

**UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO**  
**CURSO DE BIOMEDICINA**

**Cristina Fornari Fürholz**

**Comparação de modalidades de exames de neuroimagem funcional  
no diagnóstico da Doença de Alzheimer**

**São Paulo**

**2013**

**Cristina Fornari Fürholz**

**Comparação dos exames de neuroimagem funcional no diagnóstico  
da Doença de Alzheimer**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Universidade de Santo  
Amaro para obtenção do título de  
bacharel em Biomedicina, sob orientação  
do Dr. Fábio Amorim e coorientação da  
Prof. Dra. Márcia Abel.

**São Paulo**

**2013**

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

CURSO DE BIOMEDICINA

Cristina Fornari Fürholz

Comparação de modalidades de exames de neuroimagem funcional no diagnóstico da Doença de Alzheimer

Trabalho de conclusão de curso aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Banca Examinadora:

---

Orientador: Prof. Dr. Fábio Amorim  
Coordenador Biomédico – Hospital São Camilo  
Especialista em imagenologia

---

Co-orientador: Profa. Dra. Marcia Nogueira Castaldi Abel  
Professora – Universidade de Santo Amaro/Unisa

---

Karina Fonseca Barrueco Silva  
Biomédica – Inovapar Soluções

**Conceito Final:**\_\_\_\_\_

Dedico este trabalho ao meu avô Glauco (in memoriam), a minha mãe Glaucia, ao meu irmão Caio e a minha avó, Luzia que auxiliaram na minha formação como pessoa e indivíduo.

## **Agradecimentos:**

Às pessoas que mais tiveram paciência e compreensão durante esse ano e relevaram meus momentos de ausência temporária: minha mãe, Glaucia Nogueira Fornari; minha avó Luzia do Carmo Nogueira Fornari; meu irmão Caio Fornari Fürholz e ao meu avô Glauco Sidnei Fornari.

Agradeço a todas as pessoas da Inovapar, como o Gustavo Rico, a Karina Barrueco, a Cínthia Mara, Rodolfo Alessi, Rodrigo Brunhara, Antônio Calegare, Daniel da Silva Faria, Ludmilla Gonçalves e ao Luiz Alberto.

Agradeço ao meu orientador Fábio Amorim e co orientadora Marcia Abel pelo auxílio durante na confecção deste trabalho.

Aos meus colegas de faculdade e sala, principalmente a Gabriela Pereira, que não só me fez companhia durante as aulas, trabalhos, bem como estudos, mas esteve presente no meu dia a dia na Inovapar. Além do seu apoio nos momentos de maior desespero quando achávamos que nossos TCCs nunca ficariam prontos. Um agradecimento especial também para a Paloma Sirigatti que nos momentos de dúvida ou angústia, ela sempre esteve presente para ajudar.

E claro, quero agradecer aos meus amigos de toda uma vida: Mariana Komatsu, por sempre estar presente mesmo nos momentos mais corridos e difíceis; Fernanda Navarro Song, que apesar da distância nunca deixou de ter um lugar especial no meu coração; a Débora Cesta, que sempre me fez companhia durante os jogos de vôlei e que mesmo quando tínhamos nos visto um dia antes ainda tínhamos assunto; ao Otávio Rossi, que vai ser sempre meu melhor amigo.

Agradeço, também aos meus companheiros de trabalho ou de aula do Wizard: a Paula Bortolletto, que não foi só colega de trabalho ou professora, foi amiga e confidente; a Tatiana; a Isabella; a Cristiana; a Patricia; o Marcus; a Beatriz; a Iris.

E por último ao meu namorado Marcio Takamoto que me ajudou e me apoiou na criação desse trabalho. Aguentou os momentos de estresse e teve bastante paciência.

“A vida me ensinou a dizer adeus às pessoas  
que amo, sem tirá-las do meu coração.”

Charles Chaplin

## **Resumo:**

O mal de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que atinge indivíduos no mundo todo, sem distinção de gênero, nível social, escolaridade ou crença. Este estudo teve como objetivo comparar os principais métodos de exames de neuroimagem funcional no diagnóstico da Doença de Alzheimer, por meio de pesquisa bibliográfica nas principais plataformas. Foi feito um estudo comparativo entre as técnicas de Tomografia por Emissão de Pósitrons e Espectroscopia. A Espectroscopia tem como função quantificar os principais metabólitos cerebrais de diversas regiões do cérebro. Os principais metabólitos avaliados são o N- acetilaspártato e a Colina que de acordo com os mais diversos estudos encontram-se respectivamente reduzidos e elevados em diversas zonas do córtex cerebral. A Tomografia por Emissão de Pósitrons, por sua vez, utiliza a Fluorodeoxiglicose marcada com flúor radioativo para indicar regiões de hipometabolismo da glicose, indicada como uma das alterações decorrentes da Doença de Alzheimer. Além disso, ainda existe a possibilidade de utilizar marcadores amiloides já que as placas amiloides são as primeiras alterações encontradas na DA. Ambas as técnicas foram caracterizadas como importantes no diagnóstico da DA, embora a PET demonstre vantagens evidentes em comparação com a Espectroscopia. Devido ao custo elevado da PET, no entanto esta técnica mostrou-se inviável, o que fez que com que a Espectroscopia seja a técnica mais acessível.

**Palavras-Chave:** Espectroscopia; PET-CT; Alzheimer.

### **Abstract:**

Alzheimer is a neurodegenerative disease that affects people all over the world without gender, social level, schooling or belief distinction. This study had as a goal to compare the main functional neuroimaging exams in the Alzheimer's diagnosis through bibliographic research in the main research modules. A comparative study between the Positron Emission Tomography and spectroscopy techniques was made. The spectroscopy has as its function to quantify cerebral metabolites from different parts of the brain. The most studied metabolites are the N-acetylaspartate and Choline which, according to several studies, are found respectively in low and high quantities in several brain zones. The Positron emission Tomography, in turn, uses the Fluorodeoxyglucose marked with radioactive Fluor to indicate hypo metabolic glucose regions which have been indicated as one of the alterations found in the AD. Furthermore, there is also the possibility to use amyloidal markers as the first alteration found in the AD. Both techniques were characterized as important in the Alzheimer's disease diagnosis, and although PET has showed evident changes in comparison to the spectroscopy, PET's high costs proved this technique to be unapproachable, which made spectroscopy the most available one.

**Key- words:** Espectroscopy; PET- CT; Alzheimer.

## Lista de Ilustrações:

1-	Representação de um neurônio .....	21
2-	Terceiro e quarto ventrículos .....	23
3-	Terceiro ventrículo .....	25
4-	Lobos do cérebro .....	27
5-	Representação dos núcleos da base.....	28
6-	Doença de Alzheimer com atrofia cortical.....	30
7-	Aglomerado neurofibrilar no interior do citoplasma neuronal.....	31
8-	Equipamento de Ressonância Magnética – GE.....	34
9-	Representação do átomo.....	37
10-	Prótons de H sob ação do campo magnético.....	38
11-	Magnetização Longitudinal e Transversal.....	40
12-	Curva metabólica da Espectroscopia de prótons de um indivíduo normal .....	43
13-	Curva metabólica da Espectroscopia de prótons de um indivíduo com doença de Alzheimer .....	44
14-	Equipamento de PET/CT marca GE.....	48
15-	Anel detector para PET.....	52
16-	Esquema de um tubo de raio x com ânodo giratório.....	53
17-	Esquema da geração de radiação de frenamento.....	55
18-	Esquema da geração de radiação característica.....	56

### **Lista de Tabelas:**

1-	Classificação hierárquica das grandes estruturas neuroanatômicas .....	19
2-	Metabólitos avaliados pela Espectroscopia por Ressonância Magnética .....	45
3-	Massa e carga relativa do próton, nêutron e elétron.....	49
4-	Diferenças entre os tipos de radiação.....	51

### **Lista de abreviaturas e/ou siglas:**

ADP: Adenosinadifosfato;

APOE- 4: Apolipoproteína  $\epsilon$ 4;

ATP Adenosinatrifosfato;

Bo: campo magnético;

B1: pulso de radiofrequência;

Cho: Colina;

Cr: Creatina;

CPU: Central de Processamento de Dados (CPU);

DA: Doença de Alzheimer

ERM: Ressonância Magnética por Espectroscopia;

FDG-<sup>18</sup>F : Fluorodeoxiglicose marcada com flúor radioativo;

FID: Free Induction Decay;

H: Hidrogênio;

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana;

MI: Mioinositol;

MHz: Megahertz;

ML: Magnetização Longitudinal;

MT: Magnetização Transversal;

NAA: N-acetilaspártato;

N: Número de Nêutrons;

OMS: Organização Mundial da Saúde;

PET: Positron Emission Tomography ;

PET-CT: Tomografia por Emissão de Pósitrons associado a Tomografia Computadorizada;

PIB: Pittsburgh Compound-B

PMTs: Fotomultiplicadores;

RF: Radiofrequência;

Scielo: Scientific Electronic Library Online;

SN: Sistema Nervoso;

SNC: Sistema Nervoso Central;

SNP: Sistema Nervoso Periférico;

SPECT: Single-photon Emission Computed Tomography;

TSH: Hormônio estimulante da tireóide;

VME: Vetor de Magnetização Efetiva;

Z: Número Atômico;

## Lista de símbolos:

$\gamma$ : Constante Giromagnética;

$^{\circ}\text{C}$ : graus centígrados;

$^{11}\text{C}$  : Carbono- 11;

$^{18}\text{F}$ : Fluor-18;

A: massa;

$B_0$ : Campo Magnético;

$B_1$ : Campo Magnético de Radiofrequência;

keV: mil elétrons volt;

mmol/L: Milimoles por Litro;

ppm: Partes por Milhão;

T: Tesla;

T4 : Tireoxina livre;

$\omega_0$ : Frequência de Larmor;

## Sumário

1 INTRODUÇÃO:.....	15
2 OBJETIVOS: .....	17
2.1 OBJETIVO GERAL:.....	17
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO:.....	17
3 METODOLOGIA: .....	18
4 DESENVOLVIMENTO:.....	19
4.1 ANATOMOFISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO:.....	19
4.1.1 O Neurônio: .....	20
4.1.2 Medula Espinhal: .....	21
4.1.3 Tronco Encefálico: .....	22
4.1.4 Cerebelo: .....	24
4.1.5 Diencéfalo:.....	24
4.1.6 Telencéfalo: .....	26
4.2 ALZHEIMER:.....	29
4.2.1 Prevalência e Incidência: .....	29
4.2.2 Fisiopatologia:.....	30
4.2.3 Quadro Clínico:.....	32
4.2.4 Diagnóstico:.....	32
4.3 A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:.....	33
4.3.1 Histórico da RM: .....	33
4.3.2 Componentes da RM: .....	34
4.3.3 Física da Espectroscopia por RM:.....	36
4.3.4 A bioquímica cerebral pelo método de Espectroscopia e a DA: .....	41
4.4.1 Histórico da PET- CT:.....	46
4.4.2 Componentes da PET-CT:.....	47
4.4.3 Física da PET-CT: .....	49
4.4.4 PET-CT e o Alzheimer: .....	56

5 DISCUSSÃO: .....	58
6 CONCLUSÃO:.....	61
7 REFERÊNCIAS:.....	62

## 1 INTRODUÇÃO:

A doença de Alzheimer (DA) foi identificada há mais de 100 anos, porém somente nos últimos 30 anos, as pesquisas a respeito de seus sintomas, causas, fatores de risco e tratamento conseguiram resultados significativos. Apesar das pesquisas sobre a DA terem evoluído bastante, as mudanças exatas no cérebro, que levam ao seu desenvolvimento, ainda permanecem desconhecidas. A única exceção são casos raros em que genes mutados para desenvolver a doença são herdados no decorrer das gerações (GAUGLER et al.,2013).

O mal de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que atinge indivíduos do mundo inteiro. Não faz distinção quanto ao gênero, nível social, escolaridade ou crença. (BATSCH; MITTELMAN,2012). Considerada o tipo de demência mais prevalente entre o grupo pré-senil e senil, evolui progressivamente com o passar da idade. Devido ao aumento da expectativa de vida populacional, o número de casos notificados diariamente tem se elevado significativamente, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a decretar esta como uma prioridade a saúde pública (BATSCH; MITTELMAN,2012).

De acordo com as estimativas, em 2010, cerca de 36 milhões de pessoas apresentavam demência em todo o mundo. Esse valor tende a atingir 66 milhões em 2030 e 115 milhões em 2050. Aproximadamente dois terços dessa população vive em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, e a tendência destes números em expansão, é preocupante (BATSCH; MITTELMAN, 2012).

A DA é caracterizada pela depleção de alguns metabólitos na estrutura neuronal como o N-acetil-aspartato (NAA), que reflete na disfunção ou perda neuronal. Essa alteração pode ser caracterizada através da técnica de Espectroscopia por Ressonância Magnética (ENGELHARDT, 2005).

A metodologia de Espectroscopia de prótons é utilizada na área acadêmica e industrial desde a década de 60. Atualmente ela é utilizada na avaliação da estrutura bioquímica do cérebro (AZEVEDO et al., 2005).

Tanto a Ressonância Magnética convencional quanto a Espectroscopia por emissão de prótons apresentam os mesmos princípios físicos, porém diferem na forma do processamento dos dados. Na Ressonância Magnética convencional os dados são gerados na forma de imagens anatômicas enquanto a ressonância por Espectroscopia é representada por gráficos que expressam os picos metabólicos que apresentam diferentes radiofrequências e intensidades (AZEVEDO et al., 2005).

A tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) é uma técnica de Medicina Nuclear que é capaz de fornecer informações a respeito do metabolismo pois consegue analisar, de forma não invasiva, o consumo de moléculas de diversos substratos orgânicos, como a desoxiglicose marcada com flúor radioativo (FDG-<sup>18</sup>F), substância análoga à glicose (FUNARI; NOGUEIRA; SILVA; GUERRA, 2013).

Também são utilizados traçadores de depósitos neurofibrilares característicos da doença de Alzheimer que auxiliam no diagnóstico precoce da doença, podendo inclusive disponibilizar medidas paliativas para postergar este mal (CAI; INNIS; PIKE, 2007).

## **2 OBJETIVOS:**

### **2.1 OBJETIVO GERAL:**

Comparar as técnicas de exames de neuroimagem funcional no diagnóstico da Doença de Alzheimer.

### **2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO:**

- Reunir informações sobre a técnica de Espectroscopia em Ressonância Magnética no diagnóstico da Doença de Alzheimer;
- Reunir informações sobre a técnica de PET CT no diagnóstico da Doença de Alzheimer;
- Realizar a comparação da eficácia entre os métodos de Espectroscopia em Ressonância Magnética e PET CT.

### **3 METODOLOGIA:**

A metodologia deste trabalho foi baseada em pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados em revistas nacionais e internacionais indexadas. As palavras chave utilizadas foram Espectroscopia, Alzheimer e PET CT, tanto no inglês quanto no português. A busca destes artigos foi realizada nas plataformas científicas do Pubmed e Scielo e foram selecionados os artigos publicados entre os anos de 2000 e 2013. Também foram feitas pesquisas em livros para auxiliar o estudo da anatomia, fisiologia e patologia a serem descritas.

## 4 DESENVOLVIMENTO:

### 4.1 ANATOMOFISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO:

As funções orgânicas, bem como a relação do animal com o ambiente, dependem diretamente do sistema nervoso (SN). Este sistema, que coordena e controla todas as funções de todos os sistemas orgânicos, é capaz de interpretar estímulos e desencadear respostas adequadas (DANGELO; FATTINI, 2003).

