sua localização conforme seu código citogenético.



Fonte: GHR, 2013

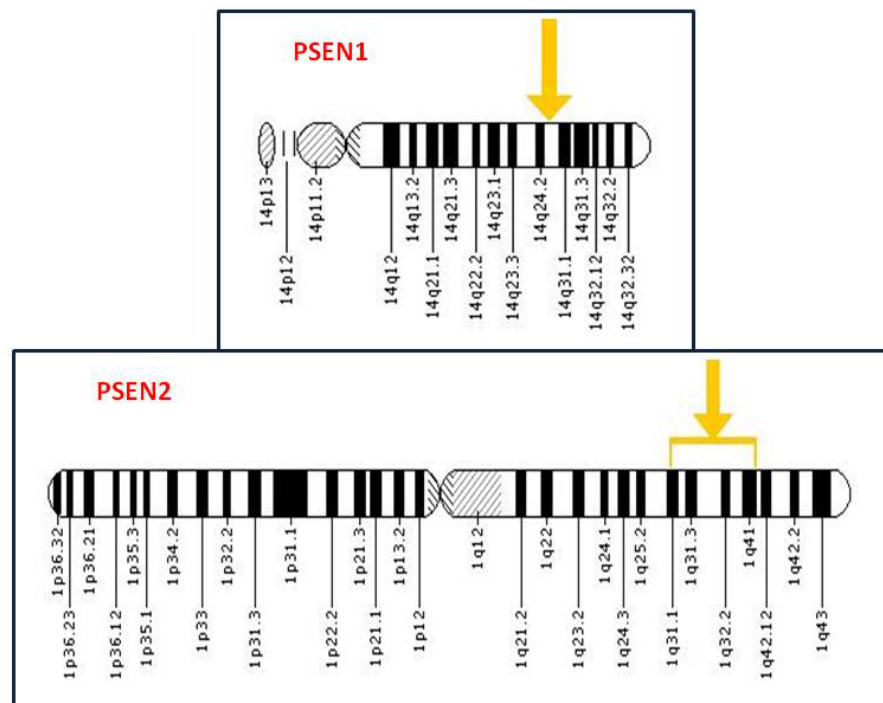
#### 2.1.4 Os genes PSEN1 e PSEN2

Os genes PSEN1 e PSEN2 são responsáveis pela formação das proteínas presenilinas 1 e 2 (PS1 e PS2), que estão presentes no processo de síntese da proteína precursora do  $\beta$ -amilóide. Na DA, mutações nos genes PSEN1 e PSEN2 parecem estar envolvidos na formação do peptídeo  $\beta$ -amilóide e placas senis (GHR, 2013).

Para Lucatelli (2009) o gene PSEN1 está diretamente relacionado com o processo inflamatório da placa amilóide, presente na DAIP. Quanto ao PSEN2 sugere-se que as mutações neste gene sejam responsáveis pela morte dos neurônios.

As mutações nos genes PSEN1 e PSEN2 foram citadas na seguinte relação: mais de 150 para PSEN1 (aproximadamente 70% dos casos precoces) e pelo menos 11 para PSEN2 (também em casos precoces, correspondendo a aproximadamente 5%). A codificação citogenética dos genes PSEN1 e PSEN2 são: 14q24.3 e 1q31-Q42, respectivamente (figura 5) (GHR, 2013).

Figura 5: Genes PSEN1 e PSEN2 e suas codificações citogenéticas.



Fonte: GHR, 2013

### 2.1.5 O gene APOE

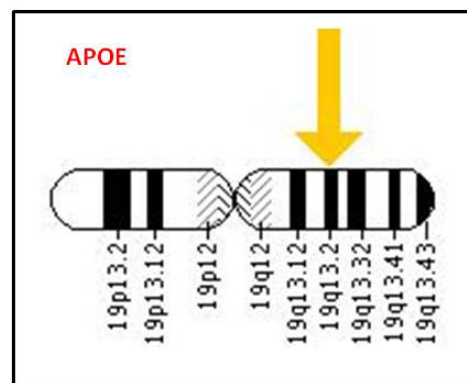
O gene APOE é responsável pela formação da apolipoproteína E – uma glicoproteína plasmática que atua como agente da redistribuição de triglicerídeos e colesterol entre os tecidos e órgãos (LUCATELLI et al. 2009).

Há três principais isoformas do gene APOE mais comuns na população:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ . Apesar de o alelo  $\epsilon 3$  ser o mais comum deles presente em toda a população de um modo

geral, é o  $\epsilon 4$  que se mostra diretamente relacionado com a DA de início tardio (DAIT). Acredita-se que aqueles que herdaram esse alelo são mais suscetíveis a desenvolver a doença, pois verificou-se que o  $\epsilon 4$  está envolvido com o aumento das placas senis evidenciadas em indivíduos acometidos. Mas é importante salientar que estudos não confirmam que pessoas que apresentam o marcador genético  $\epsilon 4$  venha a desenvolver a DA, pois ainda não se sabe ao certo a relação deste alelo com o risco de acometimento (OJOPI; BERTONCINI; DIAS NETO, 2009).

A localização do gene APOE é no braço longo do cromossomo 19 e seu código citogenético é 19q13.2 (figura 6) (GHR, 2013).

Figura 6: Gene APOE e sua localização citogenética.



Fonte: GHR, 2013

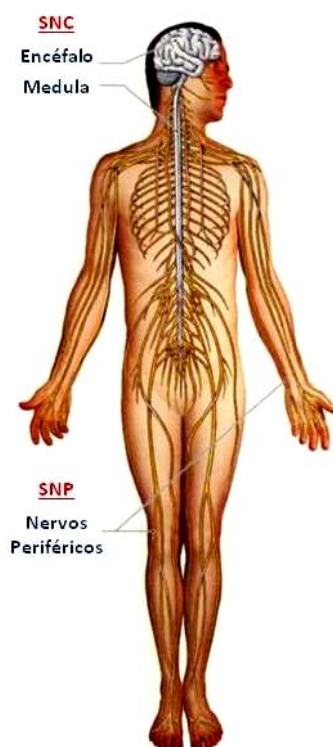
## 2.2 O Sistema Nervoso

Em buscar de conhecer a si mesmo, o homem desenvolveu ao longo dos tempos, o estudo macro e microscópico do corpo humano: a Anatomia Humana (do latim ana = em partes + tomé = corte; cortar em partes). Constituinte do estudo macroscópico, o Sistema Nervoso (SN) é responsável pela integração do indivíduo com o meio em que vive. É ele quem controla as funções orgânicas dos demais sistemas do organismo humano (DANGELO & FATTINI, 2007).

O SN abrange todo o tecido nervoso do corpo, que tem como principal função identificar (receber), através dos neurônios, estímulos sensitivos e motores provenientes das diversas regiões do corpo. Isso é possível porque a sua maior parte (cerca de 96%) se concentra no encéfalo e na medula (MARTINI; TIMMONS; TALLITCH, 2009).

Distribuído por todo o corpo através do tecido nervoso, o SN (figura 7) se divide basicamente em duas partes: o Sistema Nervoso Central (SNC), que compreende o encéfalo e a medula espinal, e o Sistema Nervoso Periférico (SNP), que é constituído de nervos periféricos (MACHADO, 2012).

Figura 7: Divisão do SNC e SNP



Fonte: MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009

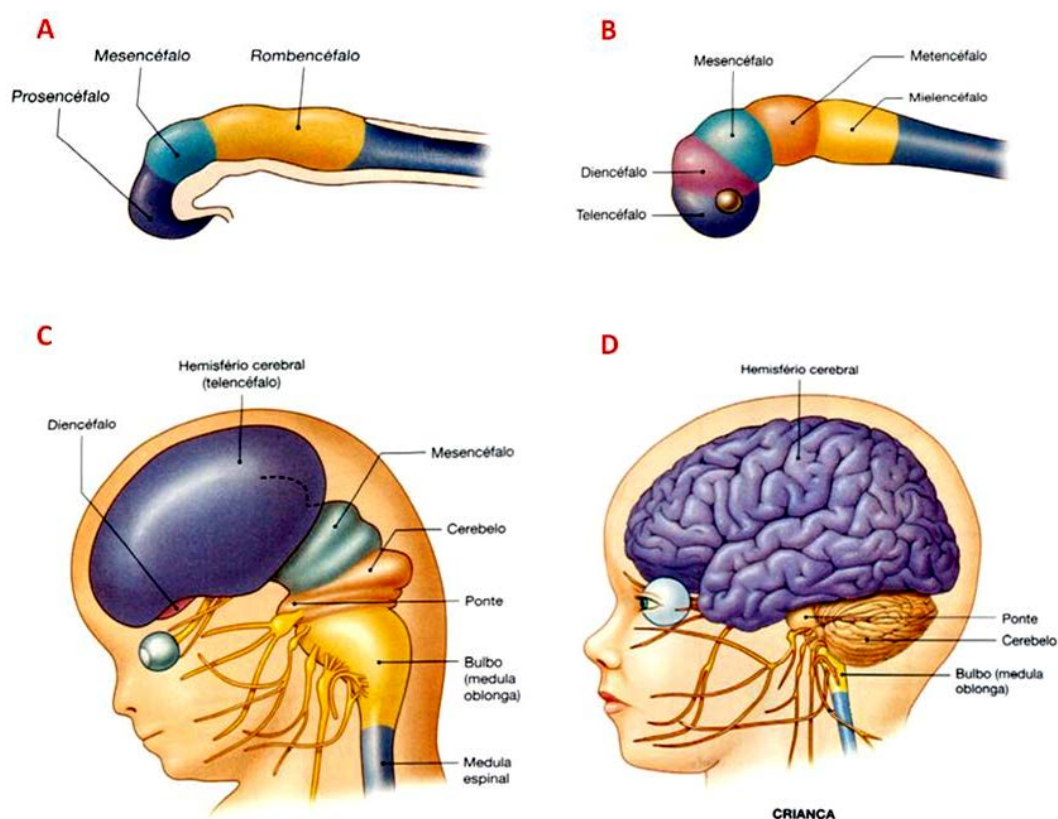
### 2.2.1 O Sistema Nervoso Central

O SNC, em sua parte encefálica, possui uma divisão baseada em critérios embriológicos que compreende: o Prosencéfalo, o Mesencéfalo e o Robemcéfalo. (MACHADO, 2006).

