



Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

André Filipe Cardoso Tomás

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco Javier Ros Forteza

Março de 2025

Declaração de Integridade

Eu, André Filipe Cardoso Tomás, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43165 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 14/03 /2025

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'André Filipe Cardoso Tomás', written in a cursive style.

Agradecimentos

A realização desta dissertação foi um desafio que não teria sido possível sem o apoio e colaboração de diversas pessoas, às quais expresso a minha mais profunda gratidão.

Em primeiro lugar, uma palavra de apreço dirigida ao Professor Doutor Francisco Javier Ros Forteza pelo seu apoio, incentivo, disponibilidade e auxílio durante a elaboração desta dissertação que se iniciou de forma abrupta por fatalidades da vida. Sem a sua orientação, supervisão e dedicação desde início, este trabalho não teria sido possível.

Agradeço aos meus pais, sem eles nada tinha sido possível. Sempre me incentivaram, ajudaram e apoiaram desde início neste sonho antigo e agora tão presente que é a Medicina. Aos meus irmãos por estarem sempre presentes ao longo deste percurso. À Daniela pela força, paciência, apoio e amor que sempre me deu desde início e que foi crucial nesta etapa, bem como durante todo o curso.

Agradeço à restante família, em especial às minhas avós por todo o apoio, incentivo e carinho, mesmo longe.

São seis os amigos verdadeiros que fiz e que levo da jornada na Covilhã. Sem eles estes seis anos teriam sido mais difíceis. Estão sempre prontos a ajudar, a apoiar, a ensinar, a compreender, presentes nos bons e maus momentos. O meu obrigado Nuno, Ricardo, Beatriz, Inês, Francisco e Madalena.

Por fim, agradeço também aos amigos “velhas guardas” com o qual mantive contacto e cuja amizade perdurou mesmo longe.

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência a nível mundial. Atualmente a DA e as outras demências constituem um forte desafio para a saúde pública. Neste sentido são necessárias medidas de prevenção e de melhoria na prestação de cuidados de saúde aos indivíduos com DA. Com uma prevalência crescente, estima-se que em 2018, em Portugal, 150000 indivíduos tinham demência. Atualmente, acredita-se que a fisiopatologia da DA está amplamente relacionada com a acumulação anormal de placas beta amiloide e de tranças neurofibrilares a nível cerebral. Com base no conhecimento atual da fisiopatologia da DA, desenvolveram-se métodos imagiológicos e bioquímicos.

A presente dissertação tem como objetivo desenvolver a temática dos exames complementares imagiológicos que atualmente permitem e auxiliam no diagnóstico da DA.

Esta monografia foi elaborada com base em revisões bibliográficas, em livros de neurologia recentes, em normas e planos de autores institucionais. As revisões bibliográficas foram pesquisadas na base de dados *Pubmed* num período entre janeiro e fevereiro de 2025 empregando os seguintes termos, muitas vezes em conjunto: “Alzheimer’s disease”, “ERICA score”, “dementia”, “alouis alzheimer”, “complications”, “MRI”, “PET”, “neurocognitive disorder”, “Amyloid”, “Tau”, “neuropathology”, “ADNI”, “Spectroscopy” e “biomarkers”. Para o ponto 3 - Neuroimagem e a Doença de Alzheimer aplicou-se uma restrição temporal de 01 de janeiro 2024 a 30 de janeiro de 2025 para a inclusão da bibliografia.

A ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de positrões (PET) são as principais técnicas imagiológicas usadas para um diagnóstico, estadiamento, prognóstico e mesmo identificação de co-patologias. Ao nível da RM estrutural continua-se a investir no seu desenvolvimento e melhoria de escalas já existentes usadas no estadiamento, no entanto pode ser uma técnica que num futuro próximo seja utilizada no diagnóstico patológico através de uma avaliação volumétrica precisa da morfologia do lobo temporal médio. A RM funcional cerebral, segundo os últimos estudos, apresenta correlação entre padrões de atividade neuronal alterados e a presença de biomarcadores. Apesar da necessidade de mais estudos, pode ser útil na deteção precoce de DA numa fase assintomática. O uso de radiofármacos específicos tanto para proteínas amiloides como proteínas tau hiperfosforiladas para PET, é uma das técnicas que num período próximo será aplicada para o diagnóstico de DA. São vários os estudos que integram diferentes radiofármacos de modo a comprovar a sua utilidade, vantagens e desvantagens perante os já aprovados. A inovação e procura de outras técnicas para

diagnóstico de DA é constante como por exemplo, a utilização da inteligência artificial no processamento de dados obtidos por algoritmos computacionais que analisam imagens PET, bem como outras técnicas não invasivas que avaliam a atividade cerebral através da monitorização de parâmetros fisiológicos associados à ocorrência de DA.

Embora a ciência que acompanha o diagnóstico atempado e tratamento da DA não pare de evoluir, ainda são vários os desafios vigentes. Uma das perspectivas futuras para a neuroimagem é a integração de múltiplas técnicas e a sua interpretação baseada em inteligência artificial, permitindo uma abordagem personalizada tal como a continuação do desenvolvimento de novas e melhores terapias.

Palavras-chave

Doença de Alzheimer; Biomarcadores, Imagiologia; Neuroimagiologia; Tomografia de Emissão de Positrões; Ressonância Magnética; Tomografia computadorizada; demência, Espectroscopia

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide. Currently, AD and other dementias represent a significant challenge for public health. In this regard, preventive measures and improvements in healthcare services for individuals with AD are necessary. With an increasing prevalence, it was estimated that in 2018, in Portugal, 150,000 individuals had dementia. At present, it is believed that the pathophysiology of AD is largely related to the abnormal accumulation of beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the brain. Based on this current understanding of AD pathophysiology, there has been a development of imaging and biochemical methods.

The objective of this dissertation is to explore the role of complementary imaging exams that currently assist in the diagnosis of AD.

This monography was developed based on literature reviews, recent neurology books, and guidelines from institutional authors. The literature research was conducted using the PubMed database between January and February 2025, employing the following terms, often in combination: "Alzheimer's disease," "ERICA score," "dementia," "Alois Alzheimer," "complications," "MRI," "PET," "neurocognitive disorder," "amyloid," "tau," "neuropathology," "ADNI," "spectroscopy," and "biomarkers." For Section 3 (Neuroimaging and Alzheimer's Disease), a temporal restriction was applied, including only literature published between January 1, 2024, and January 30, 2025.