Anatomicamente, o sistema nervoso é subdividido principalmente em sistema nervoso central (SNC), composto por encéfalo e medula espinhal, estruturas envolvidas e protegidas pela caixa craniana e coluna vertebral respectivamente; e sistema nervoso periférico (SNP), que inclui receptores sensoriais, nervos espinhais e cranianos e gânglios (LENT, 2010). Segundo Machado (2002), o SN também é dividido em sistema nervoso somático e visceral e nos seus componentes funcionais, sensorial aferente e motor eferente.

A divisão sensorial somática é responsável pelo transporte de impulsos dos neurônios presentes na pele, ossos e músculos. Já a divisão sensorial visceral carrega as informações de vísceras das cavidades abdominais e torácicas (coração, pulmões e estômago) (SALADIN; 2003).

O SNC pode ser dividido de acordo com critérios exclusivamente anatômicos que seguem uma hierarquia ascendente de complexidade conforme a tabela 1.

<i>SNC</i>							
<i>Encéfalo</i>							<i>Medula espinhal</i>
<i>Cérebro</i>		<i>Cerebelo</i>		<i>Tronco encefálico</i>			
Telencéfalo		Diencefalo	Córtex cerebelar	Núcleos profundos	Mesencéfalo	Ponte	
Córtex cerebral	Núcleos da base						

**Tabela 1:** Classificação hierárquica das grandes estruturas neuroanatômicas.

**Fonte:** LENT; Robert. Cem bilhões de neurônios?: Conceitos fundamentais de neurociência. 2ed. pg 9. 2010.

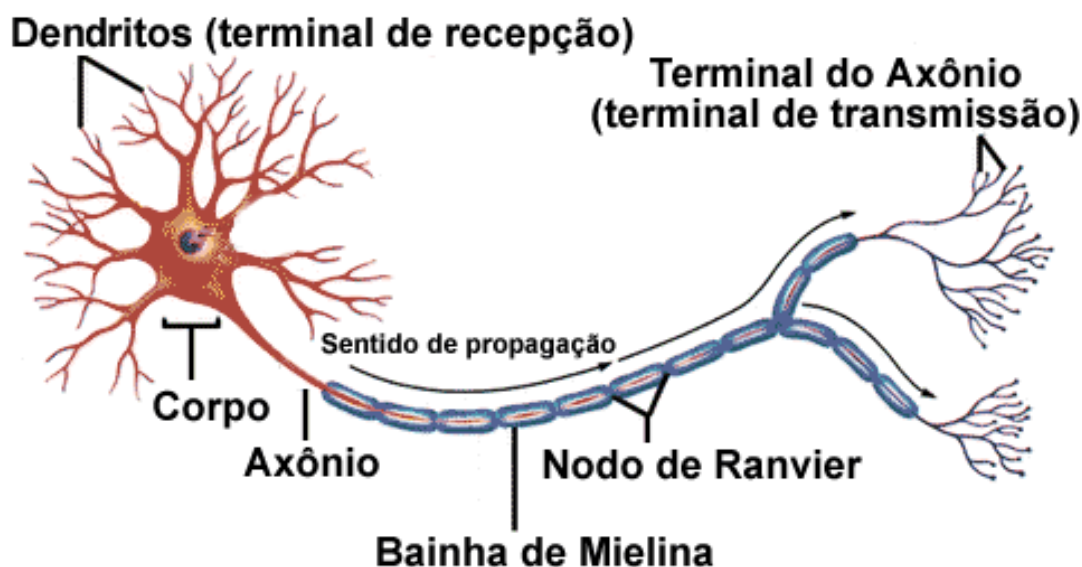
Hierarquica e funcionalmente, o SNC é subdividido em medula espinal, tronco encefálico (bulbo, ponte e mesencéfalo), cerebelo, diencefalo (tálamo e hipotálamo) e hemisférios cerebrais (córtex cerebral, substância branca, núcleos da base, formação hipocampal e amígdala) (CONSTANZO, 2007).

#### **4.1.1 O Neurônio:**

A unidade morfofuncional do SN é o neurônio (LENT, 2010). São células excitáveis e se comunicam entre si ou com células efetoras (células musculares ou secretoras) por meio da condução de impulsos elétricos (DANGELO; FATTINI, 2007) (MACHADO, 2002). Já os gliócitos são as células responsáveis por nutrir e sustentar esses neurônios. São, portanto, as células de suporte aos neurônios com poucas funções de transmissão de sinal (LENT, 2010).

Os neurônios são células excitáveis, conduzem o impulso elétrico a grandes distâncias, e o transmitem a outras células nervosas através de substâncias neurotransmissoras secretadas na fenda sináptica (SALADIN, 2003).

A estrutura básica do neurônio é formada pelo soma, ou corpo celular, que corresponde ao centro de controle celular. Ele apresenta um núcleo grande e central com um grande nucléolo no seu interior. No citoplasma encontram-se mitocôndrias, lisossomos, complexos de Golgi, numerosas inclusões, um extenso retículo endoplasmático rugoso e citoesqueleto. A soma normalmente ascende para diversos prolongamentos denominados dendritos, estes são os primeiros a receber os sinais de outros neurônios. Na outra extremidade do neurônio está situado o axônio. Este é menos ramificado que os dendritos. Os axônios são especializados em conduzir a informação nervosa de forma rápida para pontos remotos ao soma. (SALADIN, 2003) (LENT, 2010). Segue na figura 1, um esquema simplificado das principais estruturas neuronais.



**Figura 1** : Representação de um neurônio.

**Fonte:** <http://www.infoescola.com/wpcontent/uploads/2009/08/esquemaNeuronio.gif>

A doença de Alzheimer é marcada pelo intenso processo degenerativo principalmente devido à perda neuronal evidente seguida de gliose reativa (ENGELHARDT, 2005).

#### 4.1.2 Medula Espinhal:

A medula espinhal corresponde à porção mais caudal do SNC. Ela apresenta um aspecto cilíndrico e encontra-se alojada no interior do canal vertebral (CONSTANZO, 2007) (DANGELO; FATTINI, 2007) (MACHADO, 2002) (LENT, 2010). Na medula, a substância cinzenta forma um eixo central envolto por substância branca. No centro da substância cinzenta fica localizado o canal central da medula e apresenta a forma de uma borboleta ou “H” (DANGELO; FATTINI, 2007) (MACHADO, 2002).

As informações transitam na medula espinhal por meio de vias ascendentes, que transmitem a informação da periferia para os segmentos mais elevados do SNC; e de vias descendentes por onde os impulsos motores trafegam dos níveis corticais e encefálicos inferiores para os nervos motores que inervam os efetores (CONSTANZO, 2007) (DANGELO; FATTINI, 2007). Além disso, ela também é responsável pelo controle do movimento de marcha e dos reflexos, ou seja, envia sinais para o centro de

controle da medula espinhal, controlando-os para realizar certas funções (GUYTON; HALL, 2011) (AIRES, 2008) .

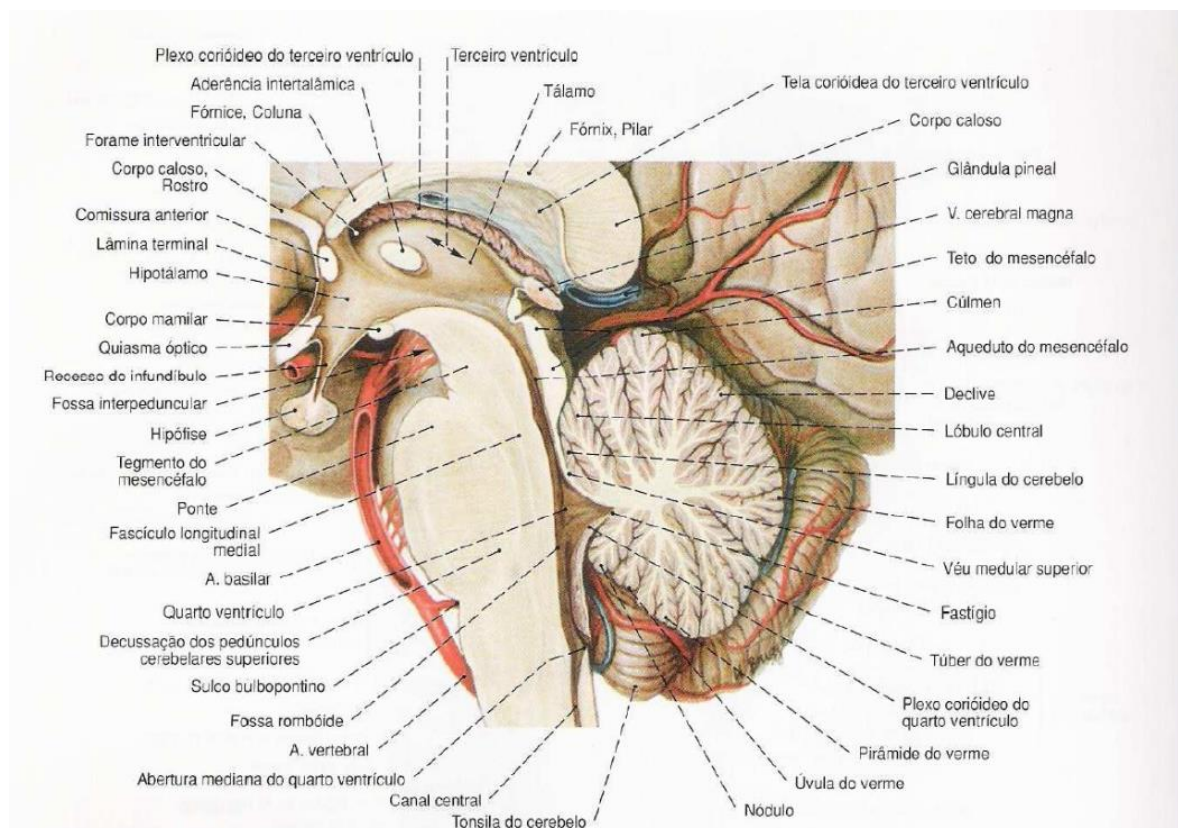
Assim como todo o SNC, a medula espinhal é envolvida por três membranas fibrosas, as meninges, sendo elas: dura mater, aracnóide mater e pia mater (MACHADO, 2002) .

Entre cada uma delas existem espaços, totalizando três, os quais são denominados de acordo com o seu envoltório. São eles:

- O espaço epidural ou extradural: situado entre a dura mater e o perióstio do canal vertebral, apresenta tecido adiposo e o plexo venoso no seu interior;
- o espaço subdural: encontra-se entre a dura mater e aracnóide mater, contém apenas uma quantidade de líquido para evitar aderência das duas camadas;
- o espaço subaracnóideo: que está presente entre a aracnóide e a pia mater e contém no seu interior o líquido ou líquido cerebrospinal (MACHADO, 2002).

#### **4.1.3 Tronco Encefálico:**

O tronco encefálico interpõe-se entre a medula e o diencéfalo, situando-se ventralmente ao cerebelo (MACHADO, 2002). Suas principais funções têm relação com o controle da respiração, do sistema cardiovascular, parcialmente da função gastrointestinal, dos movimentos estereotipados do equilíbrio e dos movimentos oculares (GUYTON; HALL, 2011). Seus componentes são o bulbo, a ponte e o mesencéfalo, conforme a figura 2. É desta porção do SNC que dez (NC III-XII) dos doze pares de nervos cranianos se originam, tanto conduzindo informações sensoriais ao tronco encefálico quanto informações motoras para fora dele.



**Figura 2:** Terceiro e quarto ventrículos; Corte mediano através do pedúnculo cerebral; vista medial.

**Fonte:** SOBOTTA; Johannes. Atlas der Anatomie des Menschen. 21. Ed. 1 vol. München, p302, 2000.

Sendo uma extensão superior à medula espinhal, o bulbo não apresenta nenhuma divisão física em relação a ela. Cabe ressaltar que entre o bulbo e a ponte ainda está presente o sulco bulbopontino (DANGELO; FATTINI, 2007) (MACHADO, 2002) (LENT, 2010). Situados no bulbo, os centros autônomos regulam a respiração e a pressão sanguínea, assim como os centros que coordenam os reflexos da deglutição, da tosse e do vômito (CONSTANZO, 2007).

A ponte se encontra em uma posição superior em relação ao bulbo e inferior em relação ao mesencéfalo (DANGELO; FATTINI, 2007) e é formada por diversos feixes de fibras que convergem de cada lado para formar um volumoso feixe, o pedúnculo cerebelar médio (MACHADO, 2002). Em associação aos centros regulatórios do bulbo,

a ponte age na regulação da respiração. Outra função da ponte é enviar as informações dos hemisférios cerebrais para o cerebelo (CONSTANZO, 2007). Já na porção posterior da ponte, junto com a do bulbo, está presente o assoalho do 4º ventrículo (DANGELO; FATTINI, 2007).

Pode-se dizer que o quarto ventrículo situa-se posteriormente à ponte e anteriormente ao cerebelo. Já na porção inferior tem continuidade com o canal central do bulbo e cranialmente com o aqueduto do mesencéfalo que comunica o 4º com o 3º ventrículo (CONSTANZO,2007) (DANGELO; FATTINI, 2007) (MACHADO, 2002).

O mesencéfalo está localizado cranialmente à ponte e caudalmente ao diencéfalo (DANGELO; FATTINI, 2007). É atravessado por um estreito canal denominado aqueduto do mesencéfalo que une o III e o IV ventrículo (MACHADO, 2002).

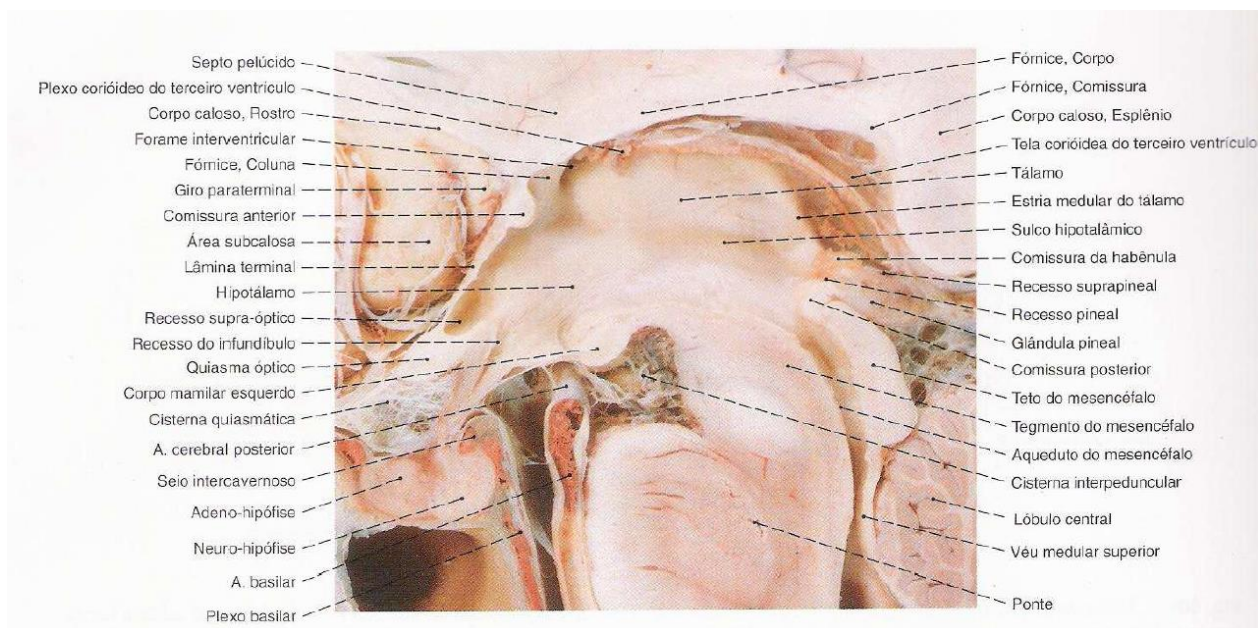
#### **4.1.4 Cerebelo:**

O cerebelo é uma estrutura laminada situada dorsalmente ao bulbo e à ponte, presente na formação do teto do 4º ventrículo (DANGELO; FATTINI, 2007) (MACHADO, 2002). Na imagem 3 é possível observar essa relação entre as estruturas. A função do cerebelo consiste em coordenar os movimentos por meio da comparação das informações geradas pelo córtex motor e receptores sensoriais ligados à atividade muscular; também atua no planejamento e na execução dos movimentos, bem como na manutenção da postura e na coordenação dos movimentos da cabeça e dos olhos (GUYTON; HALL, 2011) (CONSTANZO,2007) (MACHADO, 2002) (AIRES, 2008).