O desenvolvimento do encéfalo é um processo complexo, passando por diversas subdivisões e transformações durante o período embriológico. O prosencéfalo é subdividido em telencéfalo e diencéfalo, que posteriormente resultará na porção cerebral do encéfalo. O robemcéfalo também passa por um processo de subdivisão inicial dando origem ao metencéfalo e ao mielencéfalo, onde o metencéfalo resultará em cerebelo e o mielencéfalo em

bulbo, compreendendo assim, uma parte de outra porção do SNC denominada Tronco Encefálico; que é composto também, pelo mesencéfalo. A única porção que se desenvolve sem passar por subdivisões é o mesencéfalo (figura 8) (MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009).

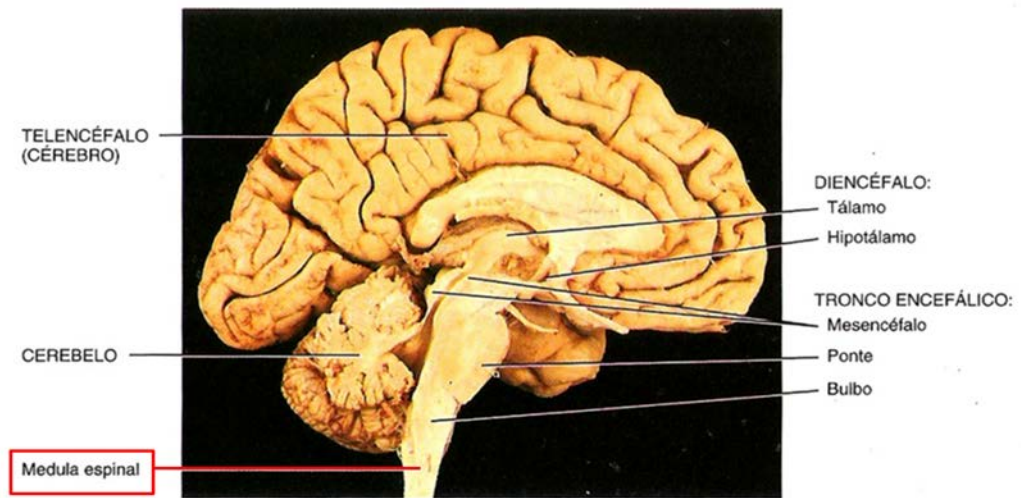
Figura 8: Desenvolvimento do SNC e suas subdivisões



Fonte: MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009

Baseado na embriologia e compreendendo a região interior do esqueleto axial (cavidade craniana e canal vertebral), o SNC apresenta uma divisão anatômica intimamente relacionada com medula espinal – o que permite a sua participação nos aspectos morfológico e funcional (figura 9) (MACHADO, 2006).

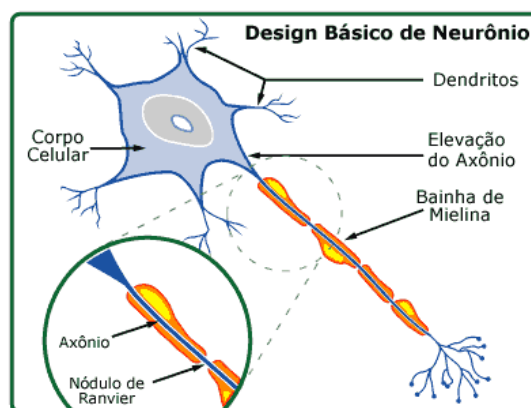
Figura 9: SNC interligado à medula espinal



Fonte: UENFCIENCIA, 2013

Para que seja possível a interação funcional, o SNC conta com uma unidade principal de propagação de um estímulo nervoso, que é o neurônio (figura 10). Cada neurônio se divide em três regiões: corpo celular, dendritos e axônio. No processo funcional, as reações neurais são desencadeadas pelos sinais nervosos gerados e transmitidos pelas fibras nervosas. Estas fibras são ramificações axônicas que interligam os neurônios – as chamadas sinapses neurais; que têm a capacidade de aceitar ou não os estímulos nervosos. Esta ação determinante das sinapses é fundamental para o bom funcionamento do SNC (GUYTON, 2011).

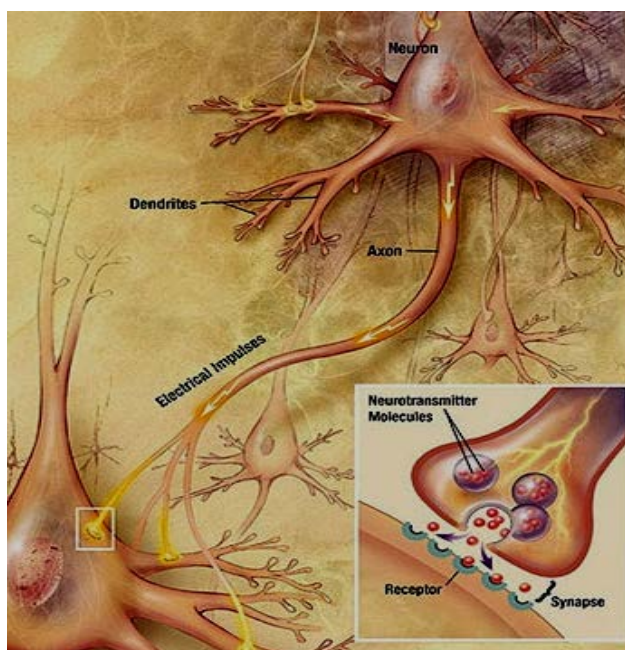
Figura 10: Estrutura básica de um neurônio



Fonte: PROFPC, 2013

As sinapses podem ser elétricas ou químicas. Ocorrendo com maior frequência, as sinapses químicas, como o próprio nome já diz, acontecem através da liberação de determinadas substâncias químicas, conhecidas como neurotransmissores (figura 11). Dentre eles, a acetilcolina, a noradrenalina e a adrenalina são as mais difundidas (DANGELO; FATTINI, 2007).

Figura 11: Representação de uma sinapse química



Fonte: NEUROTRANSUNB, 2013

Um dos fatores necessários para que ocorra um estímulo nervoso é a intensidade com que este é provocado. Este acontecimento é mais favorecido pelos neurônios mielínicos (os que possuem a bainha de mielina como envoltório na região axônica). Estes neurônios conseguem conduzir um impulso com velocidade acima de 140 m/s, enquanto que os neurônios amielínicos não chegam a atingir nem 1 m/s. Desta forma, os neurônios mielínicos possibilitam a propagação do estímulo, provocando a reação de resposta (MARTINI; TIMMONS; TALLITCH, 2009).

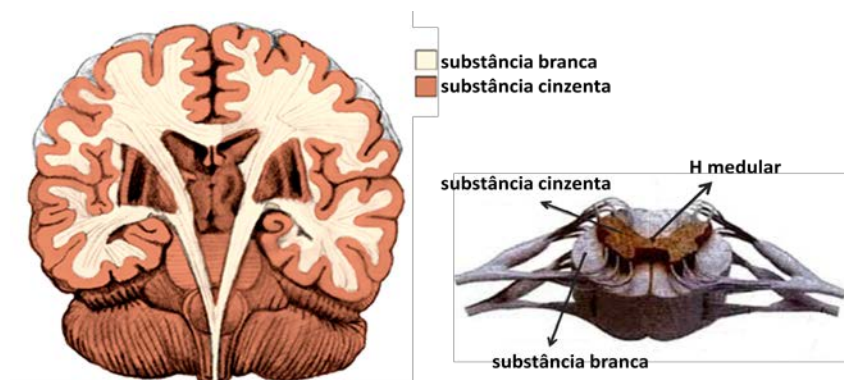
Além dos neurônios, o tecido nervoso também é constituído de outros tipos de células que preenchem os espaços entre os neurônios e que têm a função de mantê-los em suas posições, evitando que os sinais sejam dissipados. Estas células formam um conjunto denominado neurógliã, que é composta por astrócitos, oligodendrócitos, micróglia e células ependimárias (GUYTON, 2011).