Magnetic resonance imaging (MRI) and Positron emission tomography (PET) are the primary imaging techniques used for diagnosis, staging, prognosis, and even the identification of co-pathologies. In the field of structural MRI, ongoing research aims to enhance existing scales used for staging; however, in the near future, this technique may be employed for pathological diagnosis through precise volumetric assessment of medial temporal lobe morphology. According to recent studies, functional MRI (fMRI) demonstrates a correlation between altered neuronal activity patterns and the presence of biomarkers. Although further studies are needed, this method may be useful in the early detection of AD in its asymptomatic phase. The use of specific radiopharmaceuticals for both amyloid and hyperphosphorylated tau proteins in PET imaging, is an emerging technique expected to be widely applied for AD diagnosis in the near future. Numerous studies are integrating different radiopharmaceuticals to evaluate their utility, advantages, and disadvantages compared to those already approved.

Innovation and the pursuit of new diagnostic techniques for AD are continuous. For instance, artificial intelligence (AI) is being applied to process PET imaging data using computational algorithms, and other non-invasive techniques are being explored to assess brain activity by monitoring physiological parameters associated with AD onset.

Although scientific advance in the early diagnosis and treatment of AD continues to progress, several challenges remain. One of the future perspectives in neuroimaging is the integration of multiple imaging techniques, combined with AI-based interpretation, allowing for a personalized approach and the continued development of new and improved therapies.

Keywords

Alzheimer's Disease; Biomarkers, Imaging; Neuroimaging; Positron Emission Tomography; Magnetic Resonance Imaging; Computed Tomography; Dementia, Spectroscopy

Índice

1	Introdução	1
2	Doença de Alzheimer	2
2.1	Introdução Histórica.....	2
2.2	Conceito	3
2.3	Epidemiologia	5
2.4	Etiologia.....	7
2.5	Fisiopatologia.....	9
2.6	Avaliação e Diagnóstico	13
2.6.1	Avaliação clínica e estadiamento	13
2.6.2	Uso de Biomarcadores	16
2.6.3	Técnicas de neuroimagem	19
2.6.4	Critérios diagnósticos da Doença de Alzheimer em 2024	21
2.6.5	Diagnóstico diferencial de Doença de Alzheimer	29
3	Neuroimagem e a Doença de Alzheimer.....	32
3.1	Ressonância Magnética	32
3.1.1	Estrutural.....	32
3.1.2	Funcional	36
3.2	PET.....	40
3.2.1	Radiofármaco ¹⁸ F-FDG	40
3.2.2	Radiofármacos usados PET amiloide	43
3.2.3	Radiofármacos usados PET tau	47
3.2.4	Outros radiofármacos	49
3.3	Outras técnicas na Doença de Alzheimer	51
4	Conclusão.....	54
5	Bibliografia	55

Lista de Figuras

Figura 1 – Prevalência de demência	6
Figura 2 – Visão geral dos genes que foram implicados na DA	8
Figura 3 – Visualização de secções coronais onde é possível observar o alargamento dos sulcos e o estreitamento dos giros, não tão evidente na visão lateral	10
Figura 4 – Núcleo Basal de Meynert e respetivas aferências	11
Figura 5 – Fluxograma de atuação em indivíduos com declínio cognitivo	13
Figura 6 – Imagem representativa e comparativa entre um cérebro normal versus DA18	
Figura 7 – Representação de um neurónio e de alguns dos biomarcadores medidos no LCR	19
Figura 8 – Esquematização da sequência de deteção de biomarcadores.....	26
Figura 9 – Imagens RM-T2W.....	32
Figura 10 – Comparação entre imagens coronais de RM entre controlo e demências ..	33
Figura 11 – Comparação imagiológica de corte coronal entre um cérebro saudável e um cérebro com DA	33
Figura 12 – Comparação entre um cérebro saudável versus o cérebro com DA.....	34
Figura 13 – Pontuação ERICA e representação imagiológica respetiva.....	35
Figura 14 – Visão geral do processo de aquisição de imagem RM.....	36
Figura 15 – Aumento sinal BOLD em estádios iniciais de DA	37
Figura 16 – Associação entre o aumento da hiperatividade na RMf e a DA em idosos .	38
Figura 17 – Modelo proposto de hiper-hipoativação na DA.....	39
Figura 18 - Padrão de hipometabolismo típico de DA.....	40
Figura 19 – Comparação da captação de ¹⁸ F-FDG entre um indivíduo normal e um indivíduo com DA em PET6	41
Figura 20 - PET ¹⁸ F-FDG realizada a indivíduo do sexo feminino de 81 anos de idade com um MMSE com 26 de pontuação.....	41
Figura 21 - PET ¹⁸ F-FDG realizada a indivíduo do sexo masculino de 69 anos de idade com um MMSE com 20 de pontuação.....	42
Figura 22 - PET ¹⁸ F-FDG realizada a indivíduo do sexo feminino de 81 anos de idade com um MMSE com 14 de pontuação.	42
Figura 23 - Imagens de corte sagital de PET utilizando diferentes radiofármacos.....	44
Figura 24 - Cortes coronal, sagital e axial de PET ¹¹ C-PiB.....	44
Figura 25 - Cortes axiais de PET ¹¹ C-PiB	44
Figura 26 - Imagem de ¹⁸ F-florbetapir PET.....	45
Figura 27 - Imagiologia ¹⁸ F-florbetaben PET	46
Figura 28 - Cortes axial, sagital e coronal de imagem PET reconstruída com RM.....	46

Figura 29 - Imagens de PET ¹⁸ F-flutemetamol reconstruídas com imagem de RM	47
Figura 30 - PET ¹⁸ F-florbetapir reconstruída com imagem de RM.....	49
Figura 31 – Imagens coronal, sagital e axial de PET- ¹⁸ F-MK-6240	50
Figura 32 - Cortes coronal, sagital e axial de PET- ¹⁸ F-MK-6240	50
Figura 33 - Comparação entre PET ¹⁸ F-florbetaben e PET ¹⁸ F-PI-2620	51

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Categorização de biomarcadores de fluído e de neuroimagem.....	23
Tabela 2 - Uso de biomarcadores de neuroimagem e fluído	24
Tabela 3 - Estadiamento biológico por PET	26
Tabela 4 - Estadiamento biológico com biomarcadores de fluído	27
Tabela 5 - Integração do estadiamento biológico e clínico.....	29
Tabela 6 - Síndromes cognitivo-comportamentais e o diagnóstico diferencial do seu diagnóstico etiológico	30
Tabela 7 - Alterações características de DA que podem ser identificadas em RM estrutural.	32
Tabela 8 - Enumeração de radiofármacos existentes para deteção de β A.....	43
Tabela 9 - Enumeração de radiofármacos existentes para deteção de proteína tau	48