#### **4.1.5 Diencéfalo:**

O diencéfalo e o telencéfalo formam o cérebro, estrutura mais desenvolvida e importante do encéfalo.

O diencéfalo é formado pelo tálamo, hipotálamo, epitálamo e subtálamo sendo todos estes relacionados ao terceiro ventrículo (MACHADO, 2002). As relações dessa estrutura podem ser vistas na figura 3.



**Figura 3:** Terceiro ventrículo; corte mediano; vista medial.

**Fonte:** SOBOTTA; Johannes. Atlas der Anatomie des Menschen. 21. Ed. 1 vol. München, p.294. 2000.

O terceiro ventrículo corresponde à cavidade do diencéfalo, uma estreita fenda que se comunica com o quarto ventrículo pelo aqueduto do mesencéfalo e com os ventrículos laterais pelos respectivos forames interventriculares (MACHADO, 2002) .

O tálamo é formado por duas projeções de substância cinzenta dispostas na porção látero-posterior do diencéfalo (DANGELO; FATTINI, 2007) (MACHADO, 2002). Sua função é relacionada com o processamento da maior parte das informações sensoriais dirigidas ao córtex cerebral, com quase todas as informações motoras provenientes do córtex cerebral para a medula espinal, com o comportamento emocional e com a ativação do córtex (MACHADO, 2002) (CONSTANZO,2007).

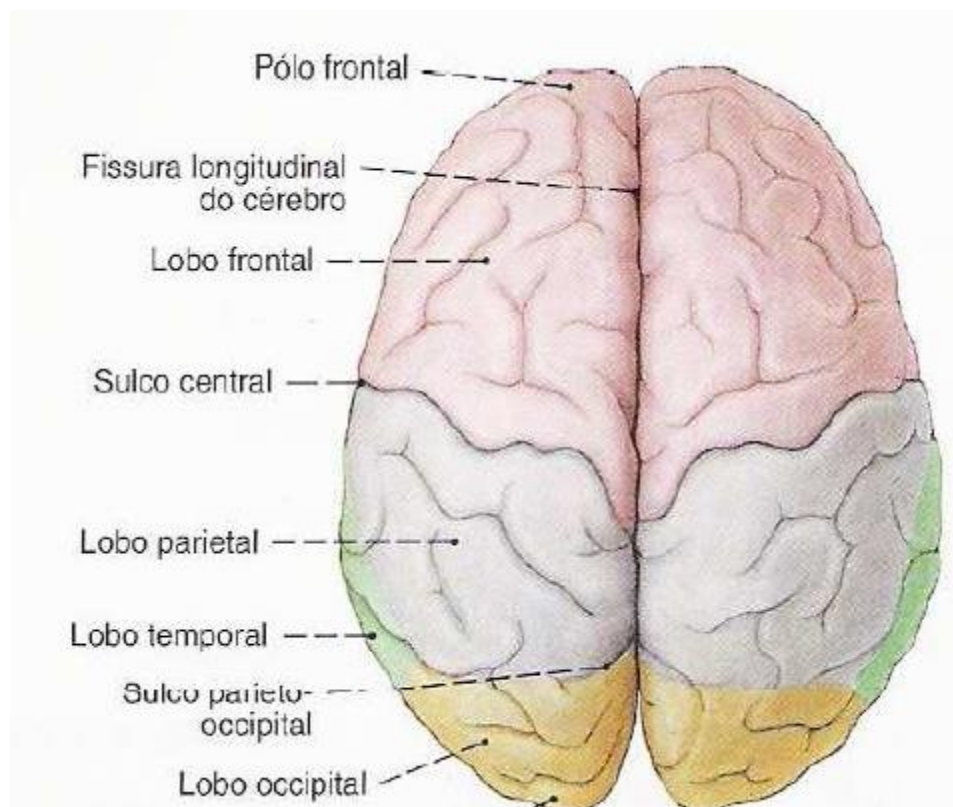
Já o hipotálamo está situado logo abaixo do tálamo e encontra-se nas paredes laterais do 3º ventrículo (DANGELO; FATTINI, 2007) (MACHADO, 2002). Neste se encontram os centros de controle da temperatura corporal, da ingestão de água (balanço eletrolítico), alimento, a busca por prazer entre outras funções viscerais (MACHADO, 2002) (LENT, 2010). Além disso, o hipotálamo, como estrutura

neuroendócrina, atua no controle da síntese, armazenamento e secreção dos hormônios adenohipofisários, centro de controle do sistema endócrino. Os núcleos supra-óptico e paraventricular, pertencentes ao sistema magnocelular hipotalâmico, sintetizam a vasopressina e a ocitocina, agentes hormonais transportados axoplasmaticamente até a neurohipófise de onde são secretados (AIRES, 2008).

#### **4.1.6 Telencéfalo:**

A maior parte do encéfalo é formada pelos hemisférios cerebrais. Estes são compostos pelo córtex cerebral, pela substância branca subjacente e três núcleos profundos (núcleos da base, hipocampo e amígdala) (CONSTANZO, 2007).

O encéfalo é formado por dois hemisférios, estruturas simétricas e bilaterais, ambos divididos em três faces (supero-lateral, medial e inferior) e três polos (frontal, occipital e temporal) e separados por uma fissura longitudinal. No fundo desta fenda encontram-se fibras que os unem, as comissuras cerebrais. As comissuras que formam o assoalho da fissura longitudinal do cérebro recebe o nome de corpo caloso (SALADIN, 2003) (ESPERANÇA, 2009) (GREENSTEIN B, GREENSTEIN A., 2000). Os pólos do telencéfalo podem ser observados adiante, na figura 4.



**Figura 4:** Lobos do cérebro; vista superior.

**Fonte:** SOBOTTA; Johannes. Atlas der Anatomie des Menschen. 21. Ed. 1 vol. München, p.288. 2000.

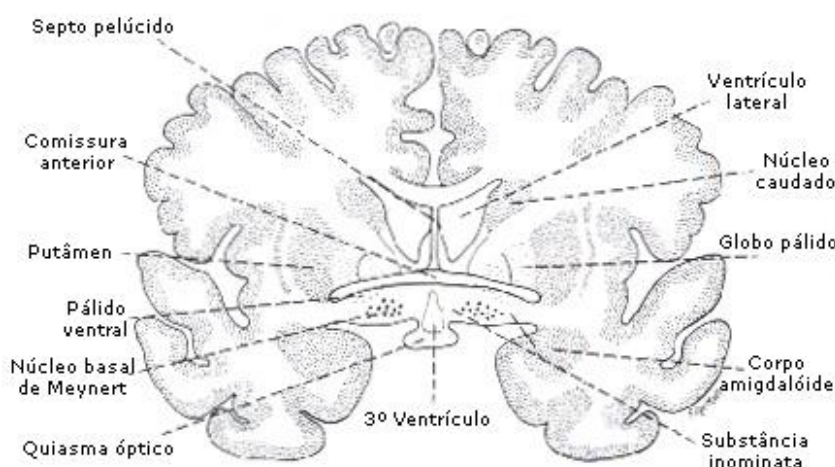
O córtex cerebral situa-se na superfície externa dos hemisférios e é formado por substância cinzenta, que por sua vez é constituída de corpos neuronais e fibras (aférentes, eférentes e intercorticais). Sua função consiste em receber e processar informações sensoriais e integrá-las às funções motoras (PURVES, 2004) (ESPERANÇA, 2009) (SALADIN, 2003) (GREENSTEIN B; GREENSTEIN A., 2000) .

Dividido em quatro lobos: frontal, parietal, occipital e temporal, pode-se dizer que estes são formados por giros e separados por sulcos (SALADIN, 2003) (ESPERANÇA PINA, 1998) (GREENSTEIN B, GREENSTEIN A., 2000) . Além destes, existem, ainda o lobo insular e o límbico que não podem ser vistos na superfície, por estarem cobertos por partes do lobo frontal, do temporal e do parietal. O lobo límbico situa-se ao redor do corpo caloso (CONSTANZO, 2007) (DANGELO; FATTINI, 2007).

Temos ainda os núcleos da base que correspondem aos aglomerados de corpos de neurônios sendo estes o núcleo caudado e lentiforme. Este último é formado por suas duas partes: globo pálido e putame. Ambos fazem parte do corpo estriado devido a sua característica estriada (MACHADO, 2002).

A porção dorsal do núcleo estriado age sobre o controle motor; este recebe informações de todo o córtex cerebral e faz projeções, por meio do tálamo, para o córtex frontal (CONSTANZO, 2007) (DANGELO; FATTINI, 2007) (MACHADO, 2002). Já a porção ventral, núcleo accumbens, localizado entre na união do putame e a cabeça do núcleo caudado, têm conexões com áreas corticais do sistema límbico e, com isso, participam da regulação do comportamento emocional (MACHADO, 2002).

Um núcleo bastante importante na avaliação da doença de Alzheimer é o núcleo basal de Meynert, pois nessa doença seus neurônios degeneram resultando em uma depleção da acetilcolina no córtex cerebral (DANGELO; FATTINI, 2007) (MACHADO, 2002). É constituído por um conjunto de neurônios colinérgicos grandes e ocupa o espaço entre o globo pálido e a superfície ventral do hemisfério cerebral. Recebe diversas fibras do sistema límbico e dá origem a quase todas as fibras colinérgicas do córtex, que se projetam para praticamente todas as áreas corticais (MACHADO, 2002). Os principais núcleos da base estão representados na figura 5.



**Figura 5:** Representação dos núcleos da base.

**Fonte:** <http://www.psiquiatriageral.com.br/cerebro/emocoas.htm>

O hipocampo e a amígdala fazem parte do sistema límbico. A função da amígdala é relacionada às emoções, como o comportamento sexual e a agressividade. Por outro lado, o hipocampo é uma região cuja responsabilidade é direcionada para a memória (CONSTANZO,2007) (GREENSTEIN B; GREENSTEIN A, 2000) (SQUIRE; et al, 1998). O estadiamento da doença de Alzheimer demonstra que o processo de degeneração da DA tem início nas áreas límbicas da região medial do lobo temporal (córtex entorrinal e formação hipocampal), progredindo para regiões associativas têmporo-parietais e frontais e, ao final, envolvendo áreas corticais primárias (AZEVEDO, 2005) (ENGELHARDT, 2005).

Essas alterações estruturais da DA incluem uma redução global do volume cerebral, aumento do volume ventricular, atrofia da formação hipocampal e córtex entorrinal (FICHMAN; OLIVEIRA; FERNANDES, 2011).

## 4.2 ALZHEIMER:

### 4.2.1 Prevalência e Incidência:

A DA é o tipo de demência mais prevalente entre o grupo pré-senil e senil e evolui progressivamente com o passar da idade (DRACHMAN, MCKHANN, *et al.*, 1984). Devido ao aumento da expectativa de vida da população mundial como um todo, o número de casos notificados diariamente têm se elevado significativamente, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a decretar esta como uma prioridade a saúde pública (GAUGLER et al.,2013).

O envelhecimento é um processo mundial, com predomínio inicial nos países desenvolvidos, porém, atualmente, com grande impacto nos países em desenvolvimento (LUZARDO; GORINI; SILVA, 2006).

Com o Brasil não é diferente. O perfil demográfico do brasileiro mudou nos últimos 50 anos. Com aumento na expectativa de vida associada à melhoria nos serviços de assistência a saúde, à queda na mortalidade na década de 40 e à queda na fecundidade a partir da década de 60, o Brasil apresenta, hoje, uma numerosa população idosa, impondo mudanças nos paradigmas médicos e assistenciais, com foco na prevenção e nos cuidados com idoso (LUZARDO; GORINI; SILVA, 2006).

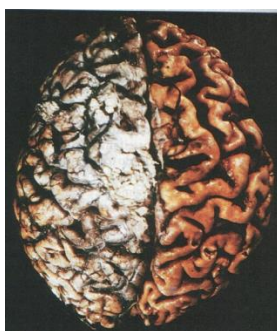
De acordo com o IBGE , em 1999, a esperança média de vida dos brasileiros que era de 70 anos, passou para 73,1 anos em 2009 - um aumento de 3,1 anos em uma década, sendo 76,7 anos para as mulheres e 69,1 anos para os homens (Epidemiologia, 2010).

No continente americano, 5.2 milhões de indivíduos de todas as idades apresentam doença de Alzheimer em 2013. Isso inclui uma estimativa de 5 milhões de pessoas com 65 anos ou mais e aproximadamente 200 mil indivíduos abaixo dessa idade que apresentam a doença (Epidemiologia, 2010).

#### **4.2.2 Fisiopatologia:**

Vários pesquisadores acreditam que a doença de Alzheimer é uma patologia multifatorial, que cursa com alterações cerebrais decorrentes da perda neuronal iniciada cerca de 20 anos antes da manifestação de qualquer tipo de sintoma (GAUGLER et al.,2013).

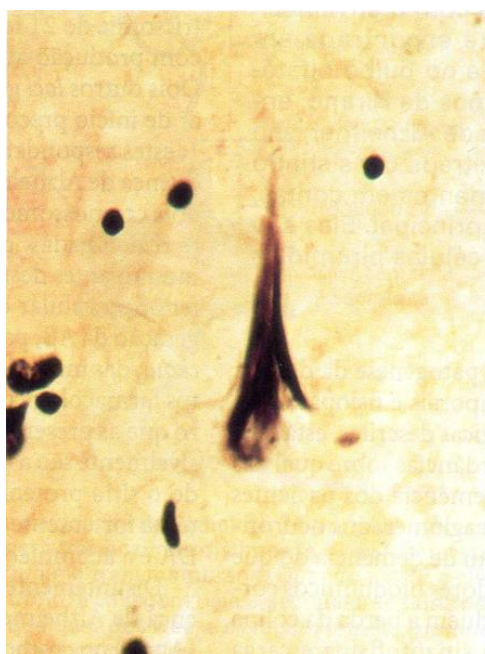
No exame macroscópico do Alzheimer a principal manifestação encontrada corresponde a um grau variável de atrofia cortical com alargamento dos sulcos mais pronunciado nos lobos frontais, temporais e parietais. Quando ocorre uma atrofia significativa nota-se um alargamento compensatório dos ventrículos, secundário à perda de parênquima (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005). A atrofia de um paciente com DA pode ser observada na figura 6.



