



**ESCOLA DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA LTDA
FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA – FACENE**

RANIELLE PEREIRA CORDEIRO

**MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM UTILIZADOS PARA
INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

JOÃO PESSOA

2021

RANIELLE PEREIRA CORDEIRO

**MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM UTILIZADOS PARA
INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
a Faculdade Nova Esperança, como requisito
para a obtenção do título de tecnólogo em
radiologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cláudia Patriia
Varela Valença.

JOÃO PESSOA

2021

Cordeiro, Ranielle Pereira

Métodos de Diagnóstico por Imagem Utilizados na Investigação da
Doença de Alzheimer/ Ranielle Pereira Cordeiro – João Pessoa, 2021.

24f.;il.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Patricia Varela Valença

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Tecnologia em
Radiologia) – Faculdade Nova Esperança – Facene.

RANIELLE PEREIRA CORDEIRO

**MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM UTILIZADOS NA
INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pelo aluno RANIELLE PEREIRA CORDEIRO, do curso de Tecnologia em Radiologia, tendo obtido o conceito _____, conforme a apreciação da Banca Examinadora.

Aprovada em: ___/___/2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Cláudia Patricia Varela Valença (ORIENTADORA)

(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE)

Prof^a. Dr^a. Isabelle Viviane Batista de Lacerda (MEMBRO)

(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE)

Prof. Dr. Alex Cristóvão Holanda de Oliveira (MEMBRO)

(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE)

*Dedico este trabalho aos meus Pais, Antônio
Cordeiro em sua Memória e Elma.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, toda honra e glória, por sua eterna bondade, por realizar sonhos.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio.

O meu irmão por todo apoio durante toda minha graduação.

A minha orientadora Prof^a Dr^a Cláudia Patricia Varela Valença pelo suporte, pelos seus ensinamentos e pelo incentivo no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a todos os professores por proporcionar-me o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional.

Aos meus amigos de sala de aula: Vanessa, Emerson, Daniel e Ítalo por todo carinho e paciência que tiveram comigo nesses três anos de curso.

E finalmente agradeço todas as pessoas que fizeram parte de minha graduação, estágios e projetos: Professores, supervisores e funcionários.

RESUMO

Uma das principais patologias neurodegenerativa, que afeta os neurônios, causando sua morte e a mais prevalente entre a população de idosos, caracteriza-se como a Doença de Alzheimer (DA.). A DA é um tipo de demência degenerativa progressiva , sem cura e é investigada ,a partir de um conjunto de exames clínicos, laboratoriais, bioquímicos, testes psiquiátricos e pelas técnicas de imagem , estes ajudam no diagnóstico diferencial, podendo ser ele precoce, e eficaz auxiliando a conduta médica para tratamento adequado e acompanhar sua evolução, amenizando os sintomas observados, pela falha cognitiva do indivíduo portador como: a perda da memória, a perda da atenção, raciocínio, linguagem, alterações de humor e sono. Frente ao exposto, o presente estudo aborda como temática à eficácia dos métodos de exames por imagem. Nesse contexto, tendo como objetivo, por meio de uma revisão integrativa, este trabalho visou analisar, qual o método de maior vantagem para investigação do Alzheimer. Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura integrativa, um estudo exploratório e descritivo, de abordagem qualitativa. Ocorreu por utilização de fontes bibliográficas e a busca dos artigos de forma sistemática nas bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs, incluindo estudos no idioma português, inglês e espanhol sem recorte de tempo. Por meio do estudo realizado observou-se que os métodos de neuroimagem mais utilizados são: Ressonância Magnética estrutural e funcional (volumetria do hipocampo e espectroscopia cerebral para Alzheimer), e os métodos oferecidos pela medicina nuclear como o PET-CT e o SPECT, ademais, observou-se, com base nos resultados dos estudos compilados, que a Ressonância Magnética é mais eficiente, para o diagnóstico precoce, tendo seu foco e maior vantagem . A avaliação dos tecidos moles e oferecendo duas modalidades, no que deixa a medicina nuclear em desvantagem devido a limitação para avaliação anatômica, entretanto são ferramentas eficazes na investigação do Alzheimer.

Palavras-chave: MRI. PET. DA Espectroscopia Cerebral para Alzheimer, Volumetria Hipocampal. PET-CT para o diagnóstico da D.A. Cintilografia Cerebral por PET-CT para D.A.

ABSTRACT

One of the main neurodegenerative pathologies, which affects neurons, and with the highest incidence, is characterized as Alzheimer's Disease (A.D.). AD is a type of progressive degenerative dementia, it is investigated through a set of clinical, laboratory, biochemical, psychiatric tests and imaging techniques, which help in the differential diagnosis, which can be early, and effective in helping the conduct. doctor for proper treatment and monitoring its evolution, alleviating the symptoms observed, due to the cognitive failure of the individual, such as: loss of memory, loss of attention, reasoning, language, mood and sleep changes. Based on the above, this study addresses the effectiveness of imaging exam methods as a theme. In this context, aiming, through an integrative review, this work aimed to analyze which method is most advantageous for investigating Alzheimer's. This work is an integrative literature review, an exploratory and descriptive study, with a qualitative approach. It took place through the use of bibliographic sources and the search for articles in a systematic way in the Scielo, PubMed and Lilacs databases, including studies in Portuguese, English and Spanish without a time frame. Through the study carried out, it was observed that the most used neuroimaging methods are: structural and functional magnetic resonance imaging (hippocampal volumetry and cerebral spectroscopy for Alzheimer's), and the methods offered by nuclear medicine such as PET-CT and SPECT, in addition , it was observed, based on the results of the compiled studies, that MRI is more efficient for early diagnosis, having its focus and greater advantage. The evaluation of soft tissue and offering two modalities, which leaves nuclear medicine at a disadvantage due to the limitation of anatomical assessment, however, are effective tools in the investigation of Alzheimer's.

Keywords: MRI PET. DA Brain Spectroscopy for Alzheimer, Hippocampal Volumetry. PET-CT for the diagnosis of A.D. Cerebral Scintigraphy by PET-CT for DA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –Representação do SNC e SNP	12
Figura 2 - Representação do Encéfalo e suas funções	13
Figura 3 - Imagem esquemática do Sistema Nervoso Simpático Parassimpático desempenhando diversas atividades	14
Figura 4 - Imagem da célula nervosa o Neurônio	15
Figura 5 - Imagem da formação de Placas SENIS e Emanhanrados pelas proteínas Amiloide e Tau	17
Figura 6 - Mapa de estudo do metabolismo AMIOLIDE e TAU	17
Figura 7 - - Imagens representativas do exame realizado com [18] FDG por PET-CT	20
Figura 8 - Exame de Ressonância Magnética estrutural topográfica	21
Figura 9 - Tabela de valores de níveis de Metabolitos para avaliação da D.A.	22
Figura 10 - Fluxograma	25
Figura 11 - Imagem de exame RM do córtex cerebral de paciente idoso saudável e de paciente com Alzheimer	29
Figura 12 - Segmentação da região do Hipocampo	30
Figura 13 - Exame de Volumetria do Hipocampo por RM estrutural	30
Figura 14 - Exame de Volumetria do Hipocampo por RM estrutural manual	31
Figura 15 - Imagem de exame espectroscopia cerebral para DA	32
Figura 16 - Exame de Cintilografia cerebral investigação de na DA.	32

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUÇÃO	10
1.1 APRESENTAÇÃO	10
1.2 DEFINIÇÃO DO PROBLEMA	11
1.3 JUSTIFICATIVA	11
1.4 OBJETIVOS	11
1.4.1 OBJETIVO GERAL:	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1 SISTEMA NERVOSO	12
2.1.2 SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)	13
2.1.2. SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO (SNP)	14
2.1.3. NEURÔNIO	15
2.2. DEMÊNCIA	16
2.2.1. PROTEÍNAS B-AMILOIDES E PROTEÍNAS TAU	16
2.3 DA	18
2.3.1 DIAGNÓSTICO	19
2.4. TIPOS DE EXAMES	19
3. METODOLOGIA	23
3.1 TIPO DO ESTUDO	23
3.2 LOCAL DA PESQUISA	23
3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA	23
3.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	24
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	26
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33

1. INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO

Com o aumento da população de idosos associados ao controle de natalidade, o envelhecimento populacional tornou-se uma realidade atual e, recordando aos dos países do exterior, esse crescimento vem ocorrendo de forma natural e gradual. Segundo dados da Organização Mundial de saúde (OMS), o idoso é toda pessoa com idade de 60 anos ou mais, (KALACHE, 1998).

No Brasil existem cerca de 30,3 milhões de pessoas nessa faixa etária, e o que representa 14,6 % da população do país. A estimativa para o futuro é que este percentual seja duplicado, segundo Instituto Brasileiro geográfico e Estatístico (IBGE, 2020) (LOURINHO, RAMOS, 2019).