Lista de Acrónimos

α -Syn: Alfasinuclina

α -Syn-SAA: α -Syn Seed Amplification Assay

AcH: Acetilcolina

ADNI: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

APP: Proteína precursora do amiloide

ASHS: Automated Segmentation of Hippocampal Subfields

AVD's: Atividades de vida diárias

β A: Beta-amiloide

BOLD: Blood oxygenation level-dependent

DA: Doença de Alzheimer

DGS: Direção Geral de Saúde

DL: Deep Learning

DLB: Demência Corpus de Lewy

EOAD- Early-onset Alzheimer's disease

ERICA: entorhinal córtex atrophy

FDG: ¹⁸F-fluorodesoxiglicose

fNIRS: Espectroscopia funcional de infravermelho próximo

FTD: Demência Frontotemporal

GFAP: Proteína ácida glial fibrilar

IA: Inteligência Artificial

LATE - Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy.

LCR- Líquido céfalo-raquidiano

LOAD- Late-onset Alzheimer's disease

MCI: Defeito cognitivo ligeiro

ML: Machine Learning

MMSE: Mini-mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

MTA: Atrofia no lobo temporal medial

MTBR-tau243: fragmento na região de ligação ao microtúbulo

NfL: Neurofilamentos de cadeia leve

NFT: Tranças neurofibrilares

PET: Positron emission tomography

PiB: Pittsburgh composto B

PSEN1 - Presenilina 1

PSEN2 - Presenilina 2

p-tau: proteína tau hiperfosforilada
QSM: Quantitative susceptibility mapping
RM: Ressonância Magnética
RMf: Ressonância Magnética funcional
ROI: regiões de interesse
R-RMf: ressonância magnética funcional em estado de repouso;
T-RMf: ressonância magnética funcional em estado de tarefa.
SPECT: Single-Photon Emission Computed Tomography
TC: Tomografia Computorizada
TDP-43: transactivation response DNA-binding protein 43
T-tau: Proteína tau total
WMH: Hiperintensidade da substância branca

1 Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência a nível mundial. A maioria dos casos de DA acontecem após os 65 anos, com uma prevalência de 5 a 6%, sendo que acima de 85 anos a prevalência sobe para 30%. Atualmente a DA e as outras demências constituem um forte desafio para a saúde pública. Neste sentido, em Portugal, objetiva-se uma melhoria da continuidade dos cuidados junto da comunidade e do apoio às famílias, tendo em conta a estimativa de que em 2018, em Portugal, 150000 indivíduos tinham demência.

Demência é uma síndrome caracterizada por uma diminuição significativa do nível da capacidade cognitiva, que interfere com as atividades da vida diária de âmbito profissional, pessoal e social. A DA é demência neurodegenerativa crónica de progressão lenta, marcada por declínios progressivos nas funções cognitivas e comportamentais, como memória, compreensão, linguagem, atenção, raciocínio e julgamento. Atualmente acredita-se que a fisiopatologia da DA está amplamente relacionada, com a acumulação anormal de placas beta amiloide (β A) e de tranças neurofibrilares a nível cerebral. Este processo vai, conseqüentemente, causar uma perda sináptica, seguida de uma atrofia neuronal em todo o córtex cerebral. Deve-se também ter em conta a existência de outros fatores, como a neuroinflamação, stress oxidativo e a lesão de neurónios colinérgicos.

Com base no conhecimento atual da fisiopatologia da DA, desenvolveram-se mecanismos e instrumentos de deteção da patologia. Nomeadamente, métodos imagiológicos e bioquímicos. A presente dissertação objetiva desenvolver a temática dos exames complementares imagiológicos que atualmente permitem e auxiliam no diagnóstico da DA.

Com a crescente prevalência da DA, torna-se cada vez mais premente dada a importância que um diagnóstico atempado e eficiente pode deter na qualidade de vida dos indivíduos com DA. Esta é uma patologia que afeta grandemente a qualidade de vida do indivíduo, dos seus familiares e cuidadores, pelo que, um diagnóstico atempado é, sem dúvida, uma arma poderosa contra o declínio cognitivo a que estes indivíduos estão sujeitos. O adventício de novas formas e métodos de diagnóstico poderão também ser fortes contribuidores para o desenvolvimento de novas terapêuticas mais eficientes.

2 Doença de Alzheimer

2.1 Introdução Histórica

Apesar da DA ser a causa mais comum de demência, atualmente o conhecimento das causas subjacentes ao seu desenvolvimento tem pouco mais que um século. Em 1906, numa conferência de psiquiatria em Tübingen, o médico alemão Alois Alzheimer, apresentou a história de Auguste Deter, mulher de 51 anos, utente que acompanhou 5 anos, inicialmente internada por perda de memória. Ao examinar o cérebro após a sua morte, o médico Alois Alzheimer observou placas neuríticas, emaranhados neurofibrilares e angiopatia amiloide, que mais tarde determinou serem características da doença, a qual recebeu o seu apelido.¹ Os estudos neuropsicológicos de demência e de DA eram raros e limitados à demência pré-senil, com início antes dos 65anos de idade.

Já em 1976, o estudo da demência sofreu uma mudança, quando Robert Katzman demonstrou que a DA senil e a pré-senil eram histopatologicamente idênticas, sugerindo com base em dados epidemiológicos, que a DA era a quarta principal causa de morte em idosos. A demência de DA passa a ter relevo e a ser considerada um problema de saúde pública. É também neste período, através de inúmeras pesquisas, que se reforça a ideia de que os diferentes transtornos demenciais apresentam padrões específicos de habilidades cognitivas preservadas e comprometidas, que variam conforme a etiologia e neuropatologia subjacentes.

São também nas décadas de 60 e 80 do século 21 que se assistiu a uma grande evolução na descoberta e caracterização dos neurotransmissores e respetivos recetores, bem como dos sistemas de neurotransmissores subjacentes a conexões nervosas específicas e funções cerebrais.²

Daqui surge a hipótese colinérgica que relaciona os sintomas da DA (comprometimento da memória e a demência) com déficit do neurotransmissor acetilcolina, notavelmente diminuído em amostras do córtex e do hipocampo de pacientes com DA. É com base nesta hipótese que, ainda hoje, vários fármacos são usados para a DA.