Na visão macroscópica do SNC, as fibras nervosas mielínicas e a neuróglia estão presentes nas áreas denominadas “substância branca”, enquanto que nas regiões descritas como “substância cinzenta” a predominância é de corpos de neurônios, fibras amielínicas e neuróglia. Ambas as substâncias, branca e cinzenta, são encontradas no SNC e SNP (MACHADO, 2006).

A diferença entre as substâncias branca e cinzenta no SNC está na forma em que elas são distribuídas (figura 12). No encéfalo, a região composta de substância branca localiza-se logo abaixo do córtex cerebral, ao redor dos núcleos da base (acúmulos de neurônios subcorticais); e a substância cinzenta constitui a região periférica - no córtex do cérebro e do cerebelo, de onde se originam, em sua porção mais profunda, os núcleos da base. Na medula espinal esta distribuição é contrária a do encéfalo. Enquanto a substância branca é identificada na periferia, a cinzenta aparece mais profundamente formando um canal central em forma de H, conhecido como H medular (YOUNG et al. 2006).

Figura 12: Distribuição das substâncias branca e cinzenta no encéfalo e na medula

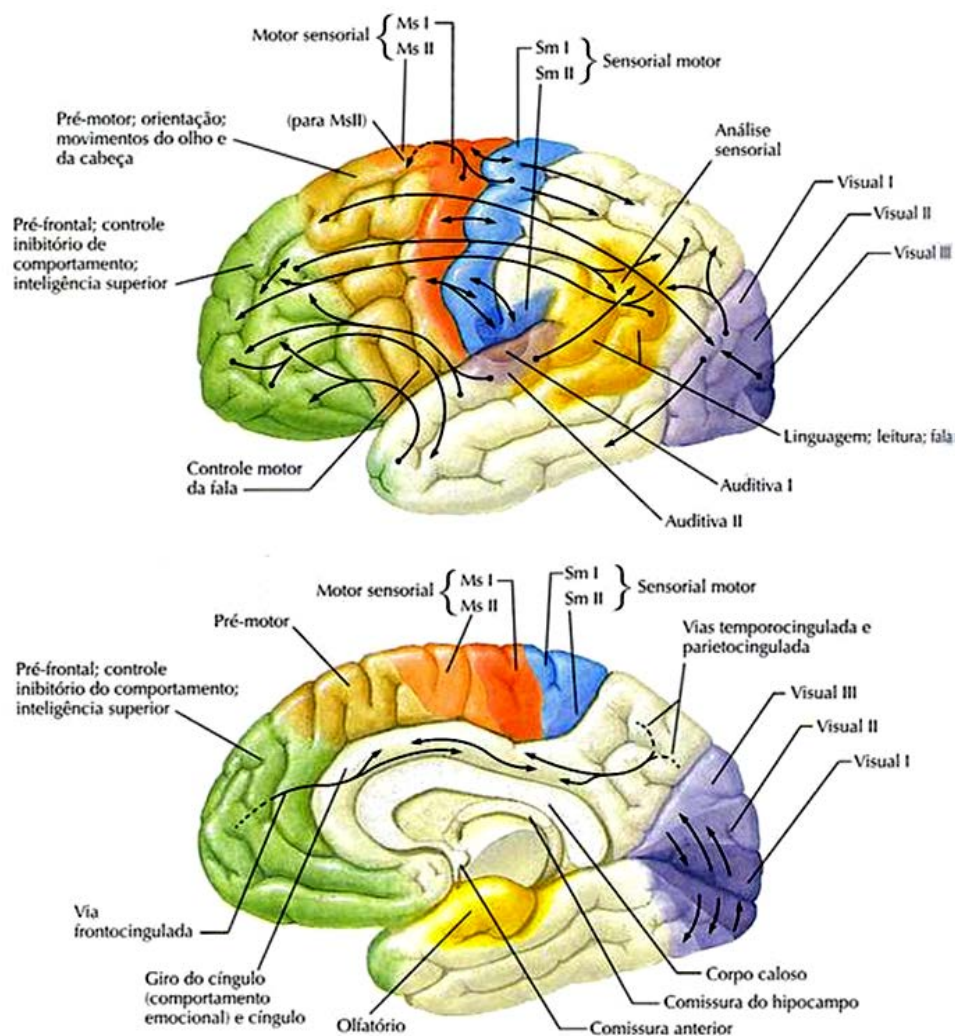


Fonte: CEREBRONOSSO;PODERDASMAOS, 2013 (adaptado)

Constituído de substância cinzenta, o córtex cerebral é a camada periférica que reveste os dois hemisférios cerebrais. Sua anatomia macroscópica é definida por sulcos e giros formados a partir de uma superfície pregueada. Nos hemisférios cerebrais, a área cortical se comunica com as estruturas subcorticais – os núcleos – através das fibras de projeção. Além destas, o córtex ainda se conecta a outros pontos intra e inter-hemisféricos através das fibras de associação. Por toda a sua extensão o córtex divide-se em regiões que interpretam impulsos

sensitivos responsáveis pelo comando dos movimentos voluntários, processos psíquicos e intelectuais (figura 13) (MACHADO, 2006).

Figura 13: Córtex cerebral e suas áreas sensitivas e motoras

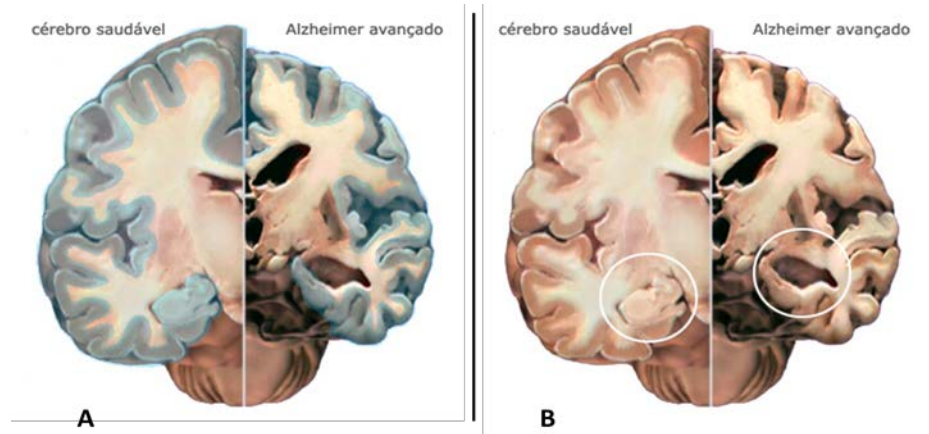


Fonte: SISTEMANERVOSSO, 2013

Além do córtex, a porção encefálica é composta de outras cinco áreas organizacionais de suma importância para o SNC: o diencefalo, o mesencefalo, a ponte, o cerebelo e o bulbo; onde, deste último ocorre a transição com a medula espinal (MARTINI; TIMMONS; TALLITCH, 2009).

Segundo Selkoe (2001), as áreas de comprometimento na DA compreende o córtex cerebral e sistema límbico, associado à perda considerável de neurônios colinérgicos (figura 14).

Figura 14: Evidência de alteração em regiões anatômicas na DA - córtex cerebral (A) e hipocampo (B)

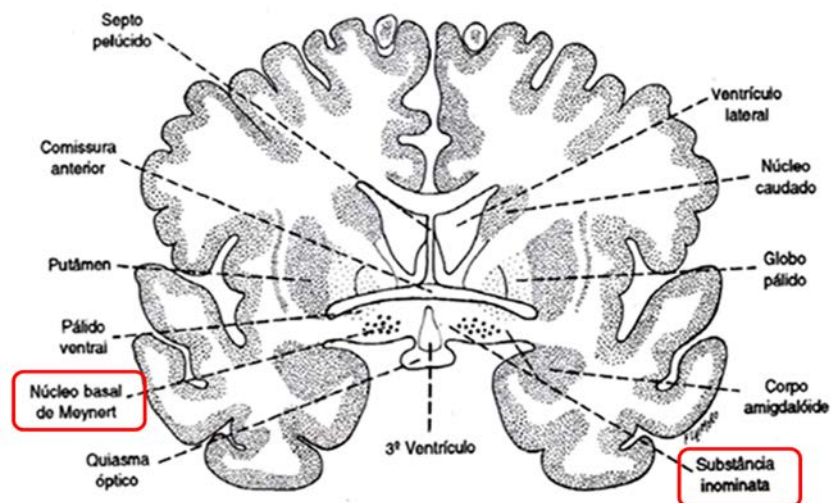


Fonte: ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2013

### 2.3 Acetilcolina e SNC

Com progressão da demência, os sistemas neurotransmissores são comprometidos, notando-se uma relevante diminuição nos sistemas colinérgicos, os quais usam a acetilcolina como meio de comunicação. A deficiência na memória ocorre em uma região denominada Núcleo Basal de Meynert, localizada no Prosencéfalo (figura 15) (SOARES, 2012).