A busca pela longevidade requer o triunfo da melhoria da qualidade de vida, entre tanto o, envelhecimento ,acarreta diversas modificações fisiológicas ,em todo o organismo do indivíduo ficando, assim, susceptível às doenças crônicas e degenerativas, entre elas a doença de Alzheimer (DA), uma demência degenerativa de grande incidência(DEZAN, 2015).

A demência de DA é uma patologia clínica neurodegenerativa que afeta o cérebro destruindo as células neuronais de forma lenta e progressiva, provocando uma atrofia do cérebro, isto ocasiona um declínio nas funções cognitivas, como a perda da memória, desorientação no tempo e no espaço, incapacidade de raciocínio, compreensão e fala, além de mudança no humor e confusão mental (SANTOS, BESSA, XAVIER, et al ,2020).

Sendo assim, quanto mais precoce for o diagnóstico, uma maior qualidade de vida poderá ser fornecida para os portadores de DA. Dentre os métodos de diagnóstico para DA, são realizados exames clínicos, com questionários a fim de verificar a capacidade de raciocínio do paciente, além de exames laboratoriais, como também exames de imagem a fim de definir o tratamento do paciente (NITRINI, 2011).

1.2 DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

Com a expansão da terceira idade, cresceu também a incidência de indivíduos portadores de DA, com isso, a necessidade de um diagnóstico precoce e preciso se faz cada vez mais necessário. Em vista disso, surgiu a seguinte problemática: qual método de aquisição da neuroimagem é mais indicado para o diagnóstico de DA?

1.3 JUSTIFICATIVA

Garantindo uma melhor qualidade de vida para os portadores de DA e proporcionando precisão, além de um diagnóstico precoce e facilitar a conduta médica, no tratamento adequado justifica-se a explorar técnicas de Ressonância Magnética e de Medicina Nuclear.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GERAL:

- Realizar por meio de um levantamento bibliográfico, um estudo sobre os tipos de exames de imagem utilizados como auxílio para o diagnóstico da D.A.

1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

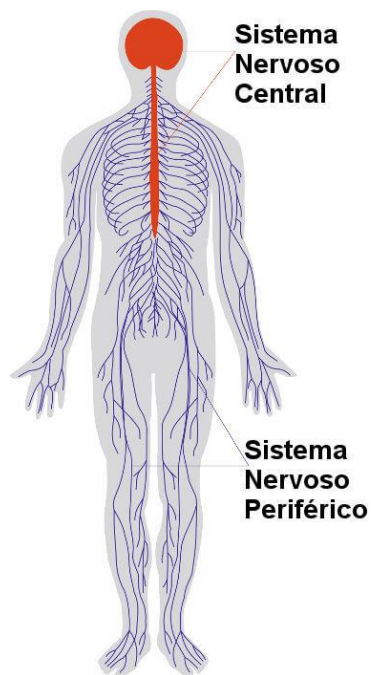
- Avaliar a eficácia dos diferentes tipos de métodos de aquisição de imagem utilizados no diagnóstico da DA;
- Apresentar os prognósticos revelados pela medicina nuclear por meio do PET-CT para diagnóstico da DA;
- Apresentar qual técnica de neuroimagem apresenta maior vantagem e precisão no diagnóstico da DA.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso consiste na parte do organismo que transmite sinais entre as suas diferentes partes e coordena as suas ações voluntárias e involuntárias. Na maioria das espécies animais, ele representa ter duas partes principais: o sistema nervoso central (SNC) onde integra-se nele o encéfalo e a medula espinhal, e o sistema nervoso periférico (SNP), que consiste nos nervos cranianos e espinais e seus gânglios associados (Figura 1) (GUYTON, 2011).

Figura 1. Representação do SNC e SNP



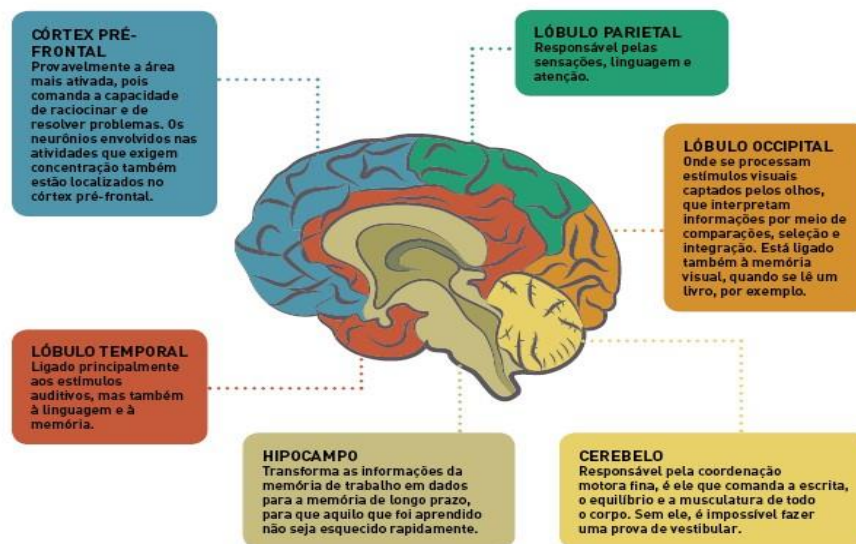
Fonte: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/sistema-nervoso.htm>

2.1.2 SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

O SNC é formado pela medula espinhal e o encéfalo (conjunto de cérebro, cerebelo e tronco espinal), onde estar protegido por ossos (a coluna vertebral e o crânio) e por três membranas (as meninges) que são responsáveis pela proteção do sistema nervoso⁴ (SNELL, 2013).

O encéfalo recebe informações de órgãos sensoriais e relaciona as informações de outros diferentes órgãos, envia essas mensagens capitadas agora traduzida e reenviadas para os órgãos efetores (músculos e glândulas). Exemplo dessa ação é nos permitir mover e produzir hormônios em nosso organismo, além de ser também responsável pelas emoções, pela capacidade de imaginar, prever, resolver problemas (raciocínio) e de responder por todas as formas de pensamento abstrato (Figura 2) (GOMES et al., 2013).

Figura 2. Representação do Encéfalo e suas Funções



Fonte: <https://www.livrosepessoas.com/tag/exemplo/>

É no córtex cerebral onde há o controle de funções importantes como: controle das funções cognitivas, controle de percepção (visual e auditiva), o controle das emoções e atos involuntários (região do hipotálamo), além disso ele recebe e processa as informações, dos órgãos dos sentidos, também é a sede do pensamento, da aprendizagem, da linguagem, da consciência da memória (região do qual participa o hipocampo).

Associa-se ao SNC a conexão de diversas patologias incapacitantes, como as doenças: do Alzheimer e o Parkinson (GOMES et al., 2013). O mesmo controla muitos órgãos e funções do corpo. No paciente idoso, há um equilíbrio na renovação, quando este apresenta-

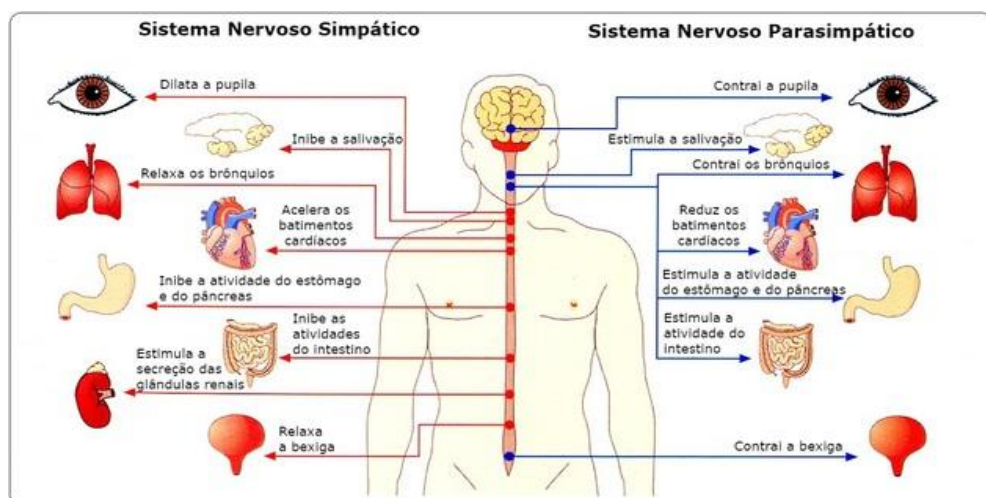
se em desequilíbrio seja por traumas ou patologia, o indivíduo apresenta-se imunodeprimido, com inflamações na área do encéfalo com falhas da linguagem, raciocínio, locomoção (cerebelo) entre outros (LIMA et al., 2014).

2.1.2. SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO (SNP)

O SNP é a parte do sistema nervoso que se encontra fora do sistema nervoso central. É constituído por fibras, gânglios nervosos e órgãos terminais. A função do SNP é associar-se ao SNC e juntos com as outras partes do corpo humano através dos gânglios e nervos contidos nos sistemas do organismo por meio da célula neuronal capta, traduz e envia o impulso. Ele divide-se em: em sistema nervoso somático e sistema nervoso autônomo, de acordo com sua atuação. O SNP somático consiste em regular as ações que estão sob o controle pessoal. O SNP autônomo atua de modo integrado com o sistema nervoso central controla as atividades involuntárias, exemplo como atividades realizadas pelos órgãos internos. (TORTORA, 2000).