No ano de 1984, George Glenner e Caine Wong, da Universidade da Califórnia, publicaram a sequência parcial do β A, identificando os seus primeiros 24 aminoácidos. Descobriram também que os peptídeos amiloides, presentes em pessoas com síndrome de Down, têm a mesma sequência de aminoácidos que a encontrada em pessoas com DA.³

Um ano depois, em 1985, a proteína tau é identificada como o componente central dos emaranhados neurofibrilares.⁴ Descobriu-se que esta proteína está envolvida

na estabilização dos microtúbulos, que ajudam as células a manter sua estrutura, mas que apresenta fosforilação anormal nos cérebros de indivíduos com doença de Alzheimer.⁵

Entre 1990 e início dos anos 2000, avanços significativos foram feitos na identificação de fatores genéticos de risco para a DA. Mutações em três genes foram associadas a casos raros de DA familiar de início precoce (1-2% dos casos). Por outro lado, o alelo $\epsilon 4$ do gene APOE, presente em cerca de 50-60% dos casos de DA esporádica de início tardio, foi identificado como um fator de risco genético comum, aumentando o risco de DA em 3 vezes (uma cópia) ou 8 vezes (duas cópias).¹

Em 1993, cientistas identificaram uma variante específica do gene APOE que eleva consideravelmente a probabilidade de desenvolver a forma tardia da doença.

No início dos anos 2000, o enfoque da investigação acerca da DA, passou a ser o estudo das fases prodrômicas, anteriores ao estágio completo da demência. Nesta época houve a introdução do conceito Defeito cognitivo ligeiro (*Mild Cognitive Impairment: MCI*), definido como a condição em que os indivíduos apresentam uma perda de memória superior ao que seria esperado na idade, sem apresentar critérios de demência.

Em 2004 surge o primeiro radiofármaco de *Positron emission tomography* (PET) denominado Pittsburgh composto B (PiB) que permite que, investigadores e médicos detetem e rastreiem, de forma não invasiva, depósitos de amiloide no cérebro humano, permitindo diagnosticar DA.⁶

Nos últimos 20 anos, para além de radiofármacos como o PiB-PET, houve uma melhoria nas técnicas de neuroimagem, na deteção de mudanças na neurodegeneração precoce relacionadas com a DA. Em 2020, demonstrou-se a precisão do que pode ser o biomarcador mais útil até agora: uma forma da proteína tau que pode ser detetada com uma simples análise sanguínea.^{7,8}

2.2 Conceito

Demência é uma síndrome caracterizada por uma diminuição significativa do nível da capacidade cognitiva, que interfere com as atividades da vida diária de âmbito profissional, pessoal e social.⁹

Esta síndrome é caracterizada por declínio cognitivo progressivo com comprometimento funcional associado. A Demência compreende várias patologias com características distintas entre si.¹⁰

Sucintamente as causas de demência são¹¹:

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

- Neurodegenerativa de predomínio cortical: a DA, a Demência por corpos de Lewy, a demência frontotemporal, a degeneração corticobasal, e a degeneração cortical focal;
- Neurodegenerativa de predomínio subcortical: a Demência da doença de Parkinson, a demência de Huntington, a demência da paralisia supranuclear progressiva);
- Não neurodegenerativas: déficit de vitaminas (B12 ou tiamina), hipotireoidismo, hidrocefalia de pressão normal, alcoolismo ou outras drogas, tumor (primário, metastático e paraneoplásico), traumatismo encefálico (hematoma subdural crônico) e doenças sistêmicas (hepatopatia, doença renal crônica, hipoxia crônica, porfíria).⁹ As demências vasculares por hemorragia cerebral ou enfarte cerebral, também estão inseridas nesta categoria, bem como, as que provêm de processos infecciosos e inflamatórios (Síndrome da imunodeficiência adquirida, doenças por príones, neurosífilis, doença de Whipple, doenças autoimunes e desmielinizantes).

A DA é o tipo mais comum, sendo responsável por, pelo menos, dois terços dos casos em indivíduos com mais de 65 anos. Trata-se de uma demência neurodegenerativa crônica de progressão lenta, marcada por declínios progressivos nas funções cognitivas e comportamentais, como memória, compreensão, linguagem, atenção, raciocínio e julgamento.^{12 13}

De uma maneira simplista, a DA é caracterizada pela formação e depósito de placas neuríticas que contêm β A e por tranças neurofibrilares (*neurofibrillary tangles* - NFT) que são resultantes da hiperfosforilação da proteína Tau. A existência destas proteínas provoca a degeneração das conexões neuronais, levando, progressivamente, à morte neuronal e à perda de tecido cerebral.¹⁴

Num caso típico de DA, as imagens cerebrais mostram uma atrofia que se inicia nos lobos temporais médios e que, posteriormente, se espalha para as regiões parietais medial e lateral, os lobos temporais e o córtex frontal lateral. Microscopicamente, *post mortem*, verifica-se também o acúmulo de β A nas paredes dos vasos no córtex e leptomeninges.¹³

A DA pode ser caracterizada consoante a idade em que se manifesta, sendo esta um dos principais fatores de risco para a sua prevalência, servindo como marcador categórico.¹⁵ Esta classificação divide a DA em precoce (EOAD- *Early-onset Alzheimer's disease*), ocorrendo antes dos 65 anos e em início tardio (LOAD- *Late-onset Alzheimer's disease*), que se manifesta após os 65 anos, esta última representa mais de 95% dos casos.¹⁶

Outra forma de classificação da DA é consoante a existência de hereditariedade, havendo conjugação com a classificação temporal. EOAD normalmente surge em mais do que um membro da mesma família, num padrão autossómico dominante, sendo que as mutações ocorrem em genes que afetam a produção, agregação ou eliminação da proteína β A. Já na LOAD, as mutações são de carácter esporádico.¹⁶ A base genética da DA em LOAD acaba por ser mais complexa, havendo a necessidade de interação entre fatores genéticos com influências ambientais e epigenéticas.