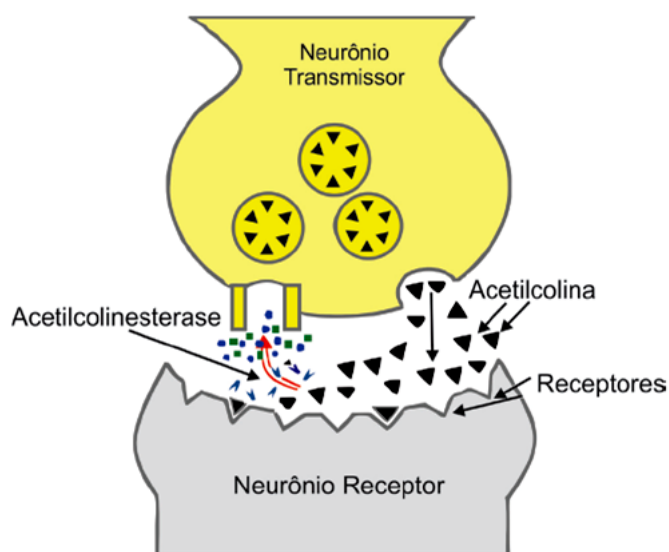
Figura 15: Localização do Núcleo Basal de Meynert



Fonte: MACHADO, 2006

A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor da região terminal dos neurônios. Na DA, a deficiência deste neurotransmissor provoca o comprometimento dos processos motores, cognitivos e de memória. Ao receber um impulso nervoso (no neurônio transmissor), a ACh é liberada na fenda sináptica e posteriormente atraída pelos receptores colinérgicos do neurônio seguinte (neurônio receptor). No final da transferência do impulso, uma enzima denominada acetilcolinesterase (AChE) recolhe a ACh e a transforma em colina (Ch), permitindo que esta retorne ao neurônio transmissor, onde é novamente convertida em ACh; para que seja reutilizada em novos processos de transmissão colinérgica (figura 16). Porém, é importante que este ciclo seja interrompido no final de cada transmissão de impulsos nervosos, a fim de evitar um processo excessivo; o que pode causar danos funcionais no organismo do indivíduo (PETRONILHO; PINTO; VILLAR, 2011).

Figura 16: Transmissão colinérgica



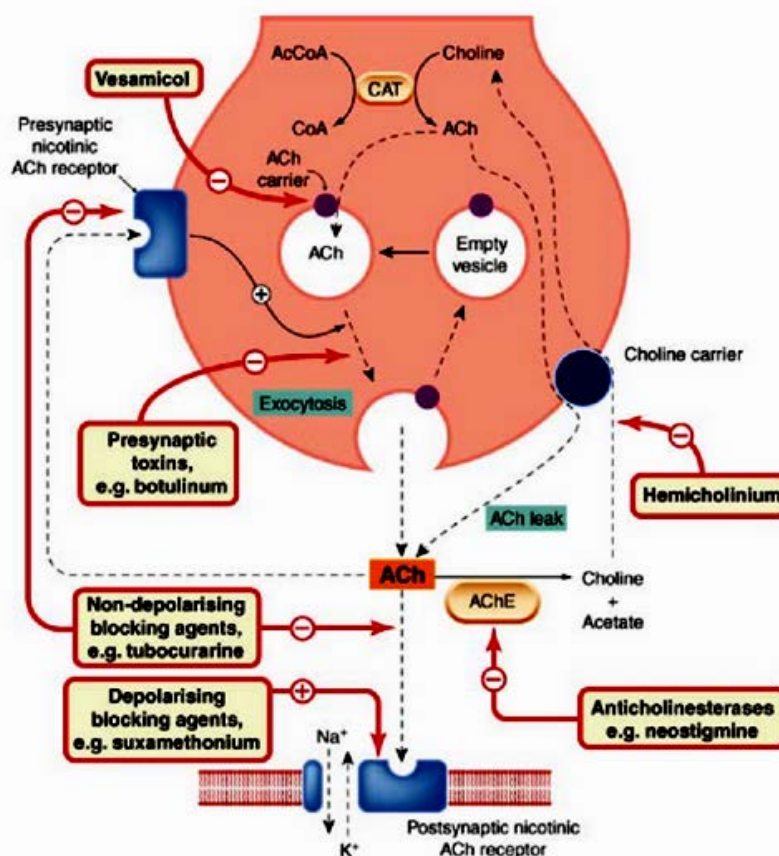
Fonte: (PETRONILHO; PINTO; VILLAR, 2011)

Os sintomas observados em relação à neuroquímica apontam degeneração em neurônios colinérgicos que sintetizam a liberação da acetilcolina. Esta é uma particularidade da DA que é detectada devido à redução nos índices das atividades durante o processo de síntese e degradação das enzimas acetilcolinesterase e colina acetiltransferase (SELKOE, 2001).

No processo, a acetilcolina é sintetizada no interior das terminações nervosas a partir da colina (molécula). A interrupção do ciclo da síntese (bloqueio por despolarização) ocorre

quando receptores nicotínicos são ativados continuamente comprometendo a excitabilidade elétrica da célula pós-sináptica, resultando na perda neuronal causada pela inatividade da função colinérgica (figura 17) (RANG et al. 2008).

Figura 17: Ciclo da acetilcolina



Fonte: RANG et al. 2008

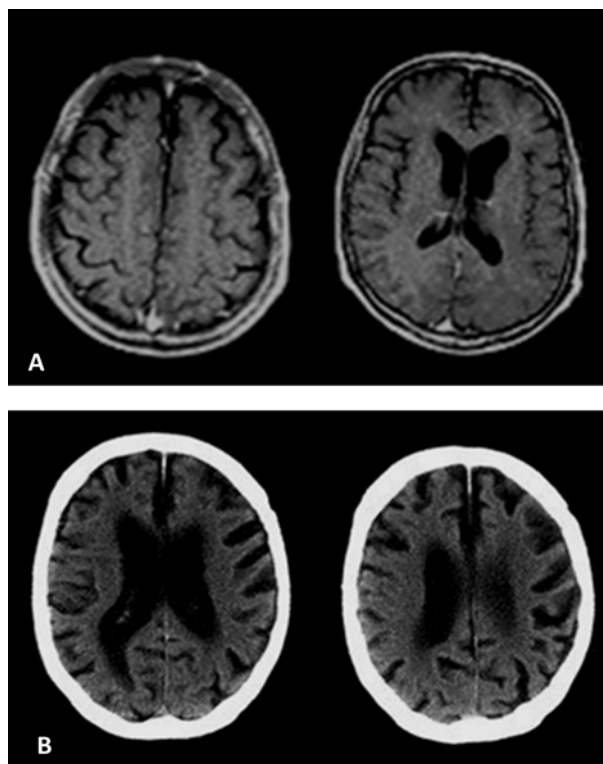
## 2.4 Métodos Diagnósticos – TC e RM

Além de métodos sindrômicos (testes de memória e exames laboratoriais), atualmente é possível avaliar a DA através de técnicas de imagens radiológicas (neuroimagens) – os chamados diagnósticos diferenciados. Estes métodos permitem visualizar as estruturas anatômicas. Na DA, as técnicas de Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) são as mais utilizadas e têm capacidade de revelar a atrofia na região de

hipocampo e do córtex cerebral, de forma difusa ou de predomínio em regiões posteriores (CARAMELLI; BARBOSA, 2002).

Uma das técnicas de diagnóstico por imagem comumente utilizada na avaliação da DA é a TC, que consiste na aquisição de imagens por emissão de raios X que possibilita estudar diversas regiões do corpo humano em forma de cortes finos. Na DA, a técnica de TC de crânio permite estudar alterações no tecido cerebral (figura 18), o que não determina a exclusão definitiva de demência, tornando-se assim, um método limitado para o diagnóstico da DA (ALZHEIMERMED, 2013).

Figura 18: Imagens de TC de crânio normal (A) e acometimento da DA (B), demonstradas em cortes axiais



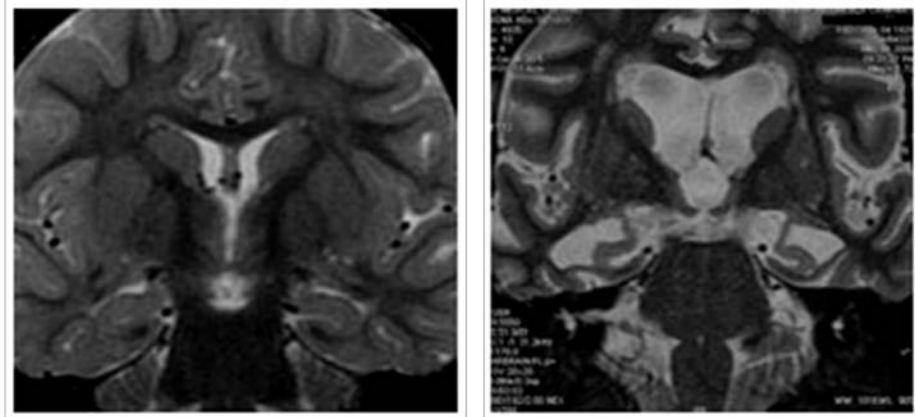
Fonte: Adaptado de SCIENCEPHOTO, 2013

A RM se utiliza da aplicação de pulsos de radiofrequência (RF) a um meio magnético (magneto). No exame de RM, a aquisição da imagem ocorre através do alinhamento dos prótons de hidrogênio existentes no corpo humano quando este está sob o efeito do campo magnético (FERREIRA; NACIF, 2011).