O sistema nervoso autônomo garante a homeostase do organismo regulando a atividade orgânica, subdivide-se: simpático, a qual a função é estimular o funcionamento dos órgãos, e o parassimpático, a principal função é inibir o funcionamento dos órgãos (Figura 3) (Guyton, 2011).

Figura 3. O Sistema Nervoso Simpático e Parassimpático desempenhando diversas atividades.



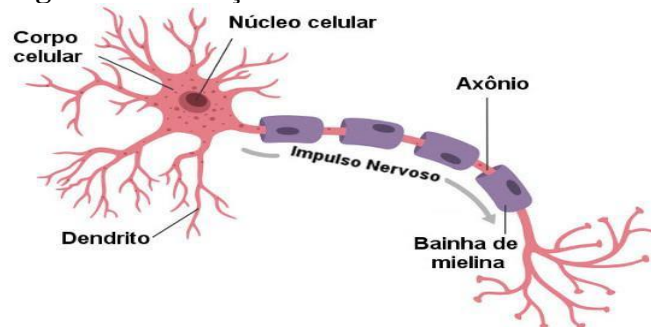
Fonte: <https://www.todamateria.com.br/sistema-nervoso-periferico/>

2.1.3. NEURÔNIO

O sistema nervoso apresenta três funções básicas: (1) Sensitiva em que, os nervos sensitivos captam informações do meio interno e externo do corpo e levam para o sistema nervoso central (SNC); (2) Integradora que é responsável pela interpretação da informação recebida pelo SNC e (3) Motora em que os nervos motores conduzem a informação ao SNC.

A unidade estrutural e funcional do sistema nervoso é o neurônio (Figura 4), que é constituída basicamente por três regiões responsáveis por funções específicas, em especial a síntese de proteínas neuronais pelo corpo celular, como as sinapses nervosas, que representam o ponto de contato dos neurônios pelos axônios e dendritos (MOREIRA, 2013).

Figura 4. Ilustração da célula nervosa - o Neurônio



Fonte: <https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/neuronios.htm>

Os neurônios são de fundamental importância para execução de funções importantes no cotidiano de um indivíduo, eles são responsáveis por captar as informações, interpretar e enviar o impulso elétrico (a mensagem) aos nervos motores do sistema nervoso central e assim é possível executar funções como a fala, mastigação, reconhecimento de objetos e pessoas, memorização ou quaisquer outras ações (STANTON; KOEPPEN, 2018).

A sua degradação devido à morte neural ou redução de massa encefálica acarreta um mau funcionamento do SNC e SNP, ocasionando a perda de funções importantes como a memória, atenção e funções cognitivas, que são decorrentes de patologias classificadas como demências (NESME, 2017).

2.2.DEMÊNCIA

A demência é uma doença baseada em estudos de casos clínicos, em que passa a ser caracterizada como uma síndrome composta por um conjunto de sinais e sintomas que apresentam prejuízo cognitivo progressivo, sendo significativo em dois ou mais domínios cognitivos, como: apraxia (linguagem), personalidade (humor), atenção espacial, temporal, pensamento abstrato (raciocínio), entre outros (ABREU et al, 2005).

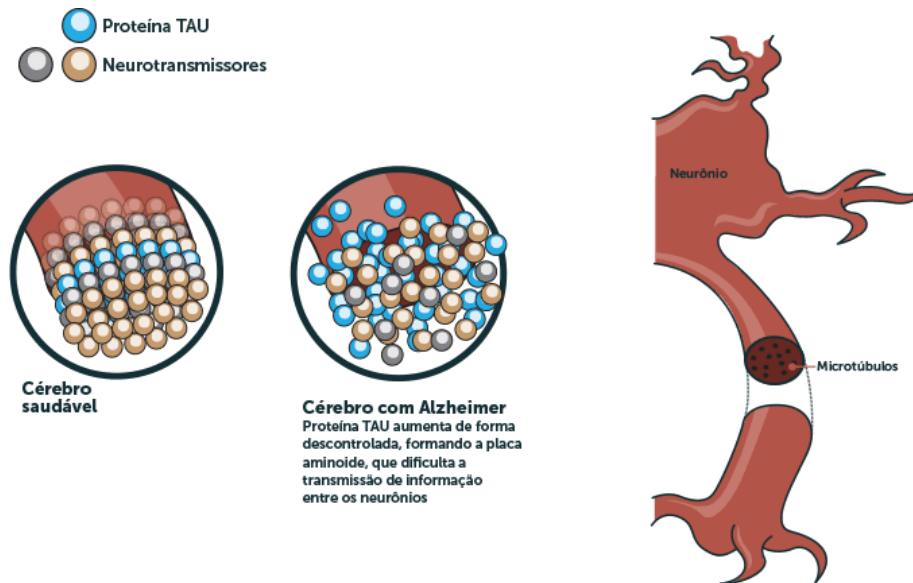
São várias as classificações utilizadas para os tipos de demências existentes, no entanto a classificação mais utilizada, clinicamente é definida em: Primárias (quando ocorre degenerações cerebrais decorrentes da própria demência, como a doença de Alzheimer; Secundárias (quando a demência se manifesta decorrente de outra doença pré-existente, como os tumores e doença cerebrovascular, por exemplo) (NITRINI, 2005).

2.2.1. PROTEÍNAS B-AMILOIDES E PROTEÍNAS TAU

As primeiras manifestações clínicas da DA incluem sintomas como: falhas na memória recente, alucinações e problemas comportamentais e de linguagem. Nos exames de imagem, pode ser observado um cérebro com volume anormal e com sinais de deposições de placas. Além disso, têm sido bastante empregado para avaliação de DA biomarcadores, tanto em indivíduos assintomáticos como os pacientes de demência já constatada, uma vez que o uso de biomarcadores possibilita a detecção do β -amiloide (β A-42) que é classificado como um peptídeo e da proteína Tau, no córtex cerebral (ALMEIDA et al., 1997; FORLENZA, 2005).

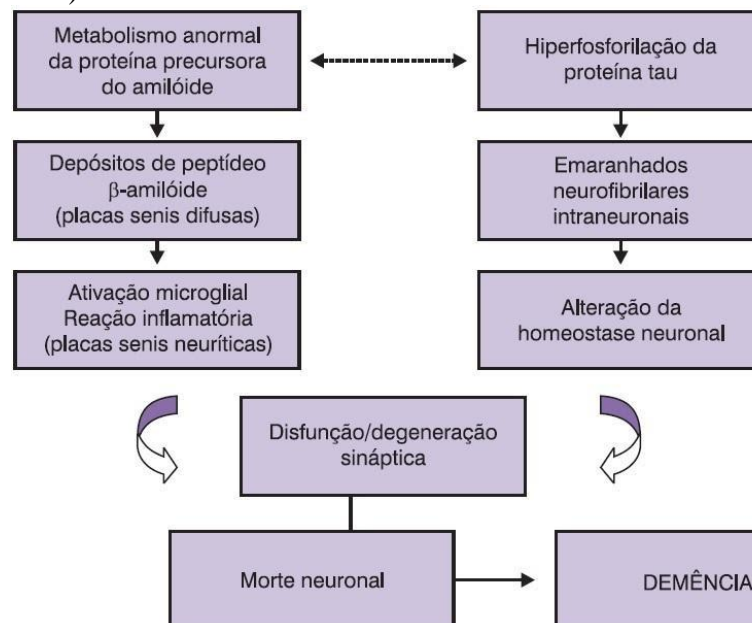
A degradação do cérebro, sob a influência do Alzheimer, começa com a cascata amiloide (Figura 5) e com a clivagem (divisão) da proteína amiloide ocorrendo um metabolismo anormal (Figura 6) e resultando na produção, agregação e deposição da B-Amiloide e placas Senis. As altas concentrações das fibras amiloides insolúveis (gordurosas) são formadas no cérebro e se juntam com o cobre e zinco agravando a toxicidade neuronal ou a inflamação do córtex cerebral. (GOMES, et al 2016).

Figura 5. Representação da formação e deposição da proteína Amiloide e placas Senis em um indivíduo portador da DA.



Fonte:<https://www.hcor.com.br/hcor-explica/neurologia/alzheimer-fique-atento-aos-sinais/>

Figura 6. Mapa de estudo do metabolismo da proteína (B-amiloide e TAU presentes na doença do Alzheimer).