**Figura 6:** Doença de Alzheimer com atrofia cortical mais evidente à direita, onde as meninges foram removidas.

**Fonte:** KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. PATOLOGIA. Bases Patológicas das Doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: 2005 p. 1452.

A morte neuronal na DA é determinada por dois mecanismos críticos: A formação de placas amilóides externas dos neurônios a partir da clivagem da proteína precursora amilóide pelas enzimas gama secretase e beta secretase; e pela hiperfosforilação da proteína tau, que está associada à formação de emaranhados neurofibrilares no interior dos neurônios. Esta morte celular abrangente leva à atrofia cerebral, sendo esta mais evidente na região temporal, atingindo o hipocampo, córtex entorrinal (áreas relacionadas ao processamento da memória recente), núcleo de Meynert, núcleos septais e prosencéfalo basal. Estes núcleos são responsáveis pela produção de acetilcolina, neurotransmissor responsável pela atividade cognitiva. Com a progressão da doença, o processo neurodegenerativo atinge o córtex cerebral como um todo, levando à expressão das características do Alzheimer, como o declínio das funções cognitivas, além dos distúrbios de comportamento (LAUTERBACH, 2002) (YAARI E BLOOM, 2007). As placas neurofibrilares podem ser observadas na figura 7.



**Figura 7:** Aglomerado neurofibrilar no interior do citoplasma neuronal.

**Fonte:** KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. PATOLOGIA. Bases Patológicas das Doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: 2005. p. 1453.

#### **4.2.3 Quadro Clínico:**

O declínio cognitivo progressivo é a marca da DA (NITRINI *et al.*, 2003). Em sua maioria está relacionada com a idade, sendo suas manifestações de caráter não apenas cognitivo, mas neuropsiquiátrica, o que leva a uma deficiência progressiva, com a expressão de graus variáveis de incapacitação (ZHAO; TANG, 2002).

De acordo com a Alzheimer's Organization (2009), são dez os sinais e sintomas precoces que caracterizam a doença de Alzheimer. São estes: perda de memória que perturba a vida diária; desafio em resolver e planejar problemas; dificuldade em completar atividades habituais em casa, no trabalho e no lazer; confusão com o tempo e lugar; dificuldade em compreender imagens e relações espaciais; novos problemas com palavras tanto na escrita quanto na fala; perder coisas e apresentar a incapacidade de rastrear os passos realizados; decaimento ou mau julgamento; saída do trabalho e atividades de lazer e mudanças de humor e personalidade.

#### **4.2.4 Diagnóstico:**

De acordo com a Academia Brasileira de Neurologia, os exames laboratoriais obrigatórios na investigação das demências são: hemograma completo, uréia, creatinina, proteínas totais e frações, enzimas hepáticas, T4 livre (tiroxina livre), TSH (hormônio estimulante da tireóide), vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, cálcio sérico, sorologia para sífilis e sorologia para HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) em pacientes com menos de 60 anos (SCHULTZ; WAJMAN, 2008).

O diagnóstico da DA é baseado em história clínica sugestiva, utilização de critérios médicos sistematizados (DSM-IV, NINCDS-ADRDA), exames laboratoriais e de neuroimagem. Com a união de todos estes métodos, é possível fazer a caracterização em "Doença de Alzheimer Provável" (DRACHMAN, MCKHANN, *et al.*, 1984).

As principais ferramentas utilizadas na caracterização precoce da DA são de diversos aspectos como as baterias neuropsicológicas e neuropsiquiátricas, os marcadores biológicos (proteína tau fosforilada), marcadores genéticos como o alelo  $\epsilon 4$  da apolipoproteína, gene da proteína precursora (APOE-4), os marcadores genéticos

A $\beta$  amiloide; gene da presenilina 1 e 2), o estudo funcional com SPECT (Single-photon emission computed tomography) e PET (Positron emission tomography) (SOUZA, 2005), o estudo anatômico por Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética (incluindo volumetria de hipocampo), e a bioquímica cerebral através da Ressonância Magnética por meio da Espectroscopia (ERM) (SOUZA, 2005) (ENGELHARDT, 2001).

### 4.3 A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:

#### 4.3.1 Histórico da RM:

O primeiro estudo realizado para compreender os conceitos básicos a respeito da Ressonância Magnética foi desenvolvido por Stern-Gerlach . Em 1920, seu intuito era explicar e estabelecer conceitos para verificar a previsão da quantização do momento angular ou spin (movimento do próton nuclear em torno do seu próprio eixo) (FERREIRA; NACIF, 2011).

Isidor I. Rabi em 1939 também auxiliou bastante na evolução do aparelho de RM. Entretanto devido às dificuldades técnicas e à falta de desenvolvimento tecnológico da época, a primeira imagem do corpo humano por meio da Ressonância Magnética foi obtida apenas no início dos anos 80, quando Damadian, que foi o primeiro estudioso a reconhecer a aplicabilidade da RM no diagnóstico médico, criou seu primeiro protótipo “The Indomitable” e obteve a primeira imagem tomográfica da seção transversal do torso do corpo humano (LENKINSKI; SCHNALL, 1996) (FERREIRA; NACIF, 2011).

No Brasil o primeiro equipamento instalado foi um Philips de 0,5 tesla (T) no Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo que por 3 anos foi o único em operação na América do Sul (FERREIRA; NACIF, 2011).

Apesar de ser um ótimo método diagnóstico anatômico do cérebro, a ressonância não fornece informações metabólicas e funcionais deste. Apenas nos anos 90 surgiu a tomografia por Emissão de Pósitrons e Ressonância Magnética funcional (difusão, perfusão e Espectroscopia). Entretanto os equipamentos eram muito caros e inacessíveis (ROSS; 1998).

Após alguns anos, foi criado um programa de computador que, acoplado a um aparelho de Ressonância Magnética pré existente, era capaz de realizar os exames de Espectroscopia e, com isso, tornou-se rotineira a aplicação da Espectroscopia em diversos hospitais (ROSS; 1998).

#### **4.3.2 Componentes da RM:**

O equipamento de Ressonância Magnética é composto, principalmente, pelo magneto principal, bobinas gradientes de campo magnético, transmissores e receptores de radiofrequência, processador de imagem e sistema de computadores (FERREIRA; NACIF, 2011). Segue abaixo um exemplo de equipamento de Ressonância Magnética na figura 8.



**Figura 8:** Equipamento de Ressonância Magnética – GE.

**Fonte:** Hospital São Camilo

O magneto pode ser dos tipos permanente, resistivo, supercondutor, aberto ou chato (FUNARI; NOGUEIRA; SILVA; GUERRA, 2013).

Um magneto permanente apresenta desenho aberto e, em sua composição, há um material que foi magnetizado de forma que não perca seu campo magnético, cuja

força costuma ser baixa (de 0.064 a 3T) (FUNARI; NOGUEIRA; SILVA; GUERRA, 2013).

Os magnetos resistivos são eletromagnetos muito grandes e sua corrente magnética é criada por uma corrente que passa através de anéis de arame e, portanto, se a energia elétrica for removida, o campo magnético cessa. A força do seu campo pode chegar até 0,3T e por aquecerem muito necessitam de constante resfriamento (FUNARI; NOGUEIRA; SILVA; GUERRA, 2013).

Hoje em dia, os magnetos mais utilizados são os supercondutores. São bastante semelhantes aos magnetos resistivos, e são compostos por fios pelos quais passa uma corrente elétrica que cria o campo magnético. A principal diferença é que os fios são constantemente banhados por substâncias com propriedades criogênicas como o Hélio (He) a temperaturas de aproximadamente  $-233,5^{\circ}\text{C}$  (graus centígrados) fazendo com que a resistência do fio caia a zero, reduzindo drasticamente a manutenção da corrente elétrica e, portanto, o seu consumo. Para diminuir ainda mais o custo, a ebulição desse Hélio é reduzida devido a uma camada isolante de nitrogênio líquido resfriado cujo custo é mais baixo. Caso este sistema de resfriamento falhe, irá ocorrer um fenômeno conhecido como “Quenching” que consiste na ebulição repentina do Hélio líquido que pode trazer problema de segurança ao paciente devido ao rápido consumo do oxigênio respirável. Seu campo gerado varia de 0,5T a 3T ou mais, produzindo imagens de alta qualidade utilizadas, em sua maioria, em aparelhos fechados de alto campo (FERREIRA, NACIF, 2011).

Como será observado mais adiante, existe uma ideia de que o campo magnético gerado produz um valor único e uniforme, porém se o pulso de radiofrequência for enviado com o valor de frequência de precessão dos prótons de hidrogênio, o volume como um todo será excitado o que impossibilita distinguir de qual região ela provém. Como o objetivo é mapear uma imagem bidimensionalmente, as bobinas gradientes permitem selecionar um corte de um corpo para que dentro deste corte possa haver uma matriz de pontos organizados em linhas e colunas, os pixels. O sistema gradiente também altera a fase dos spins, sendo proporcional ao tempo e à amplitude do gradiente.

As bobinas gradientes são três, x, y e z. Quando o gradiente z é acionado, cada posição ao longo da mesa irá precisar com um valor diferente de frequência e, com isso, dividimos o paciente em cortes axiais. Os outros dois gradientes (codificação de fase e frequência) serão acionados nos eixos que restaram (x e y ou y e x) (MAZOLLA, 2009).

São dois os tipos de bobinas de radiofrequência: bobina transmissora e receptora. A bobina transmissora é responsável por sintetizar e transmitir o sinal de radiofrequência, enviando uma frequência com energia suficiente para forçar a coerência de fase e fazer com que alguns dos spins saiam do estado de baixa energia para o estado de maior energia. Já as bobinas receptoras de RF têm como função detectar o sinal.

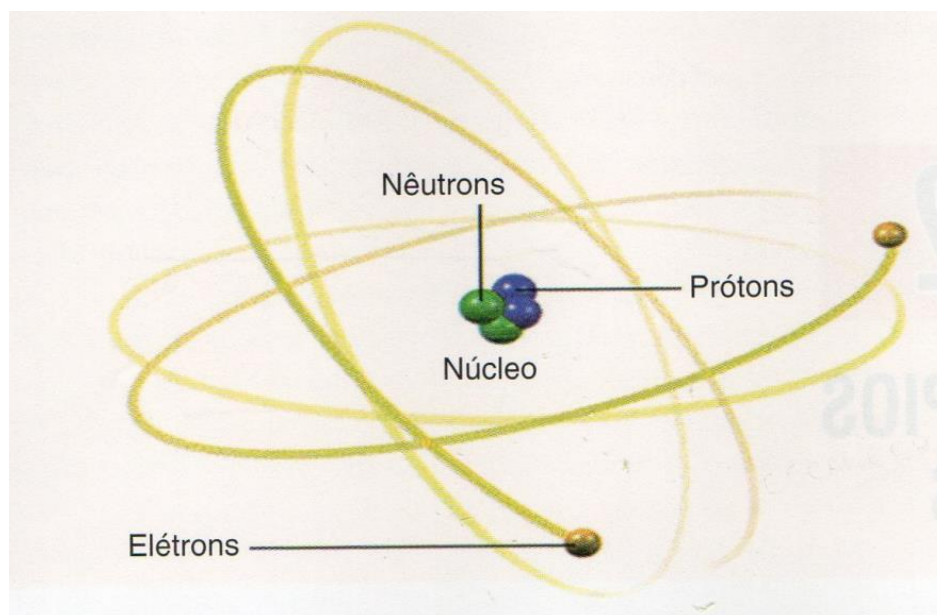
Essas, por sua vez, podem ser divididas em bobinas de volume e superfície, sendo as bobinas de volume caracterizadas como “transceptoras” por atuarem tanto emitindo quanto captando o sinal de RF. São utilizadas principalmente no estudo de estruturas maiores (como o corpo inteiro) e extremidades. Já as bobinas de superfície são apenas receptoras, utilizadas nas superfícies cutâneas o que possibilita adquirir imagens com maior detalhamento anatômico (FERREIRA, NACIF, 2011).

Na RM, os processadores de imagens e os sistemas de computadores são bastante semelhantes aos utilizados no dia a dia, utilizando apenas softwares especializados no processamento de imagens médicas (FERREIRA, NACIF, 2011).

#### **4.3.3 Física da Espectroscopia por RM:**

A Espectroscopia por Ressonância Magnética apresenta uma tecnologia bastante similar à Ressonância Magnética propriamente dita, pois utiliza o mesmo “hardware” (computador, magneto, entre outros.).

A Ressonância Magnética trata da interação de uma onda eletromagnética com a matéria (BATHISTA, 2005). Sabe-se que o átomo é composto de um núcleo central com elétrons, com carga elétrica negativa, em órbita no seu entorno. Este núcleo, então, é formado por partículas ainda menores os prótons, com carga elétrica positiva e os nêutrons que não apresentam carga (FUNARI; NOGUEIRA; SILVA; GUERRA, 2013). Conforme o esquema representado na figura 9.



**Figura 9:** Representação do átomo.

**Fonte:** MORAES, A. F. Manual de Medicina Nuclear. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 6.

O átomo de hidrogênio é composto por apenas um próton. Por isso, este apresenta diversas características favoráveis para a técnica de Ressonância Magnética: apresenta maior momento magnético (spin  $\pm \frac{1}{2}$ ), é o átomo mais abundante no corpo humano e se diferencia de forma abundante em tecidos normais e patológicos (BROWN, 2003).

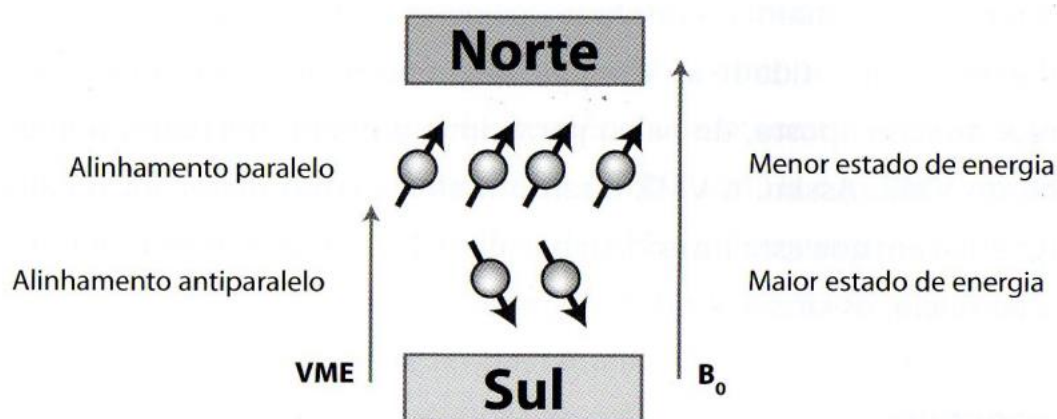
Na estrutura atômica, além do movimento dos elétrons ao redor do núcleo outros movimentos podem ser observados como o movimento do elétron e do núcleo ambos sobre seus próprios eixos (FUNARI; NOGUEIRA; SILVA; GUERRA, 2013). Este movimento ao redor do próprio eixo é denominado momento angular intrínseco ou spin, que pode ser representado na forma de vetores. Como o núcleo apresenta carga elétrica (próton) esse momento angular produz um pequeno campo magnético em direção ao seu eixo de rotação (FERREIRA; NACIF, 2011).