Assim como a TC, a RM também permite estudar o corpo humano através de finos cortes na região de interesse (figura 19); porém, diferentemente da TC, a RM não emprega

radiação ionizante, pois explora o fenômeno da radiofrequência. Na DA, as imagens obtidas através da RM têm pouco valor, já que ela não possibilita a avaliação funcional do encéfalo, e sim as alterações estruturais (ALZHEIMERMED, 2013).

Figura 19: Imagens em cortes coronais de RM demonstrando um encéfalo sadio em paciente jovem (A) e com acometimento da DA em paciente idoso (B)



*A – paciente jovem - lobos temporais e hipocampos com volume normal*

*B – paciente de 80 anos com suspeita clínica de DA – redução volumétrica dos lobos temporais e hipocampos*

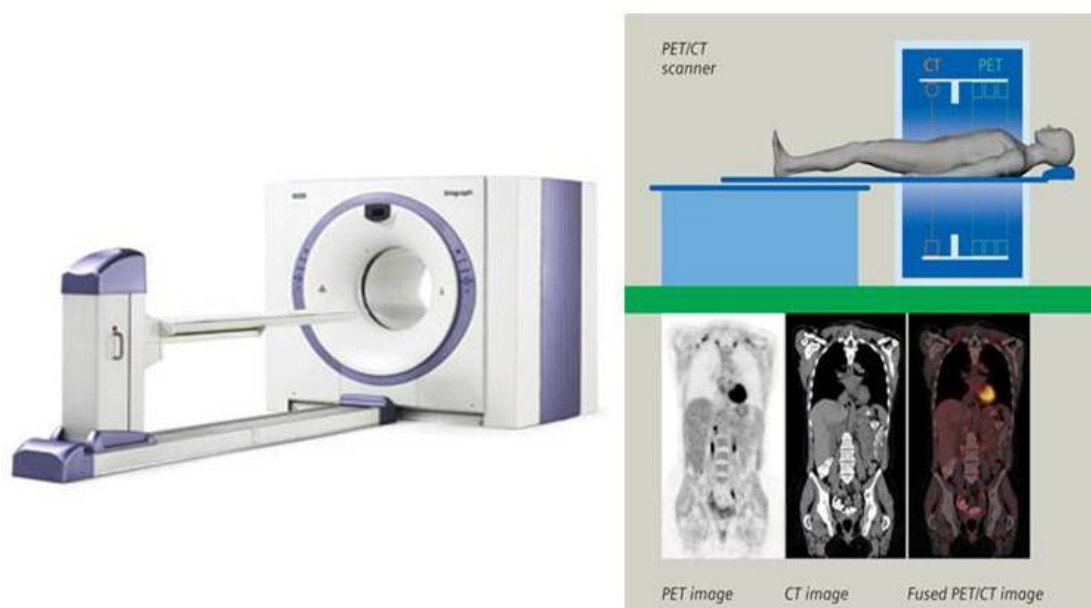
Fonte: CRCAMP, 2013

## 2.5 Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT)

Dentre as técnicas de diagnóstico por imagem molecular estão a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT), que permitem a aquisição da “imagem molecular”. Com essas técnicas é possível estudar a função química cerebral, bem como a neurotransmissão. O desenvolvimento de técnicas de “fusão de imagens” de estruturas (CT Scan e RM) e função (PET e SPECT) cerebral tornam a leitura e a interpretação dos padrões de patologia mais evidentes (COSTA; OLIVEIRA; BRESSAN, 2001).

O aparelho de PET-CT (figura 20) representa atualmente, um considerável avanço tecnológico, pois beneficia o diagnóstico clínico através da combinação simultânea de imagens - funcional e morfológica (BOHDAN, 2006).

Figura 20: Aparelho de PET-CT e representação gráfica da fusão de imagens



Fonte: NEPETIMAGING, 2013

Para o exame de PET-CT é necessário que o paciente receba por inalação ou injeção, isótopos capazes de emitir pósitrons. A formação da imagem ocorre de acordo com a distribuição e concentração desses isótopos no tecido a ser estudado. Essa técnica é muito útil para a avaliação da anatomia funcional e da fisiopatologia, pois permite localizar de forma precisa áreas do córtex cerebral no momento em que são ativadas por estímulos motores ou sensoriais (MACHADO, 2006).

Apesar de uso limitado (tempo de meia-vida radioativa curta dos radioisótopos emissores de pósitrons e da necessidade de serem produzidos em ciclotron), PET-CT permanece em vantagem pela quantificação de informação e capacidade de estudar as funções cerebrais, que incluem principalmente a neurotransmissão e os neurorreceptores (COSTA; OLIVEIRA; BRESSAN, 2001).

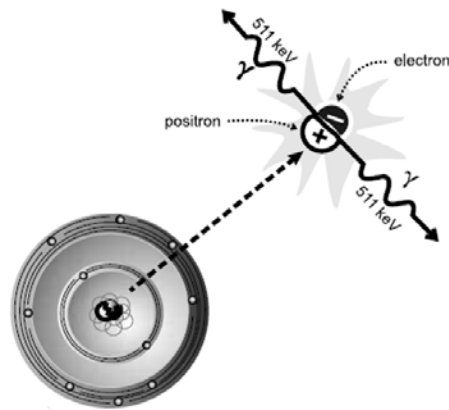
### 2.5.1 Tomografia por emissão de pósitron (PET)

A tecnologia PET permite a aquisição de imagens tomográficas adquiridas através de um fenômeno denominado reação de aniquilação (figura 21), que é gerado a partir da emissão de partículas atômicas com dois fótons de 511 keV cada, de direção oposta (180° entre si).



Esse processo ocorre pela interação de pósitrons com elétrons negativos da matéria (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

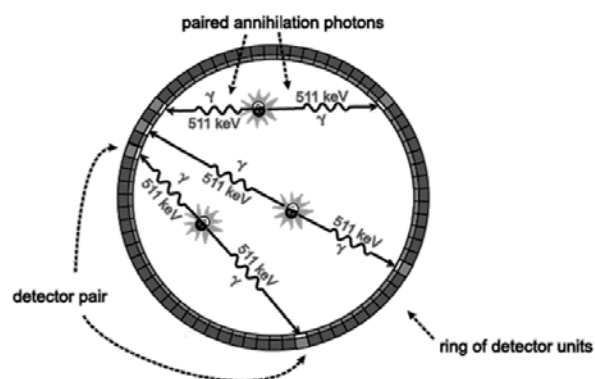
Figura 21: Reação de aniquilação



Fonte: POWSNER & POWSNER, 2006

Os eventos de aniquilação podem ser identificados graças a um sistema de detectores que são distribuídos ao longo de um anel. Estes detectores são associados a circuitos de coincidência que captam cada evento de forma pareada, registrando-os simultaneamente (figura 22) (POWSNER & POWSNER, 2006).

Figura 22: Eventos coincidentes identificados por detectores pareados distribuídos ao longo de um anel



Fonte: POWSNER & POWSNER, 2006

Nas imagens PET, a disponibilidade de uma variedade de radiofármacos (tabela 2) de baixo número atômico com seus respectivos emissores de pósitron, é uma grande vantagem, pois favorece o estudo fisiológico de acordo com as propriedades de cada órgão. (POWSNER & POWSNER, 2006).