Fonte:https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5934/demencia_de_alzheimer_vascular_e_mista.htm

2.3 DA

A História da doença de Alzheimer foi notificada no ano de 1906 por um neuropatologista alemão chamado Alois Alzheimer (GUERRA et al., 2009). Esta enfermidade é responsável pela perda estrutural e funcional progressiva do SNC e percorre-se ao longo do córtex, levando a destruição irreversível de neurônios e caracterizado por uma perda progressiva e incapacitante de determinadas funções do Sistema Nervoso, considerada a maior causa de demência (BOTTINO, MORENO, 2006).

Atualmente, a DA representa cerca de 50% a 70% dos casos de origem tardia, é uma patologia mais acometida por idosos após os 65 anos com prevalência do sexo feminino (Caramelli, 2002). O quadro clínico da DA é descrito por alterações comportamentais, cognitivas, acrescentando falhas da memória, do pensamento e do raciocínio. O sintoma mais evidente no início da doença é o comprometimento da memória recente. No avanço da doença, atentamos para afasia, apraxia e agnosia no paciente (GUERRA et al., 2011), ocorrendo a perda significativa da linguagem, da capacidade de desempenhar tarefas e de nomear pessoas e objetos.

Alterações psíquicas e comportamentais, tais como psicose, alterações do humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade estão presentes em até 75% dos casos de portadores em algum estágio da evolução da demência, acarretando grande desgaste para os cuidadores, e carecendo de intervenções farmacológicas (FORLENZA et al., 2000). O óbito apenas acontece mais ou menos após cerca de 10 a 15 anos de doença, mediante complicações clínicas ou quadros infecciosos (ABREU et al., 2005).

Existem duas formas de diferenciar o Alzheimer em portadores são: a DA de fase tardia (*LOAD* - do inglês, *Late Onset Alzheimer's Disease*) e a DA familiar (*FAD* - do inglês, *Familial Alzheimer's Disease*). A *FAD* é caracterizada pelo surgimento precoce ocorrendo antes dos 60 anos, com um forte indício genético (transmissão mendeliana autossômica dominante), e representando de 1% a 6% de todos os casos de D. A. Já a *LOAD*, a forma mais comum da doença, é caracterizada por ser um evento tardio (após os 60 anos) e possui um arquétipo muito complexo.

2.3.1 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico para o Alzheimer, é feito através de um processo de análises do paciente, por meio dos exames requeridos pelo profissional clínico, são eles: exames de hemograma, bioquímicos, testes psiquiátricos miniexame de estado mental (MEEM) e os exames por imagem, completam a investigação proporcionando, um diagnóstico precoce, suporte ao tratamento e ao acompanhamento da evolução da Doença de Alzheimer, proporcionando um conforto e qualidade de vida para portador de DA.

Em conjunto, os exames físico e da anamnese, mostram proporções, que podem revelar um possível diagnóstico para a patologia ou descartar a hipótese da mesma (FRADINGER, BITAN, 2005). Não há teste laboratorial que comprove ou afirme a doença de Alzheimer, porém há critérios de aproximação diagnóstica feito por exclusão de outras patologias.

Os pacientes com provável diagnóstico de Alzheimer devem ser submetidos a uma investigação detalhada com: anamnese, exame físico, tomografia computadorizada do crânio com o uso do PET-CT, Ressonância Magnética (RM) do hipocampo (estrutural e funcional) e RM por espectroscopia cerebral. No entanto, a enfermidade de Alzheimer (DA) só tem sua confirmação definitiva com a necropsia (GROSSBERG, 2005).

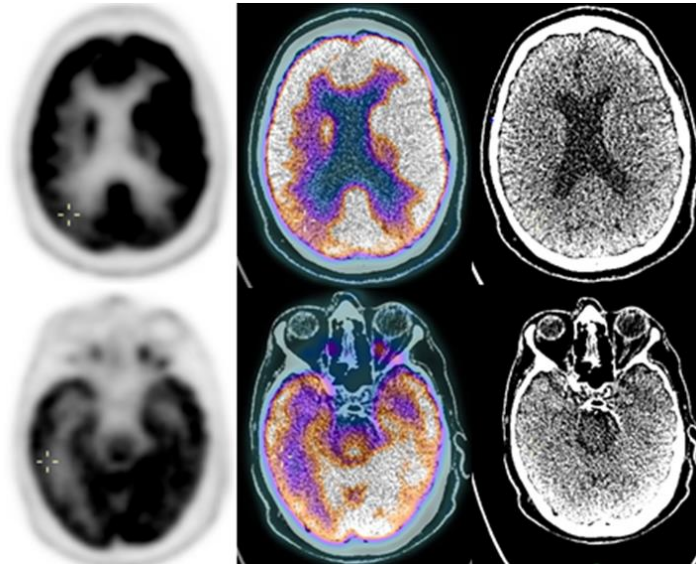
2.4. TIPOS DE EXAMES:

2.4.1 O PET-CT

É um estudo da fisiologia cerebral, não invasivo, que fornece em conjunção com a tomografia computadorizada imagens funcionais do cérebro, em que o seu princípio físico se baseia na aniquilação de pósitrons, a captação de um fóton de 511 keV, onde esse será coletado e posteriormente transformado com sinal eletrônico em imagem.

Todavia, tem suas limitações, especialmente por apresentar contrastes maiores para tecidos ósseos, tornando-se uma imagem menos favorecida (Figura 8) na investigação do córtex para a DA. (FREY et al., 2005).

Figura 8: tomografia computadorizada (TC) com junção do PET em avaliação para paciente com Alzheimer.



Fonte: VARRONE, et al. ,2015

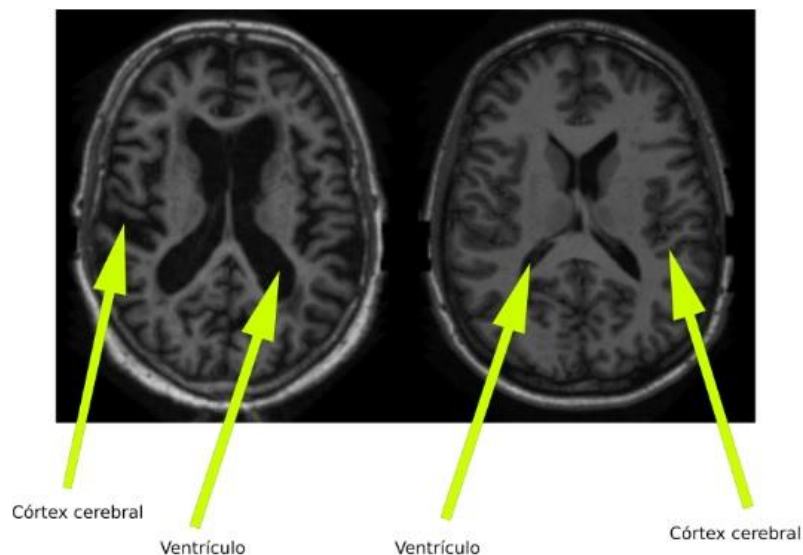
A PET faz o uso da perfusão do fluxo sanguíneo cerebral regional sendo usados especificamente Biomarcadores mais usados para a possível diagnóstico da doença de Alzheimer pelos níveis da atividade metabólica da proteína amiloide com uso do biomarcador Composto-B de Pittsburgh ([11C]PIB)(Figura 11) e fluodesoxiglicose ([18F]FDG) no paciente, sendo eles diferentes entre si pelo tempo de meia vida eles se ligam aos depósitos AMILOIDES e TAU e avaliam a atividade metabólica neuronal sugerindo um diagnóstico. (JUNIOR et al., 2010).

Um encéfalo sadio submetido ao PET apresentará imagens mais claras, já um encéfalo doente com patologia apresentara imagens escuras ou negras. Existem equipamentos de PET que convertem a escala de cinza em cores, que vão do vermelho, depois amarelo, verde, azul, violeta e preto, através de uso de softwares facilitando a observação das áreas mais e menos ativas do cérebro (PAKRASI, O'BRIEN, 2010)

2.4.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A RM, por sua vez, trabalha também seccionando o corpo em pequenas fatias, contribuindo para áreas minúsculas como o hipocampo, principal região afetada e responsável pela parte cognitiva, sendo o foco desta técnica, além de cortes e em todos os planos anatômicos, e, diferentemente do PET -CT não utiliza radiação ionizante, porém, utiliza um campo magnético que alinha os átomos de hidrogênio excitando-os com ondas de rádio frequência, que produz uma imagem muito mais detalhada em nível de contrastes dos tecidos moles (Figura 9) (FOX et al., 2004).

Figura 9: abaixo demonstração de 2 imagens de ressonância magnética de um idoso saudável (à direita) e um paciente diagnosticado com Alzheimer (à esquerda).



Fonte: (Marcus,D.S, et al ,2007).

A RM viabiliza o estudo de áreas específicas, para a doença de Alzheimer, centralizado no hipocampo. A perda do volume hipocampal não é exclusivamente da enfermidade de Alzheimer, mas é um método muito próximo ao diagnóstico clínico desta doença pode-se por exclusão ou associação se aproximar do diagnóstico (NETO C.A., 2018).