Relativamente às manifestações clínicas da DA, a característica predominante é o comprometimento da memória episódica anterógrada, ou seja, o indivíduo tem dificuldade em reter nova informação, mas mantém as memórias mais antigas. Este sintoma costuma ser acompanhado por outros déficits cognitivos (na resolução de problemas, alteração na linguagem ou da praxis, execução de tarefas, entre outros).¹² Com o evoluir da patologia, acaba por ocorrer um declínio cognitivo global que evolui para um estado de dependência total e por fim a morte.¹²

Apesar de ser uma apresentação típica de DA, tanto em EOAD como LOAD, 25% dos casos em EOAD tem um fenótipo distinto com sintomas não associados à memória (disfunção visual, afasia, apraxia), que se tornam mais evidentes quando a doença progride¹⁵. EOAD apresenta também uma carga patológica maior (mais placas neuríticas e tranças neurofibrilares), comparativamente com a LOAD. Tal traduz-se numa progressão da doença mais agressiva e menor tempo de sobrevivência.¹⁵

Atualmente, não foram realizados estudos sistemáticos de grande escala que analisem até que ponto os diferentes critérios de diagnóstico influenciam as estimativas de prevalência, incidência ou a variabilidade clínica, genética e neuropatológica da doença. A idade de início dos sintomas varia consideravelmente, tanto entre membros de uma mesma família quanto entre diferentes famílias, sendo esta variação parcialmente atribuída a fatores genéticos, ambientais ou aleatórios já identificados¹⁷. Em alguns casos de hereditariedade autossómica dominante, os primeiros sintomas podem surgir no final da segunda década de vida, enquanto noutros, a manifestação da doença ocorre apenas no início dos 60 anos, com a prevalência aumentando progressivamente com a idade.¹⁵

2.3 Epidemiologia

A DA é a causa mais comum de demência atualmente. A maioria dos casos de DA acontecem após os 65 anos, com uma prevalência de 5 a 6%, sendo que acima de 85 anos a prevalência sobe para 30%. Os casos que ocorrem antes dos 65 anos constituem menos de 5% da totalidade. De referir que 1 a 2% dos casos são herdados geneticamente, por

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

doença autossômica dominante e podem apresentar início numa idade inferior aos 65 anos, com uma taxa de progressão mais rápida. É uma doença que tem uma sobrevivência média de 10 a 12 anos após o surgimento dos sintomas.¹⁰

Estima-se que, atualmente, a prevalência da demência ronde os 7% para indivíduos acima de 65 anos. Nos países desenvolvidos, dada a maior esperança média de vida, constata-se valores de prevalência superiores, sendo estimados os números de países em desenvolvimento (Figura 1). O estado socioeconómico é um fator importante que impacta de maneira significativa o surgimento de demência (Figura 1), os fatores de risco associados e o seguimento/acompanhamento dos doentes.¹⁸

Aproximadamente cerca de 50 milhões de pessoas têm demência e estima-se que em 2050 sejam perto de 150 milhões.

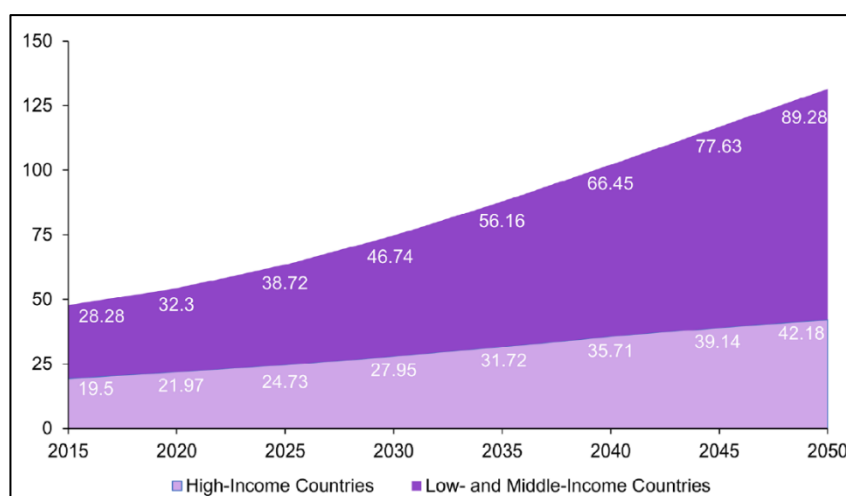


Figura 1 – Prevalência de demência estimada consoante países de alto versus médio e baixo rendimento. Obtido de 18

É fundamental reconhecer que, indivíduos com demência causam um grande impacto socioeconómico na sociedade em que se inserem. A incapacidade de ser um membro ativo e contribuidor para a sociedade acarreta custos socioeconómicos, como por exemplo o despendimento de inúmeros recursos para a prestação de cuidados de saúde, quer seja por parte dos serviços de saúde, quer seja por parte de familiares e cuidadores. Adicionalmente, indivíduos com demência requerem maior disponibilização de recursos dos serviços de saúde, como número de consultas, recursos nos internamentos e a nível terapêutico, comparativamente a outro utente sem demência.¹⁹

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os modelos preditivos demonstram que 74% do custo global estimado da demência decorre dos países de rendimento elevado, apesar da maioria das pessoas com deficiência residir nos países de rendimento baixo e médio. Com este propósito a OMS desenvolveu o “Global Action Plan on the Public Health response to Dementia 2017 – 2025”, cujo intuito é melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com demência, dos seus cuidadores e famílias,

diminuindo ao mesmo tempo o impacto da demência a nível social e económico. Para tal, é necessário que os decisores políticos, entre os demais associados à saúde, tenham delineado planos de ação que visem: aumentar a priorização e a sensibilização para a demência; reduzir o risco de demência com um diagnóstico, tratamento e cuidados atempados; apoiar os cuidadores de indivíduos com demência; reforçar os sistemas de informação e literacia para a demência e promover a investigação e inovação nesta área.²⁰

Em Portugal, no seguimento do plano da OMS, surge o Despacho n.º 5988/2018²¹, que aprova a Estratégia da Saúde na Área das Demências, de modo a promover uma maior colaboração e coordenação intersectorial que visa a obtenção de diagnósticos atempados, acessos aos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, o reforço do papel dos cuidados de saúde primários e da colaboração destes com os cuidados hospitalares, os cuidados continuados integrados e paliativos. Uma continuidade dos cuidados junto da comunidade e do apoio às famílias, também é salientado, tendo em conta a estimativa de que em 2018 aproximadamente 150000 indivíduos tinham demência. No âmbito do Plano Nacional de Saúde 2021-2030²², as doenças neurológicas, com especial relevância para a DA são identificadas como um dos pontos fulcrais das necessidades de saúde em Portugal, nomeadamente, a redução da carga de doença e incapacidade associada.