Tabela 2: Relação de alguns radionuclídeos com seus respectivos emissores de pósitrons

NUCLÍDEO	T $\frac{1}{2}$ (MIN)	PRODUÇÃO DE PÓSITRONS (%)	ENERGIA MÁXIMA (MeV)
$^{11}\text{C}$	20.40	99.0	0.960
$^{13}\text{N}$	9.96	100.0	1.190
$^{18}\text{F}$	110.00	97.0	0.635
$^{15}\text{O}$	2.04	99.9	1.720
$^{82}\text{Rb}$	1.27	96.0	3.350
$^{62}\text{Cu}$	9.80	98.0	2.930
$^{68}\text{Ga}$	68.10	90.0	1.900

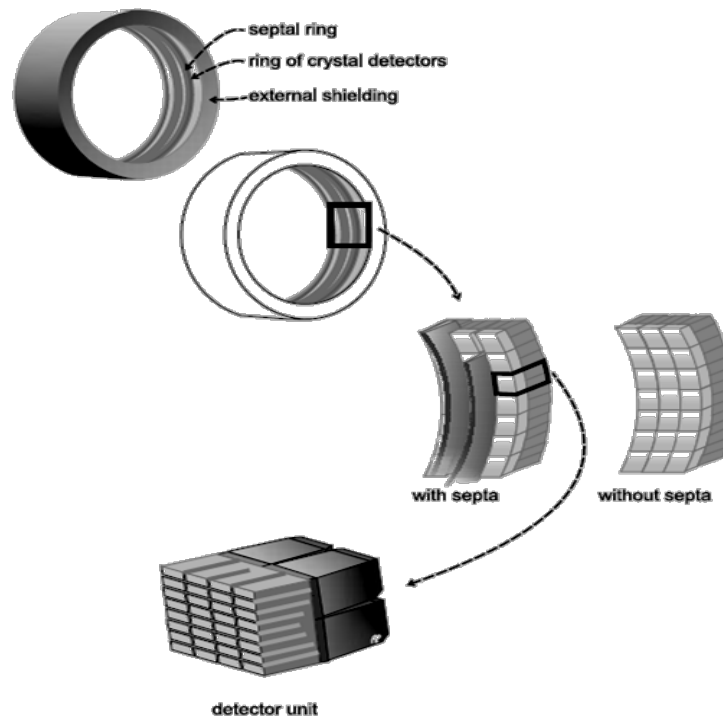
Fonte: POWSNER & POWSNER, 2006

Na DA, o uso do  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxiglicose) possibilita o estudo do metabolismo de glicose no cérebro. Outros elementos úteis para o diagnóstico da patologia estão sendo pesquisados, tanto para a atividade colinérgica, como para as placas amilóides. Esta última é avaliada usando o radiotraçador  $^{11}\text{C}$ -PiB ( $^{11}\text{C}$ -Composto B de Pittsburgh) (BERTI; PUPI; MOSCONI, 2011).

### 2.5.1.1 Componentes de uma câmara PET

Em sua composição, uma câmara PET possui vários detectores arranjados ao redor de anéis de cristais que podem ser, ou não, separados por septos (figura 23) (POWSNER & POWSNER, 2006).

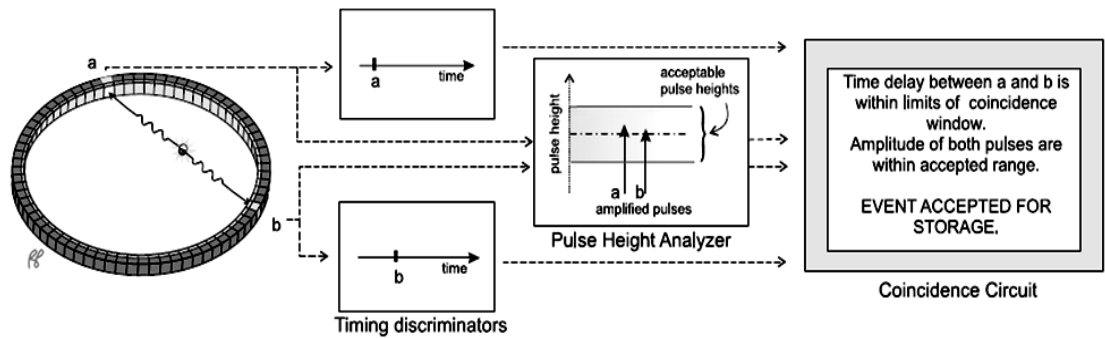
Figura 23: Câmara PET



Fonte: POWSNER & POWSNER, 2006

Os cristais são responsáveis pela conversão de fótons de raios gama em fótons de luz que posteriormente são identificados pelos fotomultiplicadores. Quanto maior a intensidade de luz produzida pela absorção de raios gama, maior será a resolução espacial, facilitando a identificação dos fótons atingidos pela reação de aniquilação nos cristais. Os sinais captados pelos fotomultiplicadores são amplificados e posteriormente transmitidos para um sistema eletrônico, que identifica quais são os fótons de 511 keV coincidentes originados da reação de aniquilação entre detectores opostos. Cada sinal é proporcional à energia do fóton atingido em determinado tempo de detecção e é medido e registrado por um analisador de altura de pulso. A determinação dos eventos aceitos é dada pelo registro daqueles que apresentaram tamanho de pulsos adequado; rejeitando os que sofreram dispersão (figura 24). Outro fator importante na composição da PET é a disposição de septos presentes nos anéis de cristais, que servem para minimizar a dispersão de fótons e conseqüentemente reduzir a ocorrência de eventos aleatórios (POWSNER & POWSNER, 2006).

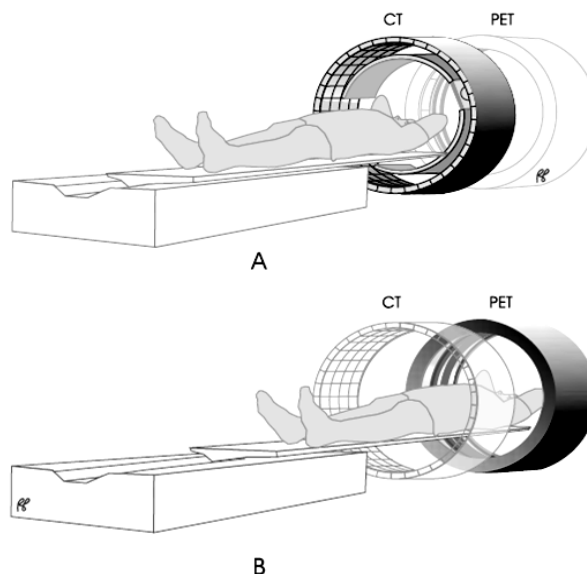
Figura 24: Esquema do processo de análise de pulsos aceitos



Fonte: POWSNER & POWSNER, 2006

A identificação da região anatômica a ser estudada em imagens PET não são bem definidas, pois demonstram apenas alterações moleculares, excluindo a anatomia. Com a combinação física dada pela junção das tecnologias PET e TC em uma única configuração (figura 25) pode-se garantir a identificação precisa das regiões que apresentam processos fisiológicos anormais associando-as à área anatômica de estudo; o que facilita a conclusão do diagnóstico sugestivo de patologia (POWSNER & POWSNER, 2006).

Figura 25: Fusão das tecnologias PET e CT



Fonte: POWSNER & POWSNER, 2006

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a revisão de literatura proposta no presente trabalho foi realizada uma pesquisa on line, de dados em sites relacionados com estudos anteriormente publicados pela comunidade científica (SCOPUS, GOOGLE ACADÊMICO, SCIELO, PUBMED), além outras fontes digitais relacionadas ao tema de estudo e livros-texto disponíveis nas bibliotecas da FATEC e UNESP.

O período das consultas foi de novembro de 2012 a junho de 2013, com um intervalo das publicações pesquisadas e aceitas entre 1999 e 2013.

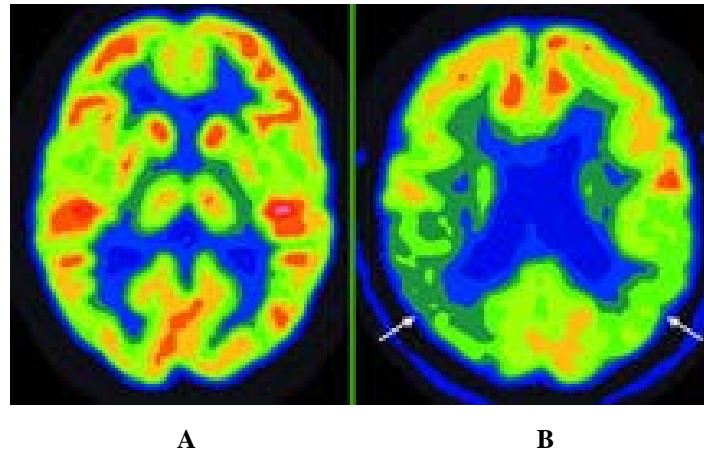
As palavras-chaves utilizadas foram: Alzheimer, demência, Sistema Nervoso, acetilcolina, genes, neurotransmissores, TC, RM e PET-CT.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A combinação PET-CT é um método de diagnóstico de imagem não invasivo e tridimensional capaz de gerar imagens morfofuncionais através de radiotraçadores específicos para cada processo fisiológico, o que possibilita o estudo clínico das imagens sugestivas de patologia. Na DA, utiliza-se  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxiglicose) para avaliar e quantificar o processo de metabolismo da glicose. Estudos com o radiotraçador Pittsburgh Compound-B (PiB) - ou Composto-B de Pittsburgh - foram realizados para verificar a presença de placas da proteína  $\beta$ -amilóide no cérebro dos pacientes com distúrbio cognitivo leve (BERTI; PUPI; MOSCONI, 2011).

O  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxiglicose), demonstra o metabolismo de glicose cerebral e a sua atividade sináptica, com um padrão metabólico bem definido. Na DA, observa-se um hipometabolismo nas áreas parietotemporal, cortical posterior do cíngulo, região medial dos lobos temporais e hipocampo (figura 26). Com o avanço da doença, o padrão também pode ser estendido para o córtex pré-frontal (BERTI; PUPI; MOSCONI, 2011).