A ressonância magnética funcional (RMf) permite uma investigação do estado fisiológico, *in vivo* no paciente, e não invasiva ao paciente. Esse tipo de ressonância é representado pela técnica (sensível à variação de metabolitos) de espectroscopia de prótons ressonância magnética (H-ERM), exame frequente utilizado para fim de estudo de diferentes patologias cerebrais e doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer. São analisados no

meio extracelular do indivíduo 04 metabólitos NAA(Nacetilaspártato), MI (mio-inositol), Cho(colina) e Cr(creatina), para diagnóstico do Alzheimer abaixo a tabela demonstrada o valor quantitativo de cada amostra (ARANA, GIL, BLASCO, 2007).

Tabela 1: demonstrativa dos valores para parâmetros da normalidade e de pacientes com D.A.

Tabela 2. Valores das relações de metabólitos obtidos a partir dos dados reunidos, em sujeitos normais e com DA provável (hipocampus direito e esquerdo, masculino e feminino).

	Naa/Cr	ml/Cr	Cho/Cr	Cho/Naa
Normal	1.46±0.14	0.51±0.12	0.95±0.14	0.36±0.09
DA prvel	1.33±0.18	0.60±0.12	0.94±0.12	0.47±0.09
Teste t	$\alpha=0.01$	$\alpha=0.01$	ns	$\alpha=0.01$

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

Fonte: Engelhardt, et al. ,2001

Já a ressonância magnética estrutural (RMe), é empregada para o diagnóstico de Alzheimer na medição anatômica da região de interesse. Para a DA o foco da avaliação estrutural vai ser a volumetria do hipocampo, que está ligado a memória e emoção do paciente. Essa medição pode ser realizada manualmente, apresentando uma técnica de baixo custo e alta eficiência, embora, existem atualmente métodos automáticos e semiautomáticos para essa volumetria. Estudos vêm sendo dirigidos para padronizar as medidas volumétricas através dos Centros Europeus de Doença de Alzheimer (EADC) e a Iniciativa de Neuroimagem na Doença de Alzheimer (ADNI) (WEINER, et al., 2013)

Sendo assim, muitas tecnologias de diagnóstico por imagem de ponta têm sido ferramenta no auxílio do diagnóstico da doença de Alzheimer, no entanto, nenhuma destas técnicas faz diagnóstico permanente da doença, porém contribui em conjunto com outros exames, para avaliar a evolução do paciente e o estágio da enfermidade, auxiliando o profissional para conduzir o enfermo para o tratamento mais adequado e , aumentar assim as chances de fornecer uma maior qualidade de vida e conforto sobre sintomas (CLIFFORD et al., 2011).

3.METODOLOGIA

3.1 TIPO DO ESTUDO

Compõe-se de uma Revisão integrativa de literatura ,a pesquisa em relação ao seu delineamento , pautou-se em algumas organizações médica e achados clínicos que abordam os métodos de diagnóstico por imagem para a investigação do mal de Alzheimer, sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever, o tema investigado proporcionando explicitar a investigação efetiva da D.A., através da imagiologia ,com os métodos de Medicina Nuclear e Ressonância Magnética para fins de diagnóstico.

A revisão de literatura sistematizada, é também conhecida por revisão integrativa, sendo um dos métodos de estudo, que fornece projetar, evidências na prática, objetivando como foco principal, a reunião e elaboração de resultados, de pesquisas, sobre um determinado tema ou questão, de maneira metódico (MENDES et. al., 2018).

Trata-se de um método de estudo que se utiliza de levantamentos bibliográficos, onde se baseia na experiência vivida pelos autores na estrutura e formação de uma revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO,2010).

3.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada a partir de buscas nas plataformas: PUBMED, LILACS, SCIELO, MEDLINE e periódicos CAPES. E buscas por meio de literatura bibliográfica com intenção de trazer mais resultado sobre este assunto carente de conteúdo, utilizando-se de artigos em português, espanhol e de língua Inglesa distribuídos, pelos bancos de dados:

3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a produção desta revisão literária, foram feitas várias pesquisas por meio de fontes da internet e busca manual, utilizando as seguintes palavras chave: “PET-CT”, Biomarcadores, Radioisótopos, " Tomografia computadorizada D.A. ", " Computed Tomography ", “Amyloid imaging “,“Alzheimer’s disease ", "Volumetria Hipotálamo para

Alzheimer", "Radiodiagnóstico Alzheimer ", " Espectroscopia Cerebral" "Ressonância magnética Alzheimer ".

Os parâmetros de busca, pautaram -se nos estudos que abordam a temática, no idioma Espanhol, Português e Inglês, sendo selecionados criteriosamente objetivando mais conhecimento do assunto.

Busca I: Volumetria /Morfometria de Hipotálamo para o Alzheimer.

Busca II: Espectroscopia Cerebral para DA.

Busca III: Doença de Alzheimer AND Tomografia por Emissão de Pósitrons Com Tomografia Computadorizada.

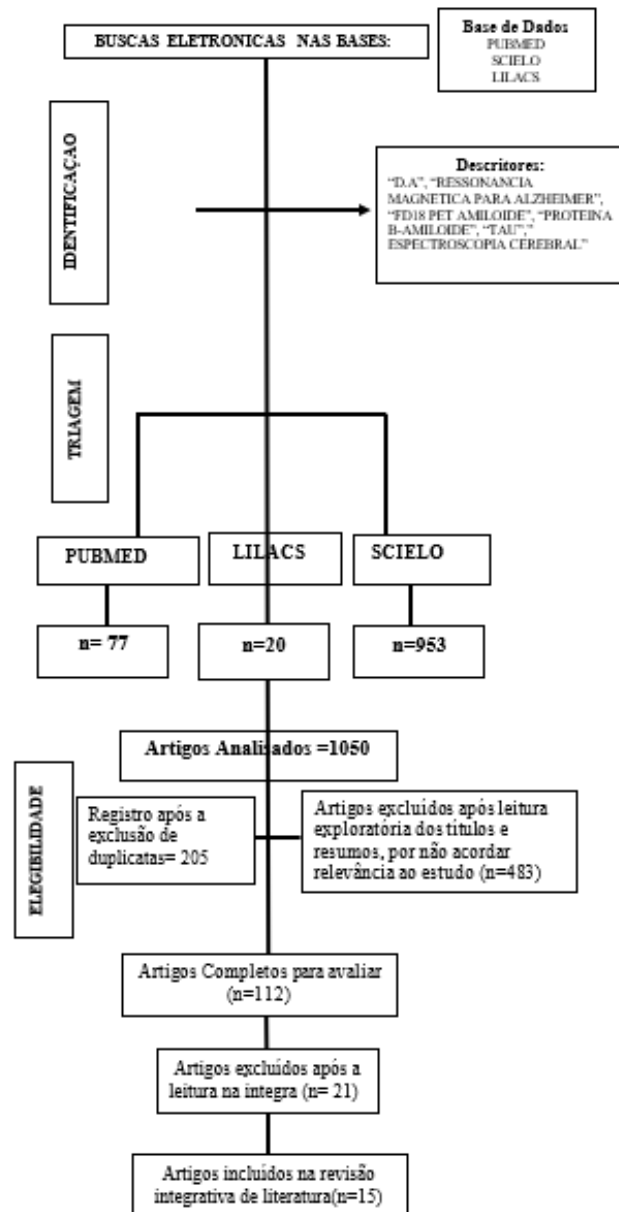
Busca IV: Doença de Alzheimer AND Tomografia por Emissão de Fóton Único or SPECT.

3.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram definidos como processos de inclusão para elaboração deste trabalho, pesquisas publicadas em formatos de artigos científicos completos e gratuitos, sem recorte de tempo, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordam a temática dos métodos de exames por imagem, voltada para investigação efetiva da doença de Alzheimer (D.A.).

Como critério de exclusão, estes foram voltados para artigos que possuíssem informações duplicadas e que não correspondiam ao tema em destaque, trabalhos que abordavam outras demências, além da demência de D.A., além de estudos incompletos demonstrados pelo Fluxograma abaixo.

Figura 10: Fluxograma demonstrando a busca eletrônica da amostra desse trabalho.



4.RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com base nos princípios dos critérios pré-definidos de inclusão, exclusão, e apoiados na leitura e análise realizadas das publicações encontradas nos bancos de dados PUBMED, MEDLINE, LILACS e SCIELO foram selecionadas quinze produções científicas para formação deste presente trabalho. Os estudos foram sintetizados na tabela 2:

Tabela 2.: Artigos Científicos incluídos para a Revisão Integrativa de literatura de acordo com título, base de dados, autores, ano de publicação e tipo de estudo.