Na ausência de um campo magnético, os átomos de hidrogênio tendem a ficar posicionados de forma randômica de modo que a sua resultante seja igual a zero (PASSE; CHARLES; RAJAGOPALAN; KRISHNAN, 1995). Quando submetidos a um campo magnético ( $B_0$ ) externo, os momentos magnéticos dos átomos de H (hidrogênio) tendem a se alinhar de forma paralela (estado de energia mais baixa) e

antiparalela (estado de energia mais elevado) em relação a  $B_0$ - interação de Zeeman. Em sua maioria os átomos irão se posicionar de forma paralela em relação a  $B_0$ . (FUNARI; NOGUEIRA; SILVA; GUERRA, 2013).

Devido a essa diferença de energia, o estado de energia mais baixo costuma apresentar um maior número de átomos em seu estado de precessão que o estado de maior energia. Com isso a magnetização total deixa de ser nula e passa a ter a direção do campo (BROWN, 2003).Essa magnetização é representada por um vetor resultante, denominado vetor de magnetização efetiva (VME) (FERREIRA; NACIF, 2011).

Quando um átomo de H está sob a influência de um campo magnético de potência zero, ou seja, teoricamente apenas girando em torno de seu próprio eixo (spin), o vetor de magnetização efetiva (VME) também deve girar apenas em torno de seu eixo. Porém, sob efeito de um campo magnético, a VME tende a rotacionar em torno do eixo deste campo. Esse movimento é denominado precessão, e faz com que a VME descreva um movimento circular em torno do eixo magnético (FUNARI; NOGUEIRA; SILVA; GUERRA, 2013). Essas relações podem ser observadas na figura 10.



**Figura 10:** Prótons de H sob ação do campo magnético.

**Fonte:** FUNARI, M. et al. Princípios Básicos de Diagnóstico por Imagem. 1. ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2013.p 199 .

A frequência de precessão, ou seja, o número de vezes que o átomo precessa em determinada unidade de tempo expressa em megahertz (MHz), é determinada pela equação de Larmor:

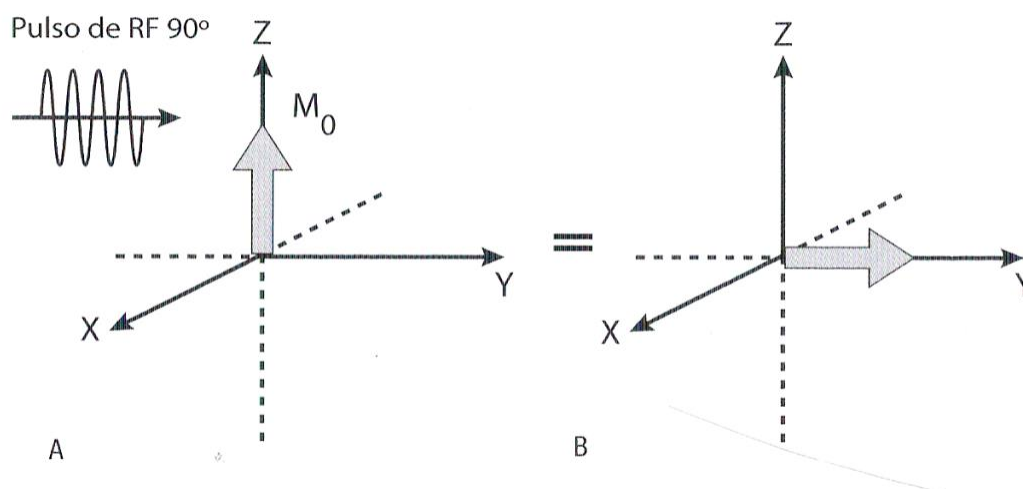
$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Onde o  $\omega_0$  representa a frequência de Larmor expressa em MHz, o  $\gamma$  expressa a constante giromagnética do átomo e  $B_0$  corresponde à intensidade do campo magnético aplicado (PURCELL, 1946) (FERREIRA; NACIF, 2011).

Spins de um determinado valor em presença de um campo magnético tendem a absorver energias de frequências na faixa da radiofrequência (RF). Quando esta RF for semelhante à frequência de precessão, ocorrerá o efeito de Ressonância Magnética. Como cada átomo apresenta um valor específico da constante giromagnética, o estudo de cada átomo pode ser feito de forma direcionada (FERREIRA; NACIF, 2011).

Para que uma corrente elétrica seja induzida em uma bobina posicionada perpendicularmente ao plano transversal, é necessário reorientar o vetor magnetização como um todo. Para que isto ocorra, é aplicado um segundo campo magnético de curta duração (pulso de radiofrequência). Este campo  $B_1$  (pulso de radiofrequência) deve ser aplicado perpendicularmente ao campo  $B_0$  e deve estar em fase com a frequência de precessão (MAZZOLA, 2009).

O efeito no vetor magnetização é desviá-lo por um dado ângulo do alinhamento com  $B_0$ . O mais comumente utilizado é o desvio em ângulo de  $90^\circ$ , transferindo o vetor como um todo para o plano transversal. Também são utilizados pulsos de  $180^\circ$  denominados pulsos de inversão (MAZZOLA, 2009). E com isso o vetor sai da sua posição de magnetização longitudinal (ML) e se desloca para o estado de magnetização transversal (MT) (FUNARI; NOGUEIRA; SILVA; GUERRA, 2013) o que pode ser observado na figura 11.



**Figura 11:** A: Magnetização longitudinal; B: Magnetização Transversal.

**Fonte:** FUNARI, M. et al. Princípios Básicos de Diagnóstico por Imagem. 1. ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2013.p 203.

De acordo com as leis de indução de Faraday, colocando-se uma bobina receptora ou qualquer fio condutor perpendicular a um campo magnético em movimento (VME em precessão no plano transversal), induz-se uma tensão elétrica, quando uma magnetização coerente (em fase) passa pela bobina, que resultará no sinal da RM ou “Free Induction Decay” (FID) (FERREIRA; NACIF, 2011).

“Free” indica que sua ocorrência ocorre na ausência da radiofrequência.

“Induction” demonstra que a corrente elétrica foi produzida baseada na lei de indução de Faraday.

“Decay” demonstra que o sinal decai exponencialmente no processo de relaxação (CANZIAN; CASTELLANO, 2008).

Na Espectroscopia, a tensão elétrica induzida na bobina receptora é proporcional à diferença da população de spins em fase com o campo aplicado. O espectro de MRS é obtido por meio da Transformada de Fourier Discreta (CANZIAN; CASTELLANO, 2008).

A frequência de Fourier Discreta é uma fórmula matemática que converte um sinal no domínio do tempo (FID ou tempo de decaimento) para o domínio da frequência (espectro). É extremamente necessário fazer esta conversão já que conhecemos os valores das frequências, em ppm (partes por milhão) típicas dos metabólitos apenas na sua identificação no espectro.

Para que uma substância seja detectada pelo método de Espectroscopia de prótons sua concentração deve ser maior que 0,5- 1,0 mmol/L (milimoles por litro). Por este motivo os principais neurotransmissores e aminoácidos não são detectados, sendo então, utilizados os valores das concentrações de seus metabólitos.

São identificados pela Espectroscopia os seguintes metabólitos: N-acetilaspártato, colina, creatina total, mio-inositol, glutamato/glutamina, lactato e lipídios (CAZIAN; CASTELLANO, 2008)..

#### **4.3.4 A bioquímica cerebral pelo método de Espectroscopia e a DA:**

Deve-se saber que a concentração dos metabólitos varia de acordo com a localização no encéfalo e com a idade.

Os metabólitos identificados pelos métodos espectroscópicos que apresentam significância no estudo da DA são:

**N- acetilaspártato (NAA):** É o metabólito que apresenta maior pico na ERM com supressão de água. O NAA encontra-se principalmente em neurônios saudáveis, portanto corresponde a sua concentração viável no tecido encefálico (FERREIRA; NACIF, 2011) (LAFER; AMARAL, 2000) (CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996). A função deste metabólito é desconhecida, porém pode ser relacionada à regulação da síntese de proteínas neuronais, na produção de mielina e no metabolismo de neurotransmissores como o aspártato ou N-acetilaspártilglutamato (BIRKEN; OLDENDORF, 1989). Na curva espectral, sua posição está fixada em aproximadamente 2ppm. Na avaliação do indivíduo com Alzheimer, o NAA encontra-se substancialmente diminuído na porção cortical da substância cinzenta em comparação com indivíduos saudáveis (ALDATEINSSON et al., 2000).

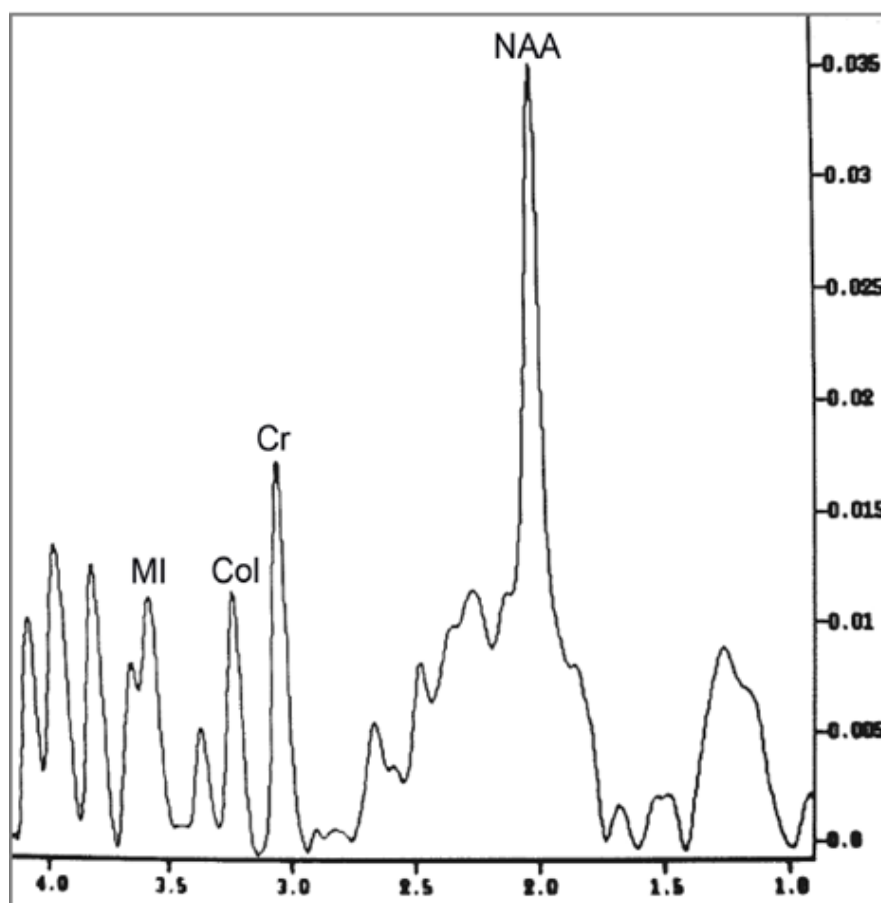
**Compostos associados a colina (Cho):** A colina é um intermediário crucial em vários processos neuroquímicos (LAFER; AMARAL, 2000). Na Espectroscopia, seu pico

corresponde aos níveis totais de colina móvel, o que inclui a colina livre, a acetilcolina, a glicerofosforilcolina (bioproduto da cisão da fosfatidilcolina) e a fosfocolina (precursor da fosfatidilcolina). A colina é um precursor limitante da síntese de acetilcolina e fosfatidilcolina presente nas membranas celulares (SOUZA, 2005). Portanto, a elevação destes níveis podem corresponder ao aumento da síntese de células ou membranas como observado em casos de tumores (LAFER; AMARAL, 2000). Encontra-se aproximadamente na posição de 3,2 ppm na curva. De acordo com Kantarci et al. e Engelhardt et al. os níveis de colina são comumente elevados devido a uma elevação no metabolismo de membrana nas células gliais, nas áreas de degeneração neuronal (ENGELHARDT et al., 2001).

**Mioinositol (MI):** Aproximadamente 70 % do pico do MI corresponde a MI livre e 30 % ao MI fosfato pois este participa do metabolismo de fosfolípides (SOUZA, 2005) (LAFER; AMARAL, 2000) . Relacionado ao volume celular por ser um precursor da bainha de mielina, o fosfatidilinositol também participa da cascata de fosforilações, no sistema de transdução do fosfatidilinositol trifosfato. Este metabólito pode ser relacionado às células gliais onde funciona como um importante osmólito. Sem contar que este componente atua tanto no cérebro como no fígado como um agente desintoxicante (ROSS, 1991) (FERREIRA; NACIF, 2001). Seu pico ocorre no nível de 3,56 ppm. O aumento da concentração do mioinositol é considerado um marcador para a DA quando correlacionado com os níveis de NAA. A elevação deste indica atividade glial que se encontra em maior quantidade quando correlacionada à concentração neuronal (ENGELHARDT et al., 2001).

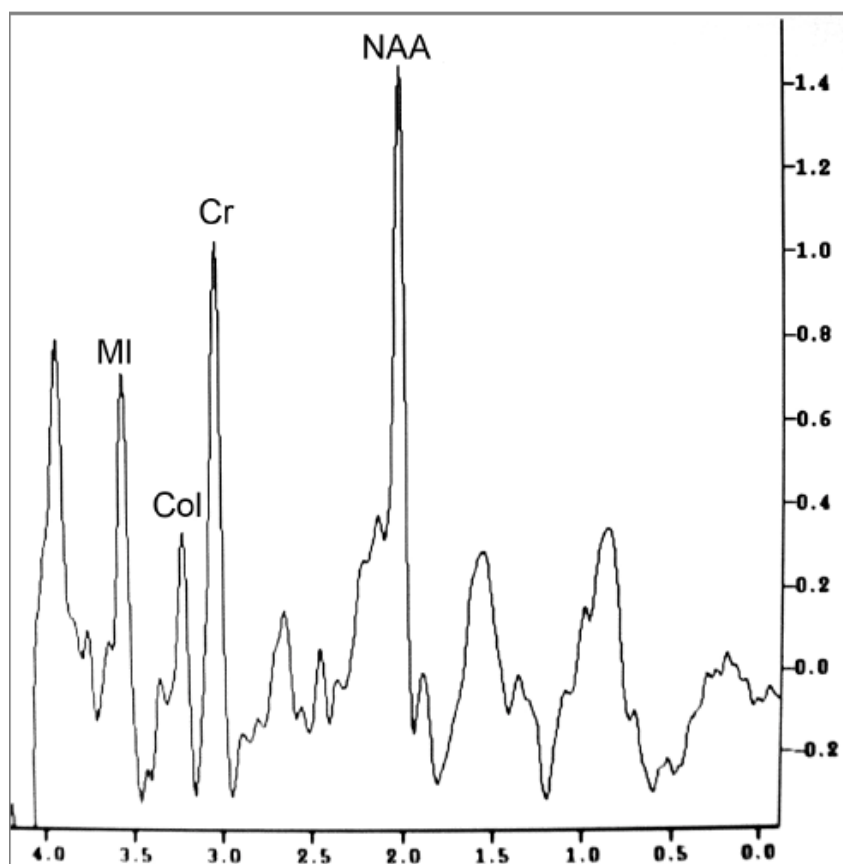
**Creatina Total (Cr):** A creatina participa da reação fosfocreatina – creatina a qual reflete o metabolismo energético das células cerebrais participando no sistema de reserva do fosfato para as reações ADP (adenosinadifosfato) – ATP (adenosinatrifosfato) (MILLER, 1991). É considerado o único metabólito estável, pois não sofre variação nas diversas doenças, sendo, portanto, utilizado como padrão de relação entre os outros marcadores (FERREIRA; NACIF, 2001). Situa-se na marca de 3,03 ppm na curva espectral. Por ser um metabólito estável, a creatina é considerada um marcador de comparação para correlacionar os níveis dos demais metabólitos e,

com isso, indicar se houve elevação ou diminuição destes (ENGELHARDT et al., 2001). Na figura 12 e 13 seguem gráficos representativos dos metabólitos reconhecidos através da Espectroscopia de um indivíduo saudável e de outro com DA, respectivamente. A distribuição dos metabólitos é observado no eixo x (dispersão química em partes por milhão –ppm), demonstrando os seguintes metabólitos: NAA (0,02 ppm), Cr (3,0 ppm), Col (3,2 ppm) e MI (3,56 ppm). A amplitude de cada pico metabólico é definida no eixo y (unidades arbitrárias de intensidade). Na figura 13 observa-se diminuição do nível do N-acetilasperteto (NAA) e elevação do nível de mioinositol (MI).