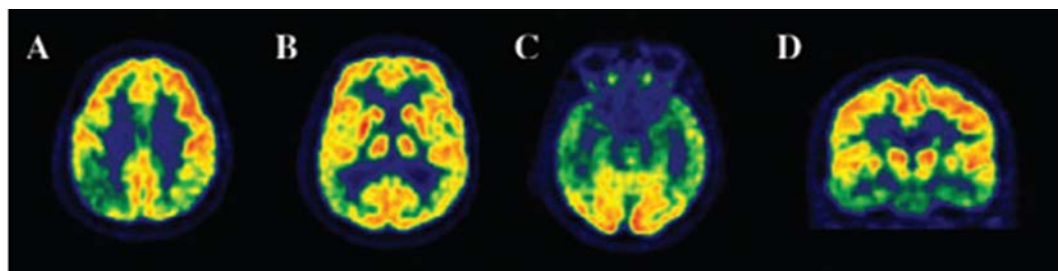
Figura 26: Metabolismo de glicose normal (A) e hipometabolismo na região parietal posterior (setas) em um indivíduo afetado pela DA (B)



Fonte: BOHDAN, 2006

Com a associação das imagens, é possível aferir a progressão da doença por meio do metabolismo de glicose, uma vez que se verifica sua diminuição em torno de 16%-19% a cada 3 anos (figura 27) (BERTI; PUPI; MOSCONI, 2011).

Figura 27: Varredura de um paciente representativo com DA, utilizando  $^{18}\text{F}$ -FDG.



**Da esquerda para a direita:**

- (A) cortes axiais evidenciando redução da captação do traçador na região inferior dos lóbulos parietais, bilateralmente - onde uma ligeira assimetria é perceptível (esquerda < direita);**
- (B) giros temporais superiores, bilateralmente, com o hemisfério esquerdo sendo mais afetado que o da direita;**
- (C) lobos temporais mediais bilaterais e córtex temporal inferior;**
- (D) Corte coronal mostrando hipometabolismo no hipocampo.**

Fonte: BERTI; PUPI; MOSCONI, 2011

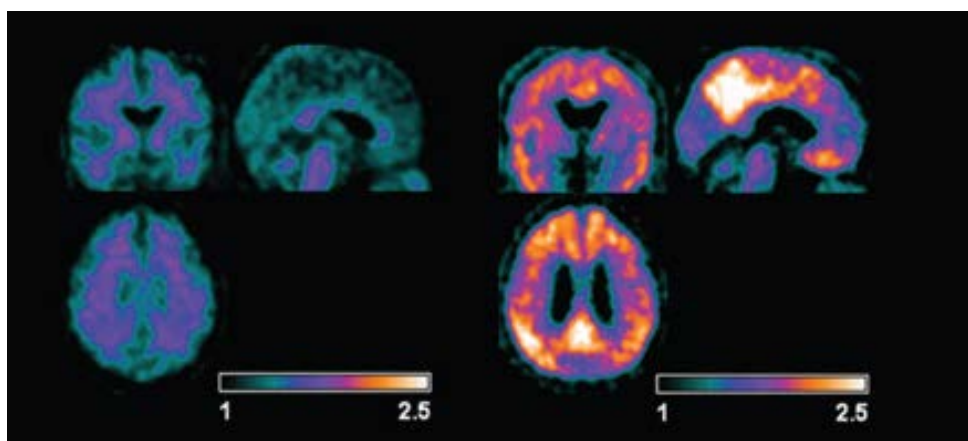
Dessa forma, devido ao padrão metabólico na DA, o PET-CT com  $^{18}\text{F}$ -FDG mostra-se uma ferramenta importante no diagnóstico diferencial nas demências (BOHDAN et al. 2006).

Segundo a SNM (2009), em estudo realizado por 7 centros distribuídos entre os Estados Unidos e a Europa, comprovou-se o poder de acurácia em mais de 90% dos casos para pacientes submetidos à tecnologia PET-FDG, em diferenciar os indivíduos acometidos dos normais ou portadores de outros tipos de demência. Este fator colabora para que os médicos entendam com maior clareza as desordens causadas pela doença, possibilitando o acompanhamento da sua progressão e agressividade; a fim de elaborar estratégias para o tratamento a ser seguido, bem como avaliar os resultados esperados (SMN, 2009).

Outro fator de sugestão da DA é o comprometimento dos neurotransmissores, que torna-se notável pela relevante redução nos sistemas colinérgicos, os quais usam a acetilcolina como meio de comunicação. A PET-CT utiliza radiofármacos capazes de averiguar essa diminuição (BERTI; PUPI; MOSCONI, 2011).

Sabe-se ainda, que o produto de alguns genes modificados estão confirmados na origem da doença, como a APP (proteína precursora da  $\beta$ -amilóide) depositada intensamente no cérebro do paciente afetado, o que corresponde a 40% dos casos precoces. A PET-CT também é capaz de avaliar o depósito dessa proteína, por meio do radiofármaco  $^{11}\text{C}$ -PiB (Composto B de Pittsburgh). Este radiofármaco apresenta alta sensibilidade para detectar essa proteína “in vivo”. Pacientes com diagnóstico de DA apresentam acúmulo de  $^{11}\text{C}$ -PiB em lobos temporal, frontal e parietal quando em comparação com indivíduos normais (Figura 28) (BERTI; PUPI; MOSCONI, 2011).

Figura 28: Comparação, com  $^{11}\text{C}$ -PiB, de um paciente normal (esquerda) e outro com DA (direita)



Fonte: BERTI; PUPI; MOSCONI, 2011



A presença desse radiotraçador ( $^{11}\text{C}$ -PiB) é um preditor da doença, pois estudos demonstram que o seu acúmulo não aumenta com a progressão da DA, porém o seu pico é atingido antes do diagnóstico da patologia. Pesquisas têm revelado que altas retenções desse radiofármaco em indivíduos normais podem prever o desenvolvimento de DA. E, para reiterar a ideia, mesmo quando se verifica progressão do hipometabolismo de glicose com  $^{18}\text{F}$ -FDG, o acúmulo de  $^{11}\text{C}$ -PiB não se altera (BERTI; PUPI; MOSCONI, 2011).

## 5 CONCLUSÃO

O presente trabalho possibilitou conhecer e avaliar os benefícios da técnica de PET-CT para pacientes afetados pela DA.

Por ser tratar de um procedimento indolor, seguro e de rápido resultado para o diagnóstico, hoje, a PET-CT se qualifica como a melhor opção em técnicas de radiodiagnóstico na área neurológica para a avaliação precoce da DA, tendo em vista o seu poder de estudo das regiões anatômicas envolvidas na doença, associadas aos seus processos fisiológicos anormais correspondentes.

A possibilidade de descobrir precocemente a DA é a promessa esperada para pacientes acometidos e familiares que convivem com o problema; visto que a cura para a doença ainda é desconhecida.

Além das avaliações do metabolismo glicólico e da redução da atividade colinérgica, o principal método utilizado para a avaliação da doença é a aplicação de  $^{11}\text{C}$ -PiB em PET aliado à TC, que comprovou-se eficaz para a precocidade do diagnóstico; o que favorece o entendimento e a escolha da melhor estratégia para o tratamento, objetivando minimizar os problemas futuros para o paciente afetado e para o cuidador (desgastes físicos, psicológicos e altos gastos financeiros), principalmente quando este se tratar de um familiar.

Desta forma, acreditamos ser imprescindível uma reflexão acerca da importância de se introduzir, no momento inicial de investigação, os recursos da aplicação da técnica de PET-CT na avaliação da DA; tendo em vista o seu grande diferencial, que é a eficácia e sucesso nos resultados em identificar alterações estruturais e funcionais (por associação), principalmente de forma precoce, dada pelo estudo da APP em indivíduos “in vivo” – o que se contrapõe à afirmação de que a DA só poder ser confirmada através de exames post-mortem.

## REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Mais alterações no cérebro. In: **Viagem ao cérebro**. Disponível em: < [http://www.alz.org/brain\\_portuguese/09.asp](http://www.alz.org/brain_portuguese/09.asp)> Acesso em: 18 mai. 2013.

ALZHEIMERMED. Tomografia computadorizada de crânio. In: **Avaliação morfofuncional**. Disponível em: < <http://www.alzheimermed.com.br/diagnostico/avaliacao-morfofuncional>>. Acesso em: 02 jun. 2013.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **DIRETRIZES CLÍNICAS NA SAÚDE SUPLEMENTAR**. Doença de Alzheimer: diagnóstico, 2011, p. 11. Disponível em: < [http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca\\_de\\_alzheimer-diagnostico.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca_de_alzheimer-diagnostico.pdf)> Acesso em 30 nov. 2012.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **DIRETRIZES CLÍNICAS NA SAÚDE SUPLEMENTAR**. Doença de Alzheimer: prevenção e tratamento, 2011, p. 3. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca\\_de\\_alzheimer-prevencao\\_e\\_tratamento.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca_de_alzheimer-prevencao_e_tratamento.pdf)>. Acesso em: 30 nov. 2012.