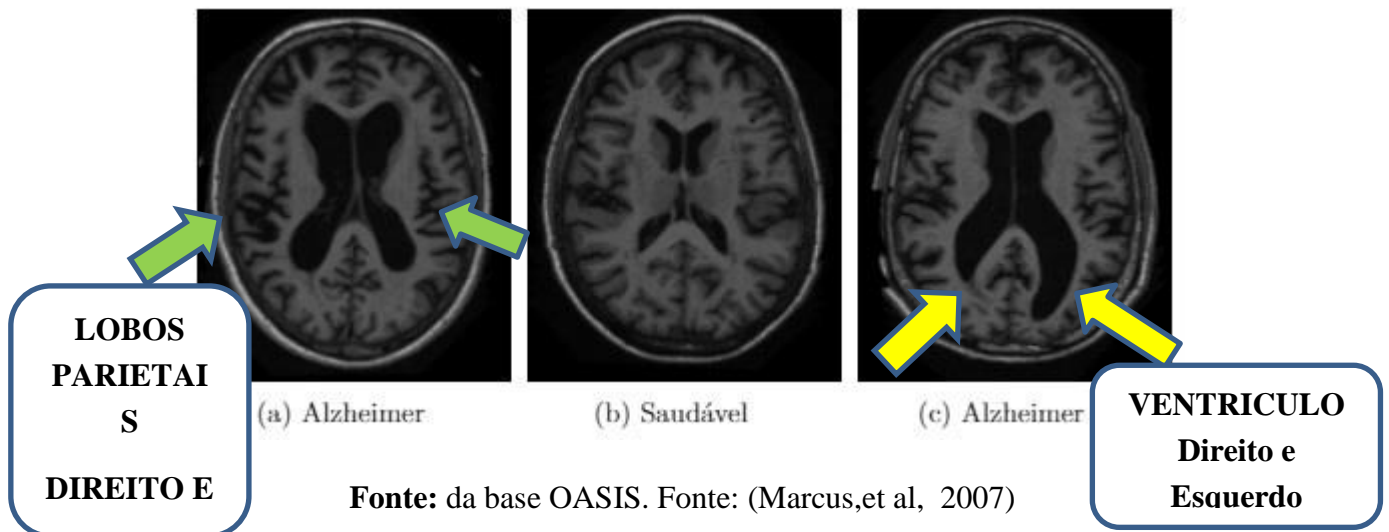
Título	Base de dados	Autores	Ano	Tipo de estudo
Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo	SCIELO	Engerhardt E., Moreira M. Denise; Laks Jerson, Marinho, M. Valeska, Rozenthal, Marcia, Jr, O. C, Amarino.	2001	Estudo descritivo, retrospectivo.
The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease	PUBMED	Frisoni, B, Giovanni; Pievani, Michela; Testa, Cristina; Sabbatoli, Francesca; Bresciani, Lorena Bonetti, Matteo; Beltramello, Alberto; Kiralee M Hayashi; Toga, W, Arthur; Thompson M, Paul.	2007	Estudo com corte transversa
Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults	PUBMED	Marcus, DS; Wang TH; Parker J, Csernansky J, Morris J C; Buckner R L.	2007	Pesquisa bibliográfica e documental.
Neuroimaging in Alzheimer's disease: current role in clinical practice and potential future applications	PUBMED	Ferreira, K, Luiz; Busatto, F, Geraldo.	2011	Pesquisa bibliográfica e documental.
Hitos en el desarrollo de los radiofármacos PET	SCIELO	Ido, Tatsuo; Valdés, Tania.	2012	Revisão Bibliografica
Multimodality Imaging Approach in Alzheimer disease. Part I: Structural MRI, Functional MRI, Diffusion Tensor Imaging and Magnetization Transfer Imaging	SCIELO	Promteangtrong, C, Kolber, Marcus., Ramchandra, Priya., Moghbel, Mateen., Houshmand, Sina. Schöll, Michael; Bai, Halbert Werner, J, Thomas ; Abass Alavi, Buchpiguel Carlos	2015	Revisão Bibliografica
Morfometria cerebral na evolução da demência devido à doença de Alzheimer	GOOGLE ACADÊMICO	Filho, S. B., R., Silvio	2015	Pesquisa bibliográfica e documental.
Exames de Neuroimagem no Diagnóstico precoce de doença de Alzheimer.	GOOGLE ACADÊMICO	Lima, L. de Simoni; Silva, C, T, Marinês; Navas, M, Soraia.	2017	Estudo é observacional descritivo da distribuição

				espacial e temporal.	
Suporte diagnóstico da doença de Alzheimer a partir de imagens de ressonância magnética	ao da de	GOOGLE ACADÊMICO	Padovese, Bruno	2017	Revisão Sistemática
Structural Volume of Hippocampus and Alzheimer's Disease	of	SCIELO	Balestrieri, L, V, João; Nonato, B, Mahara; Gheler, Larissa; Prandini, M, Nelso.	2020	Revisão Bibliografica

Os Estudos realizados por Marcus et al, (2007), utilizando imagens de ressonância magnética estrutural, tiveram como objetivo realizar uma análise comparativa entre cérebro de pacientes saudáveis com cérebro de pacientes com Alzheimer, a fim de verificar possíveis mudanças na topografia dos lobos parietais e nos ventrículos dos pacientes. Neste tipo de análise é possível realizar medidas volumétricas cerebrais a fim de fazer comparações com as medidas padrões de um cérebro saudável sem Alzheimer, sendo possível também excluir outros tipos de demência.

Os estudos têm por finalidade demonstrar o método de RM estrutural, como objeto o foco na atrofia do córtex cerebral, a descontinuidade da massa cinzenta nas regiões cognitivas, do paciente (Figura 11a), como também parâmetros da normalidade (aspecto saudável) (Figura 11.b). Sendo assim, concluíram os autores, que a RM estrutural é uma ferramenta precisa para o diagnóstico precoce e acompanhamento da evolução do Alzheimer.

Figura 11: avaliação através de exame de RM para investigação topográfico da anatomia cerebral da D.A.



Já no estudo realizado por Frisoni e colaboradores (2007), teve como público pacientes com Alzheimer, demência, epilepsia e transtornos neuropsiquiátricos, onde foram realizadas nestes pacientes técnicas de medidas volumétricas, de estruturas temporais mesiais (amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal) em exames de ressonância magnética (RM), sem descrever número de pacientes testados, eles concluem que a RM é um instrumento confiável, que pode auxiliar na investigação diagnóstica de transtornos neuropsiquiátricos, no entanto as medidas volumétricas por RM deve ser aplicada por clínicos e pesquisadores adequadamente treinados.

Silvio (2015), defendem a realização da morfometria do hipocampo por RM (estrutural), baseado nas medidas do voxel da imagem e nas medidas de espessura cortical de pacientes portadores de D.A. Esta técnica de RM estrutural é realizada, manualmente ou com softwares (Freesurfer), onde correlaciona as áreas afetadas (com atrofia) com perdas funcionais, sintomas neuropsiquiátricos e disfunções executivas com o volume global e regional da massa, volume e espessura cortical de estruturas cerebrais em especial o hipocampo, onde vemos os exemplos abaixo do uso do software FreeSurfer (Figura 12), que faz uso da avaliação cognitiva Clinical Dementia Rating (CDR), uma escala para demência, empregada na atrofia cortical, uma técnica automática e outro método (Figura 13), baseado na imagem do voxel.

Figura 12 (A,B,C-D): Segmentação(contorno) realizado automaticamente pelo programa Freesurfer, paciente saudável (controle) (figura 13a), paciente idoso apresentando discreta atrofia de hipocampo(figura 13 b), paciente na (figura13c) com atrofia no hipotálamo , (figura 13d) paciente com severa atrofia de hipotálamo.

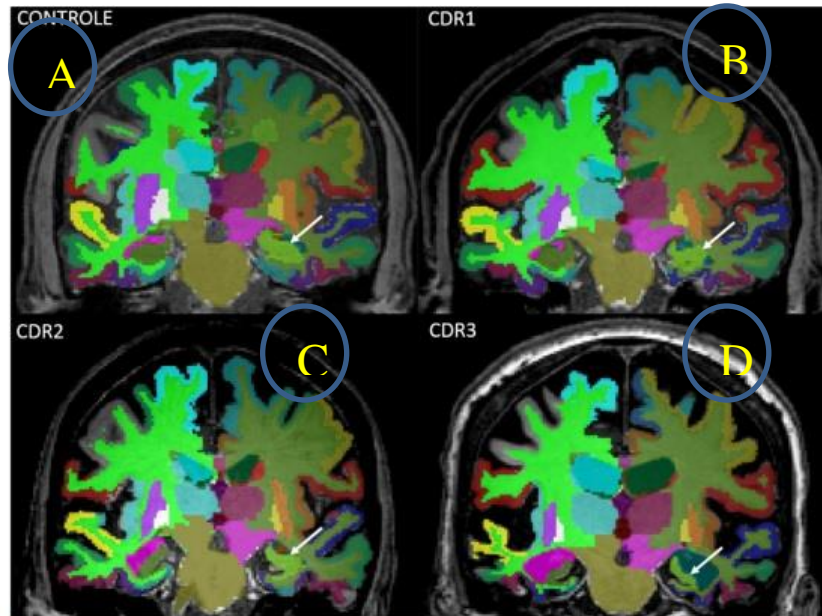
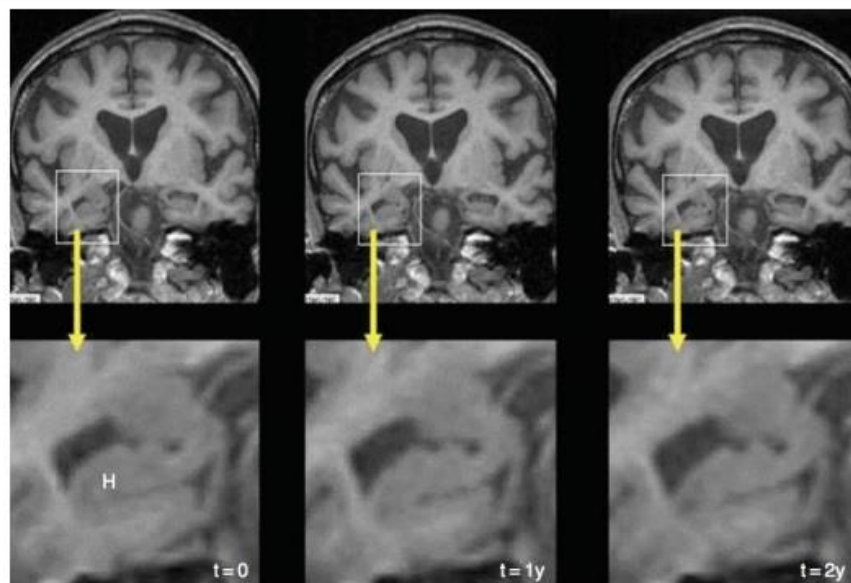