**Figura 12:** Curva metabólica da Espectroscopia de prótons de um indivíduo normal.

**Fonte:** SILVEIRA DE SOUZA, Andrea. Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e no comprometimento cognitivo. 2005. Tese (Doutorado em Ciências) – Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.



**Figura 13:** Curva metabólica da Espectroscopia de prótons de um indivíduo com doença de Alzheimer.

**Fonte:** SILVEIRA DE SOUZA, Andrea. Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e no comprometimento cognitivo. 2005. Tese (Doutorado em Ciências) – Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

A Espectroscopia apresenta importante função no conhecimento da predisposição do indivíduo que apresente Comprometimento Cognitivo Leve que irá converter para DA. A Espectroscopia por emissão de fósforo é bem menos utilizada do que a Espectroscopia por emissão de prótons, porém ela apresenta papel bastante importante na diferenciação destas doenças. Diversos estudos encontraram que pessoas com Comprometimento Cognitivo Leve que desenvolveram para Alzheimer apresentavam relação significativamente baixa do NAA/Cr. Demais estudos encontraram significativa elevação dos valores de NAA no giro do cíngulo posterior

porém com diminuição dos níveis de Cho que é, provavelmente, um mecanismo compensatório (KANTARCI et al., 2007) (Metastasio et al., 2006).

Segue na tabela que resume os principais metabólitos avaliados pela ERM, suas funções e principais causas de alteração.

Parâmetro	NAA	Cho	MI	Cr
Normal	Presente em neurônios saudáveis.	Presente nas membranas celulares.	Marcador de células Gliais.	Metabolismo energético das células cerebrais.
Alterado	Diminuído devido a morte neuronal.	Aumento da síntese celular como em caso de tumores.	Indica maior atividade glial quando relacionada com atividade neuronal.	Metabolismo estável. Padrão de relação entre os outros.

**Tabela 2:** Metabólitos avaliados pela Espectroscopia por Ressonância Magnética.

**Fonte:** Autoria própria.

#### 4.4 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS:

Uma importante característica da Medicina Nuclear é a capacidade que ela tem de detectar alterações funcionais, metabólicas e bioquímicas antes da manifestação das alterações anatômicas (CAMARGO, 2005). A tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) é uma técnica de Medicina Nuclear que é capaz de fornecer informações a respeito do metabolismo, pois analisa de forma não invasiva o consumo de moléculas de diversos substratos orgânicos, como a fluordeoxiglicose marcada com flúor

radioativo (FDG-<sup>18</sup>F), substância análoga à glicose (FUNARI; NOGUEIRA; SILVA; GUERRA, 2013).

#### **4.4.1 Histórico da PET- CT:**

A história da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) se confunde tanto com a história da medicina nuclear, quanto da Tomografia Computadorizada pois a PET/CT baseia-se no princípio físico dessas duas tecnologias.

Em 1895 , o Doutor Wilhelm Conrad Roentgen, descobriu os raios x através de experiências com as ampolas de Hittorg e Crookes. Em 1895 Roentgen obteve a primeira radiografia da História, de uma das mãos de sua esposa(SANTOS; NACIF, 2009).

A história da Medicina Nuclear se inicia com as descobertas da radioatividade natural em 1896 por Henri Becquerel, e de alguns elementos radioativos por Marie e Pierre Curie, em 1898. Entretanto, foi através do “princípio traçador”, proposto em 1913 por George de Hevesy, que, de fato, forneceu-se fundamento biológico para esta especialidade por meio de experiências realizadas com o <sup>210</sup>Pb, mostrando sua absorção e movimento em plantas (MORAES, 2007).

Herrmann L. Blumgart e Soma Weiss, em 1927, realizaram a primeira medida da velocidade sanguínea mediante a injeção de uma solução de radônio em um braço e a subsequente verificação de sua chegada no outro braço com o auxílio da câmara de Wilson (MORAES, 2007).

Em 1932, foi inventado e construído o primeiro ciclotron que auxiliou na produção de radionuclídeos artificiais. Porém, a quantidade necessária de radionuclídeos produzidos para utilização na medicina só foi possível com o advento dos reatores, desenvolvidos no período da Segunda Guerra Mundial (EXAMES, 2010).

No início dos anos 70, Louis Sokoloff e Martin Reivich mostraram que a desóxiglicose marcada com carbono-14 era capaz de mapear o metabolismo cerebral. Em 1973, notou-se que, a partir da administração do Flúor-18, com sua meia vida de 11 minutos e 511 keV, era possível obter imagens em humanos e com isso, em 1975 foi desenvolvida a desóxiglicose marcada com flúor-18 (FDG) e foram feitos os primeiros testes em humanos (EXAMES, 2010).

Ainda nos anos 70, diversos avanços no ramo da computação, principalmente no que se refere aos métodos de reconstrução, permitiram a realização do SPECT (single photon emission computed tomography) e da PET (positron emission tomography) (MORAES, 2007).

Nos anos 80, houve grande melhora do desempenho da PET de corpo inteiro que, no início dos anos 90 passou a ser reconhecida como modalidade diagnóstica.

A mais nova evolução da medicina nuclear foi a combinação da PET com Tomografia Computadorizada (TC). Seu exame combina imagens anatômicas e metabólicas com rapidez e precisão para investigação e tratamento das mais variadas patologias (MORAES, 2007) (EXAMES, 2010).

#### 4.4.2 Componentes da PET-CT:

Para realizar o exame de PET não são necessários diversos equipamentos, já que o radiofármaco é administrado diretamente na corrente sanguínea do paciente. Seu principal componente é a Gama câmara ou câmara de cintilação instalada no interior do gantry deste sistema (Camargo, 2004) (MORAES, 2007) (THRALL, ZIESSMAN; 2003) .

A gama câmara é constituída por um cristal de Iodeto de Sódio ativado com Tálcio, fotomultiplicadores (PMTs), analisadores da altura de pulso, circuitos lógicos para análise da posição e console ou computador de controle (FARIA, 2010). Na figura14 segue a imagem de uma PET/CT.



**Figura 14:** Equipamento de PET/CT marca GE.

**Fonte :** CT-PET Quickstart Installation Guide. General Electric Company. 2008.

Atualmente houve um avanço ainda maior nesse sistema. Com o advento do PET/CT, foi possível unir as informações metabólicas advindas do PET com a anatomia da Tomografia Computadorizada. Para isso, foi criado um equipamento constituído por um PET acoplado a uma CT (Camargo,2004).

Essa Tomografia Computadorizada é composta pelo Gantry, a mesa, central de processamento de dados (CPU), console, monitor e o gerador (SANTOS; NACIF, 2009).

O Gantry é a maior das partes de um tomógrafo. Em seu interior encontra-se o tubo de raio x, o arranjo de detectores, o gerador de alta voltagem, a mesa de suporte para o paciente e o suporte mecânico para cada um desses (BUSHONG, 2010).

O CPU tem por função controlar o tráfego de multitarefas que direciona um sistema de computadores (SANTOS; NACIF, 2009).

O console de operação contém os controles dos fatores técnicos adequados, dos movimentos do gantry, da mesa do paciente e dos comandos computacionais que permitem a reconstrução e a transferência de imagem (BUSHONG, 2010).

O monitor consiste no dispositivo para exposição das imagens adquiridas para serem feitas a análise e manipulação destas (SANTOS; NACIF, 2009).

Todos estes equipamentos serão melhor explicados no decorrer do próximo tópico.

#### 4.4.3 Física da PET-CT:

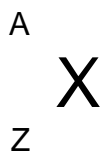
Como já foi mencionado anteriormente, o átomo é formado por um núcleo, que contém em seu interior prótons e nêutrons com carga positiva e neutra respectivamente, circundado por elétrons orbitais distribuídos em, no máximo, 7 camadas. Abaixo segue a tabela 2 com a representação da carga e massa relativa das partículas do átomo:

Massa e carga relativa do próton, nêutron e elétron.		
Partícula	Massa Relativa	Carga Relativa
Próton (P+)	1	+1
Nêutron (n0)	1	0
Elétron (e-)	1/1840	1

**Tabela 3:** Massa e carga relativa do próton, nêutron e elétron.

**Fonte:** MORAES, A. F. Manual de Medicina Nuclear. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 7

O número atômico (Z) é representado pelo número de prótons que, quando somado ao número de nêutrons, pode ser considerado a massa (A) do elemento químico. Para simplificar foi criada uma forma representativa para os átomos, explicada a seguir:



onde X é o símbolo do elemento, Z é o número atômico (prótons), e A é a massa (soma dos prótons e nêutrons).

Um nuclídeo é um átomo que apresenta um dado número de nêutrons e prótons. Um radionuclídeo é um nuclídeo instável ou um núcleo que sofre um decaimento

radioativo. Existem diversos termos que auxiliam a definir a relação entre os diversos núclídeos. O termo isótopo é utilizado para remeter a átomos de igual número de prótons ( $Z$ ), ou seja, o mesmo elemento, porém com diferença no número de nêutrons. Os isóbaros apresentam mesmo número de massa ( $A$ ) com o mesmo número de nêutrons ( $N$ ), porém número atômico ( $Z$ ) diferente; isótonos apresentam mesmo  $N$ , porém  $Z$  e  $A$  diferentes e, por último, o isômero que indica estado de energia diferente em núclídeos com o mesmo  $A$ ,  $Z$  e  $N$ .

A PET utiliza como princípio a emissão de substâncias radioativas, que geram uma radiação ionizante que apresenta energia suficiente para remover um elétron (SANTOS; NACIF,2009). Seus efeitos trazem bastante preocupação e podem ser divididos em determinísticos e estocásticos. Os efeitos determinísticos consistem numa destruição acelerada das células do organismo que podem lesar tecidos e órgãos impedindo que estes exerçam sua função corretamente. Já os efeitos estocásticos podem gerar efeitos somáticos e hereditários. O dano no DNA de uma célula pode gerar uma célula transformada que preserva a capacidade de reprodução o que determina certa probabilidade de esta célula adquirir características de malignidade. Qualquer dose de radiação, mesmo que muito pequena pode resultar em um efeito estocástico (SEARES; FERREIRA, 2003).

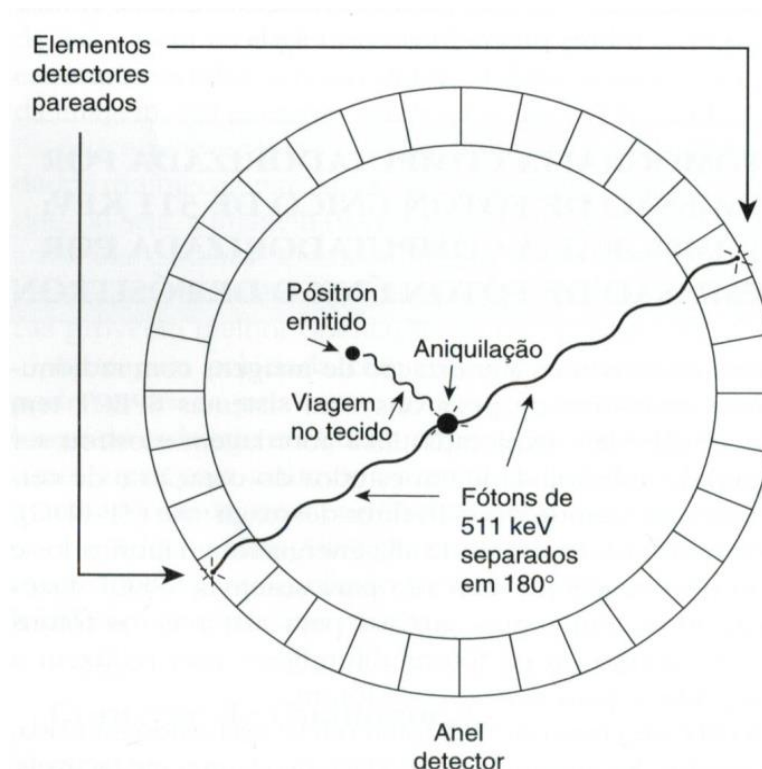
As principais radiações existentes são a alfa, beta e gama. Na tabela 3, apresenta-se um resumo das principais características destas radiações.

<b>Radiação</b>	<b>Alfa</b>	<b>Beta</b>	<b>Gama</b>
<b>Poder de ionização</b>	Alto. A partícula alfa captura 2 elétrons do meio se transformando em átomo de hélio.	Médio. Por possuírem carga elétrica menor, possuem menos poder de ionização.	Pequeno. Não possuem carga.
<b>Danos ao ser humano</b>	Pequenos. São detidos pela camada de células mortas da pele podendo, no máximo, causar queimaduras.	Médio. Podem penetrar até 2 cm e ionizar moléculas gerando radicais livres.	Alto. Podem atravessar completamente o corpo humano causando danos irreparáveis como alteração na estrutura do DNA.
<b>Velocidade</b>	5% da velocidade da luz.	95% da velocidade da luz.	Igual à velocidade da luz, 300.000km/s.
<b>Poder de penetração</b>	Pequeno. Uma folha de papel pode deter.	Médio. É 50 a 100 vezes mais penetrante que a alfa. É detida por uma chapa de chumbo de 2mm.	Alto. Os raios gama são mais penetrantes que o raio X. São detidos por uma chapa de chumbo de 5cm.

**Tabela 4:** Diferenças entre os tipos de radiação.

**Fonte:** MORAES, A. F. Manual de Medicina Nuclear. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 9

A tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) é um mapa de distribuição de um radiofármaco emissor de pósitrons em uma determinada parte do corpo (ROBILOTTA, 2006). O pósitron também é um tipo de radiação. É uma partícula bastante similar ao elétron, porém com carga elétrica positiva, oriunda do decaimento radioativo. Estes pósitrons, quando emitidos na matéria, perdem a maior parte de sua energia cinética ao interagir com o elétron por um processo denominado aniquilação. Toda a massa de aniquilação elétron-pósitron é convertida em dois fótons gama de 511 keV (mil elétrons volt), emitidos em uma mesma direção, porém em sentidos opostos (180°) (CARVALHO, 2012) (MEDEIROS, 2009). Por esse motivo, o PET necessita de 2 detectores para captar esses pares de fótons produzidos durante o processo de aniquilação, como pode ser observado na figura 15.