BERTI, V.; PUPI, A.; MOSCONI, L. PET/CT in diagnosis of dementia. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.2011.1228.issue-1/issuetoc>> Acesso em: 28 mar. 2013.

BOHDAN et al. 2006. PET and PET/CT imaging: What clinicians need to know. Disponível em: < <http://ccjm.org/content/73/12/1075.full.pdf> > Acesso em 08 abr. 2013.

CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência?. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, 2002 . Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462002000500003&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462002000500003&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 30 nov. 2012.

CENTRO RADIOLÓGICO CAMPINAS (CRCAMP). O envelhecimento do cérebro e o estudo das demências com Ressonância Magnética (RM) – Dr. Marins. Disponível em: <http://www.crcamp.com.br/artigos/o-envelhecimento-do-cerebro-e-o-estudo-das-demencias-com-ressonancia-magnetica-rm/> >. Acesso em: 06 jun. 2013.

CEREBRONOSSO. Substância branca e cinzenta. Disponível em: < <http://www.cerebronosso.bio.br/branca-cinzenta/>>. Acesso em: 15 mai. 2013.

CIENCIA HOJE. Reprogramação campeã. Disponível em: < <http://cienciahoje.uol.com.br/colunas/bioconexoes/reprogramacao-campea>>. Acesso em: 13 abr. 2013.

COSTA, D. C.; OLIVEIRA, J. M. AP; BRESSAN, R. A., PET e SPECT em neurologia e psiquiatria: do básico como applications Clínicas. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo,

2001. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462001000500003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462001000500003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 04 de dez. 2012.

DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentada**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2007, 763 p.

FERREIRA, F. G.; NACIF, M. S. Princípios básicos: alinhamento, precessão e ressonância. In: \_\_\_\_\_. **Manual de técnicas em ressonância magnética**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2011, cap 3, p. 21.

FORNARI, L. H. T. et al. As diversas faces da síndrome demencial: como diagnosticar clinicamente? **Scientia Medica**, Porto Alegre, 2010, v. 20, n 2, p. 185-193. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/5824/5430>>. Acesso em: 30 nov. 2012.

GALLUCCI NETO, J.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O. V. Diagnóstico diferencial das demências. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, 2005, v. 32, n. 3. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832005000300004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000300004&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 30 nov. 2013.

GHR. Genes. In: **One guide of understanding conditions genetics**. Disponível em: <<http://ghr.nlm.nih.gov/BrowseGenes>>. Acesso em: 25 mar. 2013.

GUYTON, A. C. **Fisiologia Humana**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, 564 p.

HAAGA, J. R. et al. Distúrbios neurodegenerativos. In: \_\_\_\_\_. **TC e RM: Uma abordagem do corpo humano completo**, 5. ed. São Paulo: Elsevier, 2010, v. 1, cap. 7, p. 337.

INOUYE, K.; PEDRAZZANI, E. S.; PAVARINI, S. C. I. Implicações da doença de Alzheimer na qualidade de vida do cuidador: um estudo comparativo **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v 26, n. 5, maio de 2010. Disponível em: <[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2010000500011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010000500011&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 01 dez. 2012.

LUCATELLI, J. F. et al . Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, 2009, v. 36, n. 1. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832009000100004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832009000100004&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 04 abr. 2013.

MACHADO, A. **Neuroanatomia Funcional**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2012, 363 p.

MARTINI, F. H.; TIMMONS, M. J.; TALLITSCH, R. B. O Sistema Nervoso: Tecido nervoso. In: \_\_\_\_\_. **Anatomia Humana**. 6. ed. São Paulo: Artmed, 2009, 870 p.

NEPETIMAGING. PET-CT: advanced imaging. Disponível em: <<http://www.nepetimaging.com/pet-ct.html>> Acesso em: 12 jul. 2013.

NEUROTRANSUNB. Sinapses. In: **Sistema nervoso, neurônios e sinapses**. Disponível em: <<http://neurotransunb.blogspot.com/2011/05/sistema-nervoso-neuronios-e-sinapses.html>>. Acesso em: 08 jun. 2013.

OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, 2009, v. 31, n. 1. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832004000100005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000100005&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 02 dez. 2012.

PETRELLA, J. R.; COLEMAN, E.; DORAISWAMY, M. Neuroimaging and Early Diagnosis of Alzheimer Disease: A Look to the Future, **Radiology**, fevereiro de 2003. Disponível em: <<http://radiology.rsna.org/content/226/2/315.full.pdf>> Acesso em: 12 mar. 2013.

PETRONILHO, E. C.; PINTO, A. C.; VILLAR, J. D. F. Acetilcolinesterase: Alzheimer e guerra química. **Rev. Militar de Ciência e Tecnologia**, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <[http://rmct.ime.eb.br/arquivos/RMCT\\_3\\_tri\\_2011/acetilcolinesterase-alzheimer.pdf](http://rmct.ime.eb.br/arquivos/RMCT_3_tri_2011/acetilcolinesterase-alzheimer.pdf)>. Acesso em: 26 jul. 2013.

PODERDASMÃOS. Medula Espinhal. Disponível em <<http://poderdasmaos.com.br/artigos/detalhes/2771>>. Acesso em 15 mai. 2013.

POWSNER, R. A.; POWSNER, E. R. **Essential Nuclear Medicine Physics**. 2. Ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2006, 206 p.

PROFPC. Estrutura do neurônio. Disponível em: <[http://www.profpc.com.br/Qu%C3%ADmica%20na%20Cozinha/Qu%C3%ADmica%20dos%20Sentidos/Qu%C3%ADmica\\_sentidos.htm#ESTRUTURA\\_DO\\_NEURÔNIO](http://www.profpc.com.br/Qu%C3%ADmica%20na%20Cozinha/Qu%C3%ADmica%20dos%20Sentidos/Qu%C3%ADmica_sentidos.htm#ESTRUTURA_DO_NEURÔNIO)>. Acesso em: 15 mai. 2013.

RANG, H. P. et al. Mediadores químicos: transmissão colinérgica. In: **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, pag. 147-149

SCIENCEPHOTO. Brain with Alzheimer's disease, CT scan. Disponível em: <<http://www.sciencephoto.com/media/186570/view>> Acesso em: 02 jun. 2013.

SCIENCEPHOTO. Normal brain, CT scans. Disponível em: <<http://www.sciencephoto.com/media/188995/enlarge>> Acesso em 02 jun. 2013.

SELKOE, J.D. Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy, *Physiological Reviews*, abril de 2001, v. 81, n. 2. Disponível em: <<http://physrev.physiology.org/content/81/2/741.full.pdf+html>> Acesso em: 17 mai. 2013.

SISTEMANERVOSO. Vias de associação cortical. In: **Neurofisiologia: Funções superiores do cortex cerebral**. Disponível em: <[http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=2&materia\\_id=464&materiaver=1](http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=2&materia_id=464&materiaver=1)>. Acesso em: 17 mar. 2013.

SKEPTICISM. Nascimento de Alois Alzheimer. Disponível em: <<http://skepticism.org/timeline/june-history/6490-birth-alois-alzheimer.html>>. Acesso em: 15 fev. 2013.

SMITH, Marília de Arruda Cardoso. Doença de Alzheimer. **Rev. Bras. Psiquiatr.: Genética**, São Paulo, v. 21, 1999. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44461999000600003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000600003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 04 dez. 2012.  
SNM. Alzheimer's Disease and Molecular Imaging: Get the Facts. Disponível em:  
<[http://www.snm.org/docs/PET\\_PROS/Alzheimers.pdf](http://www.snm.org/docs/PET_PROS/Alzheimers.pdf)> Acesso em: 05 jun. 2013.

SOARES, R.T.; Alterações patológicas no Alzheimer. Disponível em:  
<<http://www.doutorcerebro.com.br/portal/o-cerebro/11-alzheimer/17-alzheimerpatologia>>.  
Acesso em: 29 nov. 2012.

THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H.A. Tomografia computadorizada por emissão de fóton único e tomografia por emissão de pósitron: tomografia por emissão de pósitron. In: \_\_\_\_\_.  
**Medicina Nuclear**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, cap. 3, p.46.

UENFCIENCIA. Estado vegetativo e eutanásia: como ter certeza? In: **Um quê de ciência**.  
Disponível em: <<http://uenfciencia.blogspot.com.br/2013/02/estado-vegetativo-e-eutanasia-como-ter.html>> Acesso em: 16 mai. 2013.

YOUNG et al. Wheater Histologia Funcional: texto e atlas em cores. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Disponível em: <<http://books.google.com.br/books?id=b5i3u-F5GnMC&printsec=frontcover&dq=Barbara+young+histologia&hl=pt-PT&sa=X&ei=xHG1UdHyD4Tc0QHm2IHIDg&ved=0CDkQ6wEwAQ#v=onepage&q=Barbara%20young%20histologia&f=false>> Acesso em: 26 mai. 2013.