Figura 12: Segmentação do programa Freesurfer® para controle (homem de 79 anos), CDR1 (homem de 79 anos), CDR2 (mulher de 90 anos) e CDR3 (mulher de 79 anos). Atrofia do hipocampo é indicado pela seta branca.

Fonte: extraído de Filho, S.B, R Silvio,2015.

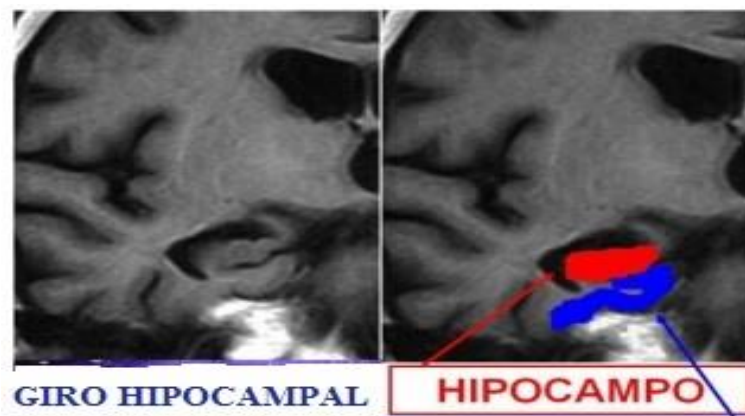
Figura 13.: Imagens de RM estrutural (Volumetria Hipocampal, para DA).



Fonte: Adaptado de Oasis,2007.

Schröder, et al (2016), Padovese (2017) e Balestrieri et. Al (2020) em suas pesquisas apontam o uso da RM para avaliação quantitativa (volumetria) com separação manual dos contornos dos hipocampos. Na prática é usada uma escala visual semiquantitativa (de Scheltens- escala para demência), que tenta avaliar o volume do hipocampo de forma subjetiva, aproximando um diagnóstico precoce para D.A leve, e o acompanhamento dos seus estágios, podendo auxiliar nos descartes de outros tipos de demência, pela técnica de RM estrutural.

Figura 14: Técnica de volumetria com separação manual dos contornos dos hipocampos direito e esquerdo.



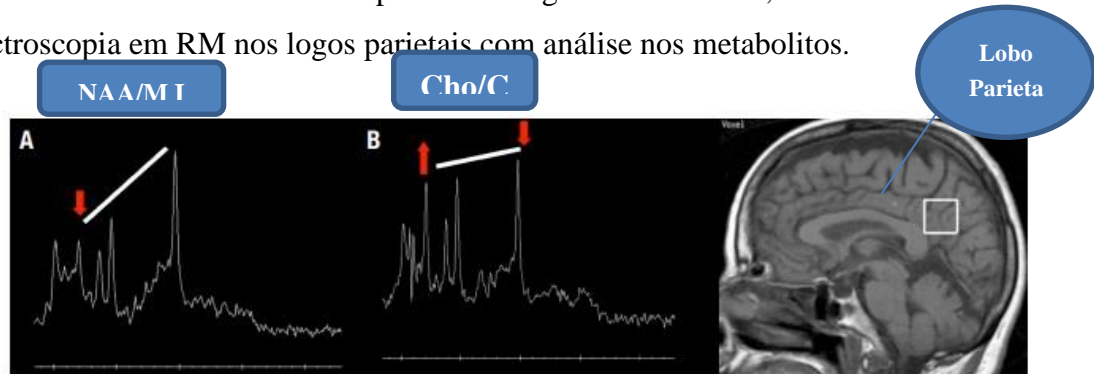
Fonte: (PAVADOSE, 2017).

Ainda nesse contexto, Engelhardt, et.al. (2001) descreveram em seus trabalhos científicos, que o diagnóstico de DA é baseado em um conjunto de etapas: na premissa do paciente, na anamnese, exames laboratoriais, testes psiquiátricos e exames de neuroimagem. Dessa forma, realizando esses processos em conjunto, pode-se garantir o diagnóstico preciso da doença. Sendo os recursos de imagem mais utilizados nos países de 1º mundo, para reforçar o diagnóstico precoce e investigação, a RM, em suas duas modalidades: funcional e estrutural, apresentando assim maior vantagem para o diagnóstico de DA em relação a Medicina Nuclear.

As técnicas utilizadas na RM funcional pela modalidade de espectroscopia cerebral para o diagnóstico do Alzheimer, fornece a imagem do órgão, e analisa fisiologicamente *in vivo*. Os metabólitos mais utilizados para avaliação da atividade neuronal são: N-acetilaspártato (Naa), mio-inositol (mI), colina (Cho) e a creatina (Cr).

Em pacientes com DA, o binômio de NAA e MI apresentam-se em nível diminuído e o MI aumentado em cerca de 83,3% dos casos. Já as variações da colina (Cho) apresentam-se aumentada e creatina (Cr) diminuída, sendo uma forma de diagnóstico de DA (Figura 15).

Figura 15: Paciente idoso com provável diagnóstico de D.A, submetido ao exame de espectroscopia em RM nos logos parietais com análise nos metabolitos.



Fonte: Adaptado Promteangtrong et al., 2015.

Ferreira et al (2011), Lima et al (2017) e IDO et al. (2012) defendem que a investigação não deve ser feita apenas pelas técnicas de RM, em casos de incerteza de diagnóstico clínico, a imagem amiloide é uma técnica não invasiva ,que usa o PET para investigar o acúmulo do peptídeo β -amilóide no cérebro, características de indivíduos portadores de DA.

O PET utiliza um biomarcador específico, o Flúor-18, que se liga a proteína B-amiloide, sendo uma tecnologia promissora no diagnóstico de DA (Figura 16).

Figura 16.: PET-CT avaliação por cintilografia cerebral para DA.

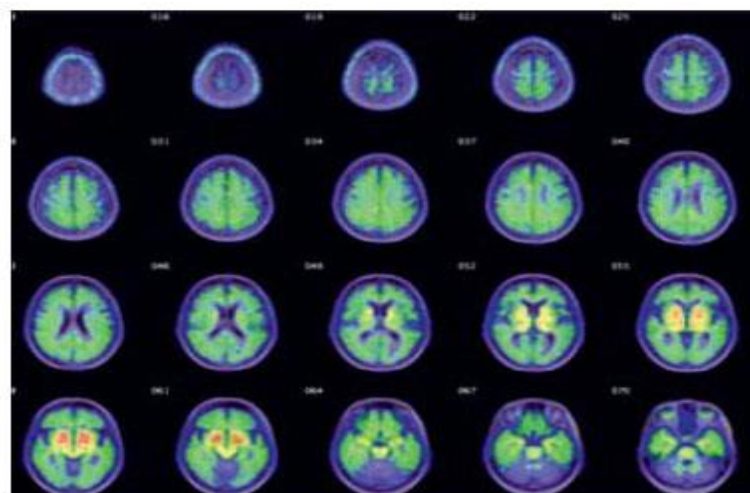


Figura 7. Tau imaging by18F-THK 5351 / 7c AD, advanced stage (73)

Fonte: IDO, et al, 2016.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa constatou, por meio da revisão de literatura realizada, dentre os métodos de diagnóstico por imagem para avaliação de DA são utilizadas as técnicas da medicina nuclear: PET-CT , utilizando como marcador principal o FDG-18 para avaliação metabólica da proteína amiloides ou tau, no entanto apresenta desvantagens devido menor resolução de imagem para tecidos moles(sua limitação para avaliação anatômica cerebral), além do uso de radiação ionizante .Sendo assim, a técnica mais sugerida, por sua alta resolução em contraste para estudos dos tecidos moles em exames de imagem, é a RM, que pode ser tanto estrutural como funcional.