**Figura 15:** Anel detector para PET.

**Fonte:** THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. Medicina Nuclear. 2. ed. Rio de Janeiro: Mosby, 2003. p. 3-51.

A emissão emitida pelo doente após passar por processo de colimação (seleção dos fótons que apresentem apenas direção de propagação perpendicular ao cristal) será detectada pelo cristal de cintilação. Um class de materiais denominados cintiladores emitem luz visível quando ocorre a decomposição da energia através do efeito Fotoelétrico ou de Compton, após interação com radiação ionizante. Esse cristal apresenta algumas impurezas ou átomos ativadores em sua composição. Os elétrons irão migrar para estas regiões “impuras” onde perderão energia e emitirão fótons de luz (FARIA, 2010).

Os tubos fotomultiplicadores são dispositivos que convertem luz em sinal elétrico com magnitude mensurável. Ao ocorrer a cintilação, diversos PMTs serão excitados (FARIA, 2010). Os analisadores da altura de pulso e circuitos lógicos para análise da posição irão interpretar e analisar estes fótons produzidos, gerando as informações de

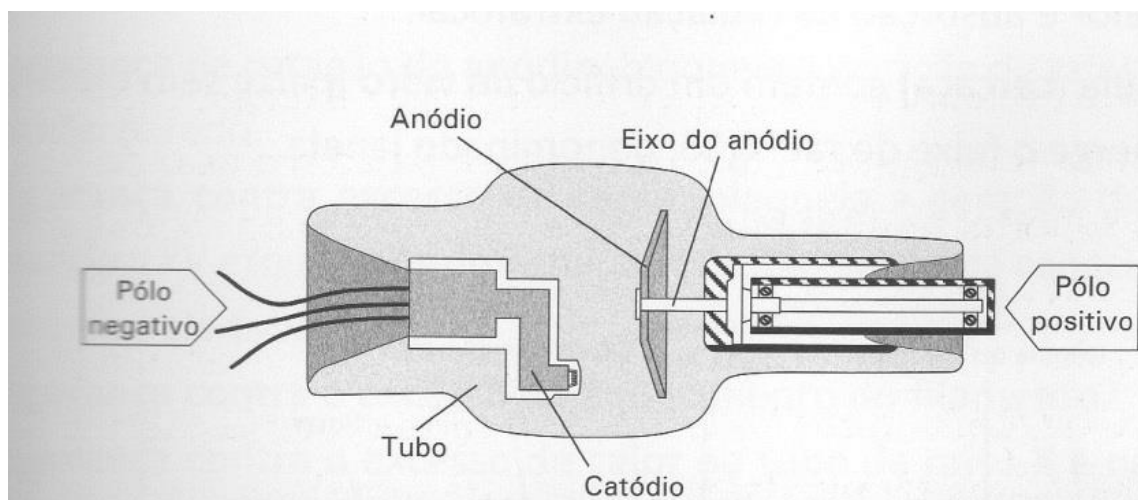
intensidade e posicionamento destes por estudo de algoritmos (THRALL, ZIESSMAN; 2003).

O console corresponde ao local do qual o operador irá controlar os fatores técnicos, a posição da mesa do paciente e a utilização de comando entre outras funções atribuídas a ele (THRALL, ZIESSMAN; 2003).

As PETs atuais apresentam o sistema de Tomografia Computadorizada helicoidal acoplada para auxiliar no diagnóstico anatômico da região.

Na Tomografia Computadorizada, o paciente é submetido à exposição de raios x compostos sob diversos ângulos e, assim, são obtidas imagens de cortes reconstruídos a partir de um sistema de computação (SANTOS; NACIF, 2009).

No interior do Gantry do tomógrafo está contida a ampola de raios X. Por sua vez esta ampola consiste em um tubo de vácuo que contém em seu interior o cátodo (polo negativo) e o ânodo (polo positivo) (MEDEIROS, 2009) envolto em vidro para manter o vácuo no seu interior. O vácuo no interior do tubo garante maior eficiência na produção dos raios x e uma vida mais longa ao tubo (BUSHONG,2010). A ampola pode ser vista a seguir na figura 16:



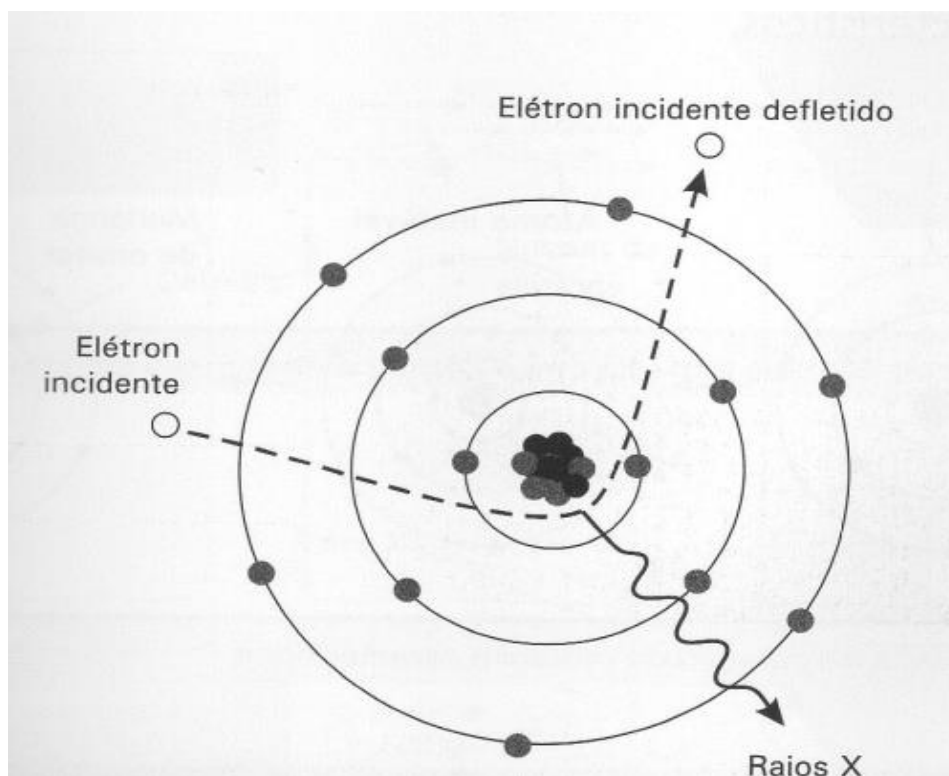
**Figura 16:** Esquema de um tubo de raio x com ânodo giratório.

**Fonte:** SANTOS, E. S. D.; NACIF, M. S. Manual de técnicas em Tomografia Computadorizada. Rio de Janeiro: Rubio, 2009. p. 33.

O cátodo é formado por dois filamentos de tungstênio de onde serão liberados os elétrons através da energia térmica fornecida a ele. O cátodo é aquecido até aproximadamente 2000°C. Uma nuvem eletrônica se acumula em torno do filamento. Com a aplicação de uma corrente de alta tensão, no tubo de raios x, os elétrons serão então repelidos do cátodo e atraídos pelo ânodo (SANTOS; NACIF, 2009). O ânodo, por sua vez, é formado por uma placa de tungstênio com um suporte rotatório. Essa placa irá rotar com o auxílio de um rotor que garantirá que os elétrons se choquem com toda a superfície da placa de tungstênio, garantindo uma melhor dissipação do calor gerado (BUSHONG,2010).

A energia do elétron desacelerado é convertida em calor e raio x. A interação entre o elétron incidente e o ânodo determinará o tipo de radiação formada (SANTOS; NACIF, 2009).

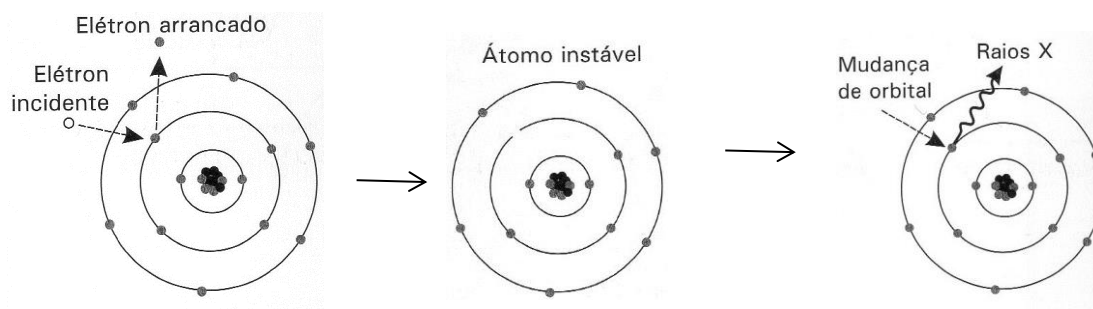
Na radiação de freamento ou *Bremstrahlung*, o elétron passa próximo do núcleo do átomo do alvo e, como o núcleo do átomo apresenta carga positiva e o elétron carga negativa, ele é desacelerado, muda o seu curso e a energia cinética perdida é convertida em raios x. Na figura 17 segue um esquema da forma de geração desta radiação.



**Figura 17:** Esquema da geração de radiação de freamento.

**Fonte:** SANTOS, E. S. D.; NACIF, M. S. Manual de técnicas em Tomografia Computadorizada. Rio de Janeiro: Rubio, 2009. p. 37.

Já a radiação característica acontece quando o elétron incidente interage com um elétron das camadas mais internas do átomo do ânodo (BUSHONG,2010). Esta radiação ocorre quando a energia desse elétron é suficiente para ionizar os átomos do alvo, removendo completamente o elétron das camadas mais internas desse átomo. Isso gera uma condição instável ao átomo que é corrigida pela passagem de um elétron de uma órbita mais externa para a camada de onde o elétron foi removido, o que resultará em redução da energia potencial do elétron sendo o excedente emitido em forma de raio x (SANTOS; NACIF, 2009). Na figura 18 segue um esquema da forma de geração desta radiação.



**Figura 18:** Esquema da geração de radiação característica.

**Fonte:** SANTOS, E. S. D.; NACIF, M. S. Manual de técnicas em Tomografia Computadorizada. Rio de Janeiro: Rubio, 2009. p. 38.

As projeções adquiridas pelos detectores durante o exame de tomografia são armazenadas na memória do computador que irá compreender e realizar a reconstrução das imagens geradas durante o exame, podendo, inclusive, realizar a reconstrução multiplanar das imagens geradas (BUSHONG,2010).

#### 4.4.4 PET-CT e o Alzheimer:

Os principais radioisótopos utilizados para marcar as sondas de PET no diagnóstico de Alzheimer são o Carbono- 11 ( $^{11}\text{C}$ ) e Flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) que diferem quanto a sua meia-vida e energia (BENADIBA et al.,2012).

O flúor-18 apresenta energia de 0,635 keV e meia-vida de 110 minutos. Este radiofármaco é marcado com um análogo da glicose, fluordesoxiglicose (FDG) (MORAES;2007) (SANTOS; NACIF, 2009).

Após anos de estudo a respeito da doença de Alzheimer, foi possível chegar à conclusão de que a primeira ocorrência no paciente com Alzheimer é o decréscimo no metabolismo da glicose. Por ser um análogo da glicose, o FDG consegue mensurar seu metabolismo no tecido cerebral. A extensão e a distribuição regional deste hipometabolismo variam de acordo com o indivíduo e, com o tempo, fica notável a assimetria entre os hemisférios (MOSCON et al., 2010).

A deficiência no metabolismo da glicose tem intensa relação com as deficiências causadas no indivíduo com Alzheimer e pode ser detectada pelo exame de PET com grande antecedência, permitindo um diagnóstico precoce e tratamento adequado deste

doente. Com isso, por meio da PET com a utilização do FDG, é possível medir os efeitos funcionais da atividade neuronal em nível tecidual (MOSCON et al., 2010).

Um outro grupo de marcadores bastante importantes são os traçadores A $\beta$  amiloides. Esse ligante fornece a primeira visualização direta em vivo da deposição amiloide no cérebro das pessoas com DA. O principal componente utilizado é o <sup>11</sup>C-PIB (Pittsburgh Compound-B) o qual apresenta forte afinidade com as placas amiloides (Román; Pascual, 2012).

O Carbono-11 utilizado apresenta meia-vida de 20 minutos. Este normalmente é responsável por marcar não somente o PIB como outros diversos fármacos, com a característica de ser um traçador – amiloide (CAI; INNIS; PIKE, 2007).

As perspectivas para a caracterização da presença das placas amilóides são bastante importantes na detecção precoce desta doença para, então, permitir medidas preventivas e retardantes da DA (CAI; INNIS; PIKE, 2007).

A tecnologia da PET auxilia bastante na diferenciação de indivíduo com comprometimento cognitivo leve daqueles que irão desenvolver o Alzheimer (COIMBRA; DONALD; HOSTETLER, 2006). Diversos estudos comprovaram que o FDG-PET é capaz de prever aqueles pacientes que desenvolverão o Alzheimer pois pacientes com essa tendência apresentam intensa redução do metabolismo da glicose na região límbica enquanto indivíduos que não desenvolveram a doença apresentaram um hipometabolismo menos acentuado nesta região (ZHANG et al., 2012). Além disso, traçadores amiloides como o Pittsburgh Compound-B (PiB) apresenta retenção diferenciada em indivíduos com Alzheimer. O indivíduo com comprometimento cognitivo leve demonstrou retenção intermediária em comparação com os indivíduos com DA e os indivíduos sem demência. Pacientes com comprometimento cognitivo leve que apresentaram conversão para DA também apresentaram uma retenção maior quando comparados com os indivíduos controle e aqueles que não desenvolveram a DA (ZHANG et al., 2012).

## 5 DISCUSSÃO:

A doença de Alzheimer só pode ser efetivamente diagnosticada após exame neuropatológico post-mortem, são utilizados métodos funcionais para auxílio do seu diagnóstico como a Espectroscopia e a tomografia por Emissão de Pósitrons (BENADIBA et al., 2012). Esses métodos são não invasivos e permitem um diagnóstico precoce da doença (ZHANG et al., 2012).

De acordo com Coimbra; Donald; Hostetler, (2006) a sensibilidade da Espectroscopia por ressonância é relativamente pobre, pois limita a observação a metabólitos móveis com concentrações acima de 1 ppm e detecta apenas em voxels de volume maior que 1 cm<sup>3</sup>. Apesar da necessidade de alguns ajustes de acordo com Roman e Pascual (2012), a ERM apresenta sensibilidade de 83% e especificidade de 98% em pacientes com DA confirmada através de diagnóstico clínico. Sua especificidade elevada pode ser relacionada à avaliação do metabólito N acetil aspartato que é produzido pela mitocôndria neuronal que pode ser somente observada em células neuronais (ZHANG et al., 2012).

Ainda de acordo com Roman e Pascual (2012), a diferenciação de pacientes com Doença de Alzheimer confirmada de indivíduos saudáveis pelo declínio do metabolismo tempoparietal na PET, apresenta 63% de sensibilidade e 82% de especificidade. Quando comparado ao diagnóstico clínico, a sensibilidade se mantém, já a especificidade do diagnóstico clínico é maior, sendo essa de 100%. Entretanto Buchpiguel (2001) encontrou em seu estudo do hipometabolismo na região parieto-temporal bilateral pela PET, uma sensibilidade de 93%, especificidade de 63% e acurácia de 82,8%. Em consonância com o estudo bibliográfico de Coimbra; Donald; Hostetler, (2006) localizou que a acurácia do diagnóstico precoce da DA em pacientes sem demência varia de 75 a 100%.