2.4 Etiologia

A DA é uma doença progressiva que resulta na morte neuronal, associada a uma causa multifatorial.¹² De entre os vários fatores de risco a serem considerados, o que tem o maior destaque é a idade. O envelhecimento é o principal determinante epidemiológico da prevalência de DA. Outros fatores de risco de extrema relevância são a hipertensão arterial, a diabetes mellitus, a hipercolesterolemia, o tabagismo e a obesidade.^{10,12} Por outras palavras, os fatores de risco cardiovascular, detêm um papel preponderante no desenvolvimento de DA. Salienta-se a reciprocidade da obesidade e a hiperglicemia crónica. A obesidade agrava o risco de desenvolvimento de DA, ao promover a resistência à insulina e ao risco de desencadear a libertação de citocinas pró-inflamatórias, que pode levar ao comprometimento cognitivo através da promoção de acumulação de β A e neuroinflamação.¹² Outros fatores de risco para a DA incluem a ocorrência de traumatismos cranianos, depressão, níveis elevados de homocisteína e a existência de uma história familiar de demência (risco 10% e 30% maior com parente de primeiro grau diagnosticado com Alzheimer).^{10,12,23}

apresentando aparência e distribuição semelhantes às formas esporádicas e autossômicas dominantes da DA.²⁶ A presença de três cromossomas 21, que caracteriza esta doença, faz com que possuam a expressão adicional de mais um gene APP. O aumento da esperança média de vida em pessoas com síndrome de Down, faz com que a DA seja o principal problema médico e a principal causa de morte.²⁶

A DA, por ser de etiologia multifatorial, faz com que possam ser adotadas medidas que combatam os fatores de risco modificáveis. A adoção de medidas como, a melhoria da dieta alimentar e exercício físico são alguns deles. Há cada vez maior evidência de que um elevado nível de cognição está associado a uma maior reserva cognitiva e neuronal que, conseqüentemente, permite que ocorra um declínio cognitivo sem que este se torne clinicamente significativo. São então fatores protetores comportamentos em atividades cognitivas, sociais e físicas que em caso de redução ou término da sua participação podem refletir-se numa antecipação do desenvolvimento demencial.^{10,12,27}

2.5 Fisiopatologia

Atualmente, acredita-se que a fisiopatologia da DA está amplamente relacionada, principalmente, com a acumulação anormal de placas β A e de NFTs no cérebro, levando a uma perda sináptica, seguida de uma atrofia neuronal em todo o córtex cerebral.^{12,16,19,23} Outros fatores, como neuroinflamação, *stress* oxidativo e a lesão de neurónios colinérgicos, também podem contribuir para o desenvolvimento da DA.²³

A degeneração neuronal parece começar no hipocampo e no córtex entorrinal, afetando posteriormente os córtex frontotemporais. Em estados mais avançados, pode atingir o núcleo estriado e o tálamo, poupando geralmente o cerebelo.¹²

Indivíduos que apresentem macroscopicamente uma atrofia temporal medial, que afete a amígdala e hipocampo, geralmente acompanhada de um aumento no corno temporal, são evidências típicas de DA (Figura 3).²⁸ O lobo temporal medial é a região cerebral mais afetada, havendo evidência a nível macroscópico estrutural, através de exames de Ressonância Magnética (RM), da presença de atrofia cerebral. O local mais afetado integra o processamento da memória, sendo que a sua afetação está de acordo com o principal sintoma da doença, ou seja, a perda de memória.¹⁶ Salienta-se que as placas β A e as NFTs surgem antes da ocorrência de sintomatologia, pelo que no momento do diagnóstico clínico, já decorreram anos de alterações patológicas.¹⁶

As placas β A são depósitos extracelulares constituídos por péptidos amiloides que sofrem fibrilhação, tornando-os resistentes à degradação. Desempenha um papel fundamental na neurotoxicidade e na função neuronal, sendo que a sua acumulação pode

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

estimular astrócitos e a microglia, causando danos neuronais que levam à perda de sinapses e que por sua vez se expressa em comprometimento cognitivo.²³

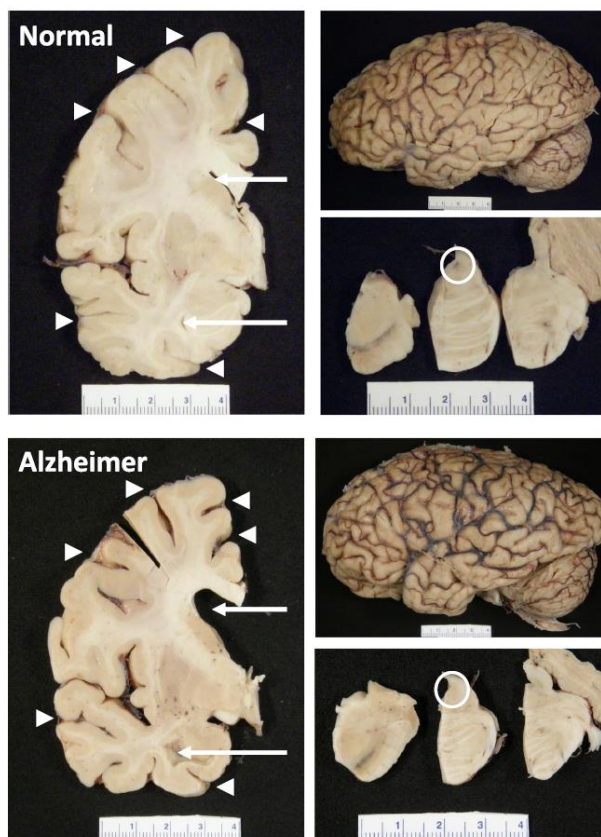


Figura 3 – Visualização de secções coronais onde é possível observar o alargamento dos sulcos e o estreitamento dos giros, não tão evidente na visão lateral. Obtido de 28

Os NFTs são agregados intraneuronais de proteína tau hiperfosforilada (p-tau), que se acumulam no citoplasma de axónios e dendritos.²³ À medida que a DA progride, há um maior surgimento de NFTs, surgindo primeiramente na região próxima ao córtex entorrinal. A patologia β A parece preceder a da proteína tau, uma vez que os NFTs só são encontrados em regiões onde o amiloide já estava presente.¹⁶ A gravidade da perda sináptica na DA, pode ser detetada e avaliada através de proteínas sinápticas como biomarcadores.²³

São duas as hipóteses fisiopatológicas para a Doença de Alzheimer:

A. Hipótese colinérgica:

Esta hipótese sugere que a redução dos níveis de acetilcolina (ACh) no cérebro, decorrente da degeneração neuronal no Núcleo Basal de Meynert (representado na figura 4), desempenha um papel crucial para o desenvolvimento da DA. Acredita-se que a β A prejudique a neurotransmissão colinérgica, através da redução da captação de colina e a libertação de ACh, levando assim à perda.^{12,23} Salienta-se que agentes anticolinérgicos têm um impacto negativo na memória de pacientes idosos.