Ademais, observou-se, com base nos resultados dos estudos compilados, que a técnica de Ressonância Magnética é eficiente na pesquisa da área do hipotálamo, pela volumetria do hipotálamo e na avaliação por espectroscopia, que tem como principal função detectar o nível dos metabólitos do meio extracelular cerebral, podendo auxiliar a descoberta da DA, em fase inicial, possibilitando o tratamento mais precocemente. Dessa forma, pode-se proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente, amenizando consideravelmente e os impactos da doença de Alzheimer.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ARRIAGADA, P. V; MARZLOFF, K.; HYMAN, B.T, Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. **Neurology**, v.42, n.9, p. 1681-8, set.1992

ARAÚJO, Claudia Lysia e NICOLI, Juliana Silva. Uma revisão bibliográfica das principais demências que acometem a população brasileira. **Revista Kairós Gerontologia**, São Paulo, vol.13, n.1, junho 2010. p. 231- 44.

ABREU, I. D.; FORLENZA, O. V.; BARROS, H. L.; Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia; **Rev. Psiq. Clín.** 32 (3): 131-136, 2005.

APRAHAMIAN, IVAN et al. **Doença de Alzheimer: Revisão da Epidemiologia e Diagnóstico**. Sociedade Brasileira de Clínica Médica, Campinas, v. 6, p.1-10, 2008.

BALESTRIERI, et al., **Structural Volume of Hippocampus and Alzheimer's Disease** ,2020.

BOTTINO CMC, LAKS J, BLAY SL. **Demencia e transtorno cognitivo em Idoso**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 472 p. ISBN 85- 277- 1189- 3

BONTRAGER, K. L. et al LAMPIGNANO, J. P. **Tratado de posicionamento radiográfico e anatomia associada**: 8º ed. Rio de Janeiro: Elsevier editora, 2015.

BUCHPIGUEL, C.A. PET e SPECT cerebrais na avaliação dos estados demenciais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 23, p. 36-37, 2001.

BUSHONG, S. C. **Ciência radiológica para tecnólogos: Física, biologia e proteção**. 9º ed. Texas : Elsevier editora, 2010. 1580 páginas.

CLIFFORD, et al. **Brain-reactive autoantibodies prevalent in human sera increase intraneuronal amyloid- β 1-42 deposition**, 2011

DEZAN, STÉFANI ZANOVELLO.O Envelhecimento na Contemporaneidade: reflexões sobre o cuidado em uma Instituição de Longa Permanência para Idosos. **Rev. Psicol. UNESP** [online]. 2015, vol.14, n.2, pp. 28-42. ISSN 1984-9044.

Dementia & Neuropsychologia, vol. 5, núm. 1, junior, 2011, pp. 1-4 Associação Neurologia Cognitiva e do Comportamento São Paulo, Brasil).

DOROW, P. F. MEDEIROS, C. **Proteção radiológica no diagnóstico e terapia**. 1 ed. Florianópolis: IFSC, 2019.

ENGELHARDT, E, et al, **Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo**,2007.

FRADINGER, et al. **En route to early diagnosis of Alzheimer's disease—are we there yet?** ,2005

FERREIRA, L.K, et al, **Neuroimaging in Alzheimer's disease: current role in clinical practice and potential future applications**, 2011

FRISONI, B, et al, **The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease**, 2007

FORLENZA, O. V., CARAMELLI, P. **Neuropsiquiatria Geriátrica**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000, p. 687.

FOX, et al. **Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease**, 2004

FOLSTEIN, et al, **"Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.**

J. Psychiatr. Res. 12: 189-198, 1975.

FREY, et al. **Problems associated with biological markers of Alzheimer's disease**, 2005

GOMES, F. C. A, et al, **Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão. Estudos avançados**, São Paulo, v. 27, n. 77, p. 61-84, 2013.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13a ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2011.

GUERRA, M. et al. Helping carers to care: the 10/66 dementia research group's randomized control trial of a caregiver intervention in Peru. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo, v. 33, n. 1, p. 47-54, mar. 2011.

GROSSBERG, et al. **Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease**, 2005

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Perfil dos Idosos com demência no Brasil de 2020**. Rio de Janeiro: IBGE; 2020.

IDO, et al, **Hitos en el desarrollo de los radiofármacos PET**, 2016.

JUNIOR, J.S. et al. **Lista de recomendações do Exame PET/CT com 18F-FDG em Oncologia: consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular**. Radiologia Brasileira, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 255- 259, ago. 2010.

KALACHE, A. **Prefácio, In: Chaimowicz F. Os idosos brasileiros no século XXI: demografia, saúde e sociedade**. Belo Horizonte: Postgraduate, 1998.

LIMA, T. M.; BRANDAO, L.; PARENTE, M. A. de M. P. and PENA-CASANOVA, J..Doença de alzheimer: cognição e discurso narrativo com apoio em figuras. **Rev. CEFAC**. vol.16, n.4, pp.1168-1177. 2014

LIMA, SL de et al, **Exames de Neuroimagem no Diagnóstico precoce de doença de Alzheimer**, 2017

KOEPPEN, M.B, et al STANTON, BERNE e LEVY – **Fisiologia** - Tradução da 7ª Edição., p. 84 Artmed, 2017.

MARCUS, D.S, et al, **Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults** ,2007

MACHADO, MARIO, **A Doença de Alzheimer: Avaliação por Ressonância Magnética**,2001.

MARCHERTTI, R. L, et al, **Confiabilidade de medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais**,2002

MOREIRA M. F.; NÓBREGA, M. M. L.; SILVA, M. I. T. Comunicação Escrita: contribuição para a elaboração de material educativo em saúde. **Rev. Bras. Enferm.** v.56, n.2, p.184-188, 2003.

MANSUR, L.L. et al. **Linguagem e cognição na Doença de Alzheimer.** *Psicol. Reflex. Crit.*, 2005, Dezembro,vol. 18, n.3, p. 300-7.

MAZZOLA, A.; Ressonância Magnética princípio de formação da imagem e aplicações em imagem funcional.**Rev. Brasileira de física Médica**, 2009;3(1):117-29.

MENDES,et al.**Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: role of SIRT1**,2018.

MOREIRA M. F.; NÓBREGA, M. M. L.; SILVA, M. I. T. Comunicação Escrita: contribuição para a elaboração de material educativo em saúde. **Rev. Bras. Enferm.** v.56, n.2, p.184-188, 2003.

MCKHANN, G. 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.* 34(7):939-44. Jul, 1984.

NETO, J.G.; TAMELINI, M.G.; FORLENZA, O.V. Diagnóstico diferencial das demências. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 119-30, mar. 2005.

NITRINI, R. et al. **Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional**, *Arq Neuropsiquiatr*, setembro, 2005, vol. 63, n.3-A, p.720-727.

O'BRIEN et al. **Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology** ,2010.

PADOVESE, Bruno, **Suporte ao diagnóstico da doença de Alzheimer a partir de imagens de ressonância magnética**, 2017.

PROMTEANGTRONG et al, **Multimodality Imaging Approach in Alzheimer disease. Part I: Structural MRI, Functional MRI, Diffusion Tensor Imaging and Magnetization Transfer Imaging** ,2015

Revista do NESME, vol. 14, núm. 2, 2017, pp. 84-93 Núcleo de Estudos em Saúde Mental e Psicanálise das Configurações Vinculares São Paulo, Brasil

ROBILOTTA, Cecil Chow. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova

modalidade na medicina nuclear brasileira. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 20, p. 134-142, 2006.

SANTOS, C. S.; BESSA, T. A; XAVIER, A.J; Fatores **associados à demência em idosos**. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis SC Brasil,2012.

SERENIKI, Adriana. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev Psiquiatr**, Rio Grande do Sul, v. 1, n. 14, p.1-1, out. 2008.

SILVA F.R.B da, **Morfometria cerebral na evolução da demência devido à doença de Alzheimer**,2017

SOUZA, SILVA et al. **Revisão integrativa: o que é e como fazer**,2010

SCHRÖDER,J,et al, **Neuroimaging of hippocampal atrophy in early recognition of Alzheimer's disease--a critical appraisal after two decades of research**, 2016

SNELL, S.R. **Neuroanatomia clínica**. 7a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2013.

TORTORA, Gerard J; **O Sistema Nervoso Central e Somático. Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia**. Local: Artmed, 2000. 4 Ed. Cap. 10.p .11)

VARRONE, A. et al,**EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F] FDG**, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging.2015.

WEINER, et al. **The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception** , 2013.

WESTBROOK, Catherine; KAUT, Carolyn. **Ressonância magnética prática**. 2 ed. Rio De Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2000. 252 p.