A ERM é considerada um diagnóstico efetivo para diferenciar o comprometimento cognitivo leve da DA. Metastasio et al. (2006) encontrou que indivíduos que apresentavam comprometimento cognitivo leve que converteram para DA tinham níveis significativamente baixos de NAA/Cr em relação com indivíduos controle

e aqueles que não desenvolveram a DA no hemisfério esquerdo cerebral . Em estudo longitudinal, foi encontrado decréscimo nos valores de NAA/Cr no giro do cíngulo nos indivíduos com Alzheimer e os com comprometimento cognitivo leve, enquanto os níveis de Cho/Cr caíram para indivíduos que converteram para DA em comparação com os que não converteram para DA e os indivíduos controle (KANTARCI et al., 2007).

O FDG é considerado útil na diferenciação dos pacientes com comprometimento cognitivo leve que irão desenvolver a DA. Assim como os traçadores amiloides, o FDG é capaz de diferenciar casos de Alzheimer precoce de comprometimento cognitivo leve (COIMBRA; DONALD; HOSTETLER, 2006). Estudos com 18-FDG-PET mostraram redução intensa do metabolismo na região límbica dos pacientes com comprometimento cognitivo leve, o que permitiu o reconhecimento dos indivíduos normais que desenvolveriam comprometimento cognitivo leve e DA (ZHANG et al., 2012). O traçador amilóide mais popular é o Pittsburgh Compound-B (PiB). Forsberg et al observou que a retenção do PIB foi diferente nas três derivações de pacientes em que o indivíduo com comprometimento cognitivo leve demonstrou retenção intermediária entre os indivíduos com DA e os indivíduos sem demência. Pacientes com comprometimento cognitivo leve que apresentaram conversão para DA também apresentaram uma retenção maior quando comparados com os indivíduos controle e aqueles que não desenvolveram a DA (ZHANG et al., 2012).

As placas A $\beta$  amilóides são consideradas as primeiras evidências da DA. A teoria da cascata amilóide defende que a agregação e o depósito dos peptídeos A $\beta$  como placas amilóides são os responsáveis pela sintomatologia da DA (CAI; INNIS; PIKE, 2007). Por esse motivo os radionuclídeos traçadores amilóides são considerados responsáveis por um diagnóstico mais precoce por localizá-las. Uma perspectiva de acesso a essas placas A $\beta$  amilóides in vivo, em estágio precoce da doença antes mesmo da deflagração da sintomatologia, está apenas sendo iniciada baseada na aplicação da PET (CAI; INNIS; PIKE, 2007).

Além disso, o prognóstico da doença vem sendo discutido pela utilização da PET. Por exemplo, avalia-se a possibilidade de relacionar um maior grau de déficit metabólico com um declínio cognitivo mais rápido e severo (BUCHPIGUEL, 2001).

Apesar da vantagem evidente por permitir a caracterização da presença das placas amiloides, a técnica de PET apresenta alto custo o que não ocorre com a Espectroscopia. A Espectroscopia não deixa a desejar, preenche todos os critérios necessários, pois permite o acesso aos mais diversos aspectos metabólicos, é amplamente difundida e disponível, não é invasiva e comparada com a PET é uma técnica que não apresenta alto custo (MUELLER; SCHUFF; WEINER, 2007).

A combinação de diversas modalidades de imagem não auxilia apenas na compreensão do processo da doença, mas também ajuda a buscar novos tratamentos e avaliar qual apresenta uma resposta mais adequada (MUELLER; SCHUFF; WEINER, 2007).

## **6 CONCLUSÃO:**

A Espectroscopia por Ressonância Magnética demonstrou valor significativo na diferenciação do comprometimento cognitivo leve da DA e no reconhecimento de indivíduos que tendem a desenvolvê-la. Já a PET, tanto a FDG-PET quanto a PET por traçadores amiloides, auxilia na diferenciação de pacientes com comprometimento cognitivo leve e DA e também no reconhecimento de indivíduos que desenvolveram o comprometimento e os que desenvolverão Alzheimer. Ambos os exames demonstraram auxiliar de forma bastante significativa na diferenciação das doenças.

Além disso, a PET CT auxilia num diagnóstico mais precoce estabelecendo um prognóstico para estes indivíduos.

A Espectroscopia por Ressonância Magnética possibilita a avaliação dos metabólitos cerebrais que é de ampla ajuda e preenche todos os critérios necessários para o auxílio diagnóstico da DA. Também apresenta custo bastante reduzido quando em comparação à PET CT.

Ambas as técnicas demonstraram ter grande importância no diagnóstico da DA. O diagnóstico perfeito seria aquele que se baseasse nas duas técnicas, porém este ainda é um quadro bastante imprevisível na prática da saúde pública brasileira.

## 7 REFERÊNCIAS:

- 10 Early Signs and Symptoms of Alzheimer's.** Alzheimer's Association, 2009.  
Disponível em: <[http://www.alz.org/alzheimers\\_disease\\_10\\_signs\\_of\\_alzheimers.asp](http://www.alz.org/alzheimers_disease_10_signs_of_alzheimers.asp)>.  
Acesso em: 17 Junho 2013 as 22:37.
- ADALSTEINSSON, E. et al. **Longitudinal decline of the neuronal.** The Lancet, Montpellier, 2000.
- AIRES, M. M. **Fisiologia.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 213-224.
- AZEVEDO, D. et al. **Espectroscopia de prótons na Doença de Alzheimer.** Arq Neuropsiquiatr, São Paulo, 2005.
- BATHISTA, A. L. B. S. BATHISTA, A.L. B. S. **Princípios Básicos de Ressonância Magnética Nuclear do Estado Sólido.** Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo, São Carlos, 2005.
- BATSCH, N. L.; MITTELMAN, M. S. **World Alzheimer Report 2012: Overcoming the stigma of dementia.** Alzheimer's Disease International, London, 2012.
- BENADIBA, M. et al. **Novos alvos moleculares para tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) em doenças neurodegenerativas.** Elsevier, São Paulo, 2012.
- BIRKEN, D. L.; OLDENDORF, W. H. **N-Acetyl-L-Aspartic acid: A literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain.** Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Los Angeles, p. 23-31, Julho 1989.
- BROWN, M. A.; SEMELKA, R. **MRI Basic Principles and Applications.** Estados Unidos da América: Wiley-Blackwell, 2003. p. 1-81.
- BUCHPIGUEL, C. A. **PET e SPECT cerebrais na avaliação dos estados demenciais.** Rev Bras Psiquiatr, São Paulo, 2001.
- BUSHONG, S. C. **Ciência radiológica para tecnólogos.** 9. ed. Rio de Janeiro: Mosby, 2010. p. 2-372.
- CAI, L.; INNIS, R. B.; PIKE, V. W. **Radioligand Development for PET Imaging of  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) -Current Status.** Bentham Science Publishers Ltd., USA, 2007.
- CAMARGO, E. E. **O PET/CT na realidade brasileira de diagnóstico por imagem.** Rev. Imagem, São Paulo, 2004.

CAMARGO, E. E. **Experiência inicial com PET/CT**. Radiologia Brasileira, São Paulo, 2005.

CANZIAN, C.; CASTELLANO, G. **Quantificação de Sinais Espectroscópicos de Ressonância Magnética do Cérebro Humano in vivo Utilizando o Método AMARES**. Instituto de Física Gleb Wataghin (IFGW)– UNICAMP, Campinas, 2008.

CARVALHO, L. G. D. **Desenvolvimento do Radiofármaco 18F-Acetato para detecção de Tumores primários através de PET/CT**. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - Mestrado em Tecnologia Nuclear, São Paulo, 2012.

CASTILLO, M.; KWOCK, L.; MUKHERJI, S. **Clinical applications of proton MR spectroscopy**. AJNR, Carolina do Norte, p. 1-15, Janeiro 1996.

CONSTANZO, L. **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 3, p. 65-.

DANGELO, J.; FATTINI, C. **Anatomia Humana: Sistêmica e Segmentar**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 5, p. 55-.

Dementia: **A public health priority**. World Health Organization. London. 2012.

DRACHMAN, D. et al. **Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease**: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 1984.

ENGELHARDT, E. et al. **Doença de Alzheimer e Espectroscopia por Ressonância Magnética do Hipocampo**. Arq Neuropsiquiatr, Rio de Janeiro, 2001.

ENGELHARDT, E. et al. **Alzheimer's disease and proton magnetic resonance spectroscopy of limbic regions**: a suggestion of a clinical-spectroscopic staging. Neuro-Psiquiatria, São Paulo, v. 63, Junho 2005. ISSN 2a.

EPIDEMIOLOGIA. **Alzheimermed Informação e Solidariedade**, 2010. Disponível em: <<http://www.alzheimermed.com.br/conceitos/epidemiologia>>. Acesso em: 26 junho 2013 às 10:26.

ESPERANÇA, J. P. **Anatomia Humana da Relação**. 4. ed. Lisboa: Lidel, v. 2, 2009. p. 328-405.

EXAMES. **Departamento de Diagnóstico por Imagem** - Escola Paulista de Medicina da UNIFESP, 2010. Disponível em: <<http://ddi.unifesp.br/medicos-e-profissionais-da-saude/235/exames/>>. Acesso em: 5 outubro 2013 às 17:22.

FARIA, D. A. B. **Segmentação, Reconstrução e Quantificação 3D de Estruturas—Aplicação em Imagem Funcional** e. Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto - Mestrado em Engenharia Biomédica, Porto, 2010.

FERREIRA, F.; NACIF, M. **Manual de Técnicas em Ressonância Magnética**. 1. ed. [S.l.]: Rubio, 2011. p. 7-208.

FICHMAN, H. C.; OLIVEIRA, R. M.; FERNANDES, C. S. **Neuropsychological and neurobiological markers of the preclinical stage of Alzheimer's disease**. Psychology & Neuroscience, Rio de Janeiro, 2011.

FORSBERG, A. et al. **PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment**. Neurobiol Aging, Stockholm, 2008.

FUNARI, M. et al. **Princípios Básicos de Diagnóstico por Imagem**. 1. ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2013. p. 1-214.

GAUGLER, J. et al. **2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures**. ALZHEIMER'S ASSOCIATION. USA, p. 71. 2013. (Issue 2).

GAUGLER, J. G. et al. **Alzheimer & Dementia**. 2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures, Chicago, 2013.

GREENSTEIN, B.; GREENSTEIN, A. **Color Atlas of Neuroscience: Neuroanatomy and Neurophysiology**. New York: Thieme, 2000. p. 24-34.

GUYTON, A.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

KANTARCI, K. et al. **Longitudinal 1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease**. Neurobiol Aging, Rochester, 2007.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **PATOLOGIA**. In: **Bases Patológicas das Doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2005. Cap. 28, p. 1452-1455.

LAFER, B.; AMARAL, J. LAFER, Beny; AMARAL, José. **Espectroscopia de próton por Ressonância Magnética: aplicação em psiquiatria**. Revista de Psiquiatria Clínica, São Paulo, 2000.

LAUTERBACH, E. C. et al. **Executive Control Function: A Review of Its Promise and Challenges for Clinical Research**. A Report From the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, p. 377-405, 2002.

- LENKISNKI, R.; SCHANALL, M. **MR Spectroscopy and the biochemical basis of neurological disease**. Atlas SW, Philadelphia, 1996.
- LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociência**. 2. ed. [S.I.]: Atheneu, 2010.
- LUZARDO, A. R.; GORINI, M. I.; SILVA, A. P. **Características de idosos com doença de Alzheimer e seus cuidadores: uma série de casos em um serviço de neurogeriatria**. Revista Texto & Contexto Enferm, 2006.
- MACHADO, A. Neuroanatomia Funcional. 2 ed. Atheneu. 2. ed. [S.I.]: Atheneu, 2002. p. 1-61.
- MAZZOLA, A. A. **Ressonância Magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional**. Revista Brasileira de Física Médica, Porto Alegre, 2009.
- MEDEIROS, J. **Qualidade de imagem versus dose em Tomografia Computadorizada**. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra-Engenharia Biomédica, Coimbra, 2009.
- METASTASIO, A. et al. **Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy**. Neurobiol Aging, Perugia, 2006.
- MILLER, B. L. **A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl-aspartate, creatine and choline**. NMR Biomed, Torrance, p. 47-52, Abril 1991.
- MORAES, A. F. **Manual de Medicina Nuclear**. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 5-24.
- MOSCON, L. et al. **Pre-Clinical Detection of Alzheimer's Disease Using FDG-PET, with or without Amyloid Imaging**. J Alzheimers Dis, New York, 2010.
- MUELLER, S. G.; SCHUFF, N.; WEINER, M. W. **Evaluation of treatment effects in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases by MRI and MRS**. NMR Biomed, 2007.
- NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; MANSUR, L. L. **Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação**, São Paulo, v. 55, n. 1, 1997.
- PASSE, T. et al. **Nuclear magnetic resonance spectroscopy: a review of neuropsychiatric applications**. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, North Carolina, 1995.
- PURCELL, E. M.; TORREY, H. C.; POUND, R. V. **Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid**. Physical Review Online Archive, Cambridge, 1946.

ROBILOTTA, C. C. **A tomografia por Emissão de Pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira.** Public Health, São Paulo, 2006.

ROMÁN, G.; PACUAL, B. **Contribution of Neuroimaging to the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia.** Elsevier, Houston, 2012.

ROSS, B. **Biochemical considerations in and glutamine, myo-inositol and related metabolites.** NMR Biomed, Pasadena, p. 59-63, Abril 1991.

ROSS, B. et al. ROSS, Brian; et al. **In Vivo MR Spectroscopy of human dementia.** Neuroimaging Clinics of North America, Pasadena, n. 4, 1998.

SALADIN, K. S. SALADIN KS. Anatomy & Physiology: **The Unity of Form and Function.** McGraw-Hill, New York, n. 3, 2003.

SANTOS, E. S. D.; NACIF, M. S. **Manual de técnicas em Tomografia Computadorizada.** Rio de Janeiro: Rubio, 2009. p. 1-99.

SCHULTZ, R.; WAJMAN, J. **Doença de Alzheimer: Diagnóstico e manejo clínico nas fases moderada e grave.** São Paulo: EPM - Editora de Projetos Médicos Ltda, 2008.

SEARES, M. C.; FERREIRA, A. **A Importância do conhecimento sobre radioproteção pelos profissionais da radiologia.** CEFET/SC Núcleo de Tecnologia Clínica, Florianópolis, 2003.

SOUZA, A. S. D. **Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e no comprometimento cognitivo.** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

SQUIRE, L. R. et al. **Fundamental Neuroscience.** 4. ed. Massachusetts: Elsevier, 2008. p. 532-587.

TATSCH, M. et al. **Espectroscopia de prótons na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo sem demência: Estudo de uma amostra comunitária.** Neuropsiquiatr, Niteroi, v. 63, n. 1, Dezembro 2005.

THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. Medicina Nuclear. 2. ed. Rio de Janeiro: Mosby, 2003. p. 3-51.

YAARI, R.; BLOOM, J. C. **Alzheimer's Disease.** Seminars in neurology. [S.l.]: [s.n.]. 2007. p. 32-41.

ZHANG, L. et al. **Current neuroimaging techniques in Alzheimer's disease and applications in animal models.** American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Hong Kong, 2012.

ZHAO, Q.; TANG, X. C. **Effects of huperzine A on an acetylcholinesterase isoforms in vitro**:comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. Pharmacol, 2002.