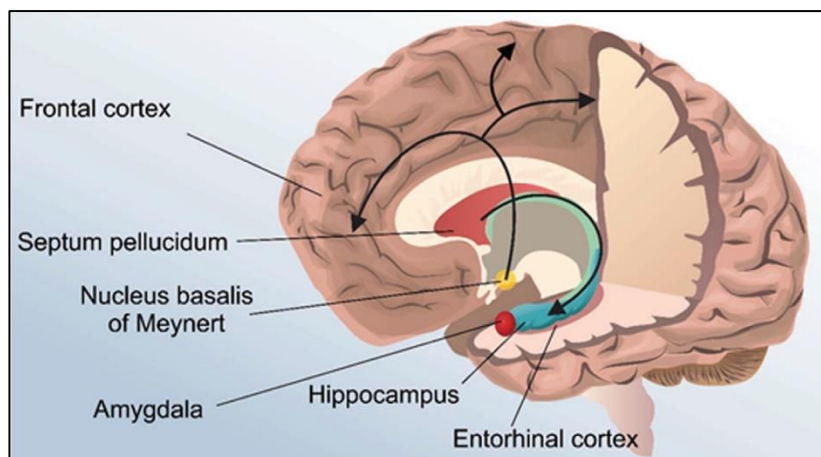


Figura 4 – Núcleo Basal de Meynert e respetivas aferências. Obtido de 59

B. Hipótese da cascata amiloide:

Esta hipótese foi primeiramente descrita em 1992 e é o mecanismo fisiopatológico mais amplamente aceite, especialmente para a DA de origem hereditária (indivíduos com mutação PSEN1, PSEN2 e APP).^{12,19} Esta hipótese sugere que exista um desequilíbrio entre a produção e a clearance de péptidos β A. Acredita-se que a APP e a proteína β A desempenhem um papel na transdução de sinais para o desenvolvimento, crescimento e sobrevivência neuronal.¹⁶

Normalmente, a APP é clivada por α ou β -secretases, e os pequenos fragmentos resultantes não são tóxicos para os neurônios. No entanto, a clivagem sequencial pela β -secretase e, posteriormente, pela γ -secretase, resulta na formação de peptídeos de 42 aminoácidos (β A42). O aumento dos níveis de β A42 leva à agregação de amiloide, causando neurotoxicidade e a formação de placas.^{12,19,23}

A ocorrência de EOAD por mutações genéticas é explicado com esta hipótese. Relativamente à ocorrência de LOAD a acumulação de β A é proposto como um fator causal de morte neuronal que influencia diversos mecanismos como a excitotoxicidade, disfunção sináptica, stress oxidativo e disfunção mitocondrial.^{13,16}

Relativamente à função da proteína tau (τ), esta atua como uma proteína no citoesqueleto, ajudando na estabilização dos microtúbulos das células. Uma hiperfosforilação desta proteína, reduz a afinidade pelos microtúbulos e faz com que se agregue em NFTs. Estes NFTs depositam-se no citosol, impedem a manutenção da estrutura celular e a sua acumulação afeta funções essenciais neuronais, como a transmissão sináptica, transporte axonal, transdução de sinal e consequentemente a sobrevivência neuronal.¹⁴

Não se sabe exatamente como é que a p-tau influencia a progressão da doença, no entanto há indícios de que a toxicidade induzida por β A e a disfunção na potenciação

neuronal pelos NFTs contribuem em conjunto para déficits transcricionais e alterações sinápticas na DA.¹⁶

Apesar de a hipótese da cascada β A ser o modelo patológico que melhor explica a patofisiologia da DA, existe uma crescente evidência a favor da hipótese que postula a multicausalidade como mecanismo patofisiológico da DA. Adicionalmente à β A e p-tau, é necessário ressaltar o papel das neuropatologias coexistentes, muitas vezes detetadas em indivíduos com DA. Como demonstrado por estudos *pós-mortem*, um estudo em particular detetou a presença de lesões cerebrovasculares em mais de metade dos indivíduos com DA. A coexistência de uma doença cerebrovascular e a presença de placas β A, tem sido associada a uma deterioração cognitiva e atrofia hipocampal mais rápidas. A este grupo de patologias coexistentes, também se junta a angiopatia amiloide, associada a hemorragias intracerebrais lobares especialmente presentes nos lobos occipitais. Esta patologia é mais prevalente em indivíduos com DA, algo que pode estar relacionado com a deposição de β A nas paredes cérebro vasculares.¹⁹

A neuroinflamação associada a ativação da microglia, sustentam um papel importante na patogénese da DA. A inflamação aguda pode ter um papel protetor inicialmente, ajudando na eliminação das placas β A. No entanto, a ativação persistente da microglia, faz com que perca a capacidade de remoção das placas β A, enquanto continua a libertar citocinas pro-inflamatórias.¹⁴ Tal contribui para a deposição de β A, degeneração neuronal e morte celular.^{16,19}

Acredita-se também que a transmissão colinérgica, implicada nos processos de modelação de processos cognitivos como a aprendizagem, memória e estimulação, tem um papel no desenvolvimento da DA. Os neurónios colinérgicos apresentam estar afetados em indivíduos com DA e, a favor deste facto, está o uso de inibidores da colinesterase, para o tratamento sintomático de indivíduos com DA ligeira a moderada.

Para além da patologia bioquímica central cerebral, que é caracterizada pelo acumulo de β A, de p-tau e da resposta da microglia, devem ser tidos em conta o sistema imunológico periférico e possivelmente o microbioma gastrointestinal, como possíveis parâmetros fisiopatológicos.²⁵

Em conclusão, a hipótese amiloide continua a ser a teoria dominante, há uma grande sobreposição entre muitos dos fatores de risco, tanto genéticos quanto ambientais, e os mecanismos patogénicos conhecidos, evidenciando a complexidade da demência.¹⁶

2.6 Avaliação e Diagnóstico

2.6.1 Avaliação clínica e estadiamento

A norma clínica 053/2011, atualizada no ano de 2023, da Direção Geral da Saúde (DGS) trata a abordagem do doente com declínio cognitivo ou demência. Esta norma estabelece os princípios normativos gerais, fundamentados em evidências consoante as melhores práticas internacionais, sendo aplicáveis à atividade clínica médica.²⁹ Na figura 5 apresenta-se o fluxograma da Norma 053/2011-2023 da DGS.

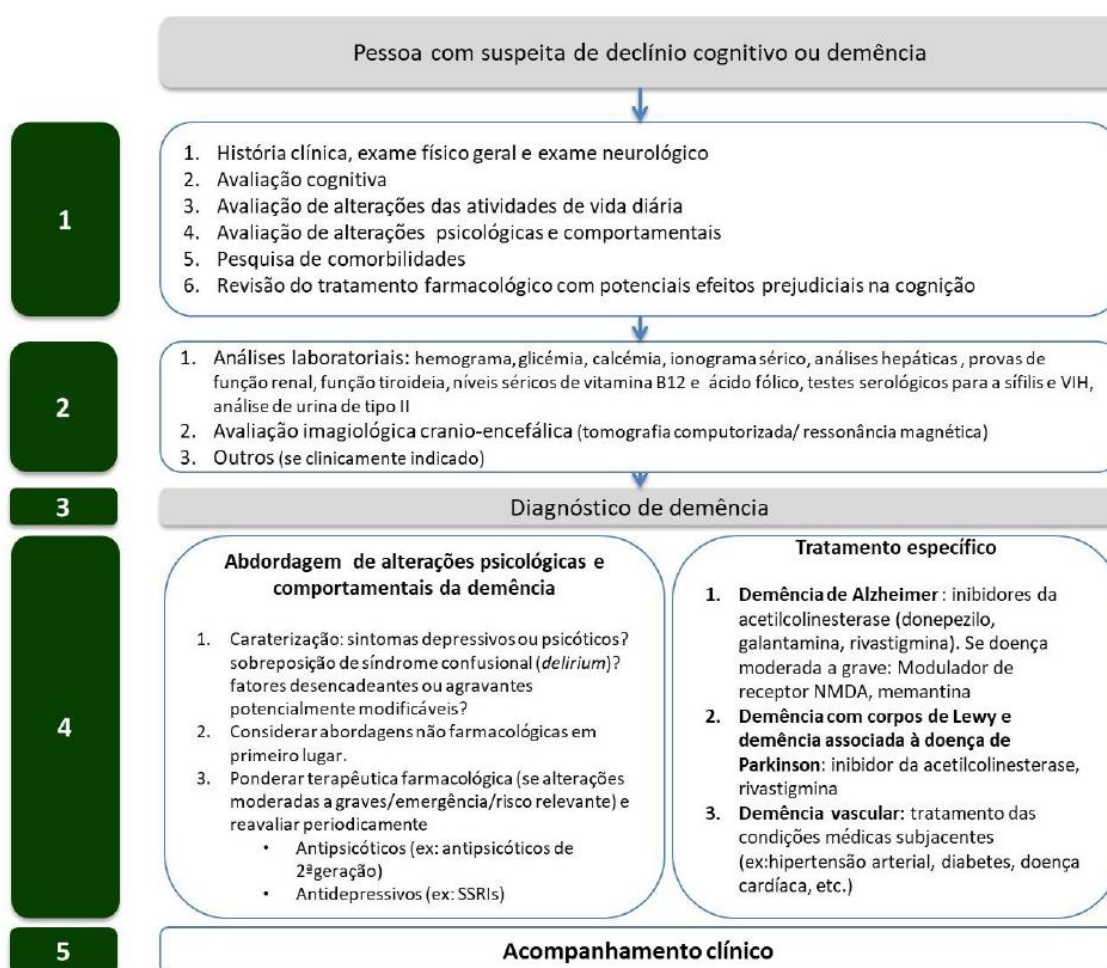


Figura 5 – Fluxograma de atuação em indivíduos com declínio cognitivo, de acordo com a Norma 053/2011. Obtido de 29

Embora o diagnóstico definitivo da DA não possa ser estabelecido durante a vida do paciente, este pode ser feito por meio de uma abordagem multidisciplinar. A avaliação clínica deve ser realizada inicialmente pela anamnese e história clínica, complementada por informações de um familiar ou cuidador, seguida do exame físico e neurológico. Normalmente numa fase inicial, os familiares próximos do doente são os que identificam alguns sintomas antes da ocorrência de qualquer declínio funcional, designando-se este

estágio DA prodrômica ou de defeito cognitivo ligeiro.¹⁰ Devem ser prescritas análises laboratoriais sanguíneas com hemograma completo, ionograma sérico, função hepática, renal e tiroideia, níveis séricos de vitamina B12, vitamina D e ácido fólico, análise de urina tipo II e testes serológicos para sífilis e vírus da imunodeficiência humana.^{12,29} Para além disso é necessário efetuar a verificação da lista de medicação usual do utente que pode potencialmente causar ou agravar a sintomatologia descrita.

A avaliação cognitiva é fundamental para detetar e caracterizar o defeito cognitivo.²⁹ A caracterização é feita com testes cognitivos padronizados úteis para rastreio, monitorização e progressão do defeito, bem como avaliação da eficácia terapêutica.³⁰ Alguns dos testes de avaliação cognitiva referenciados são o Exame Breve do Estado Mental³⁰ (baseado no *Mini-mental State Examination* (MMSE)), o teste do desenho do relógio e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA).

Este último é um bom instrumento para deteção de defeito cognitivo ligeiro (sensibilidade de 81% e especificidade de 77%) bem como a deteção de DA (sensibilidade de 88% e especificidade de 98%).³¹ Ainda no domínio da avaliação cognitiva, para melhor caracterizar qual o domínio mais afetado é mencionado na norma 053/2011 a utilização de testes de memória episódica para diagnóstico de defeito cognitivo ligeiro e DA, bem como diagnóstico diferencial entre outras formas de demência. Validados para Portugal estão o teste de recordação seletiva livre e Guiada (Buschke) e o *California Verbal Learning Test*.²⁹

A avaliação e registo de possíveis prejuízos funcionais nas atividades de vida diárias (AVD's) são importantes para o controlo da evolução da doença e até mesmo da eficácia da intervenção médica em todos os domínios acima referidos.

A avaliação psicológica e comportamental é importante, principalmente no diagnóstico diferencial de sintomatologia depressiva com o declínio cognitivo. A depressão também é frequente na demência e pode ser tratada.

O estudo imagiológico inicial mencionado na norma 053/2011 da DGS poderá ser a Tomografia Computorizada (TC) cranioencefálica, devido ao menor custo e maior disponibilidade. A RM tem superioridade na avaliação estrutural comparativamente a TC, especialmente na verificação da atrofia global ou regional^{12,29}. Também são referidos outros exames complementares de diagnóstico como a punção lombar para análise de líquido céfalo-raquidiano (LCR), PET e uso de biomarcadores. Estas avaliações de certo modo permitem estabelecer uma linha temporal da evolução do doente ao longo do tempo, conseguindo assim avaliar competências e orientar para aconselhamentos e a devida informação ao doente ou representante legal, se necessário. Desta forma e nesta linha temporal existem três fases clínicas:

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

1. Fase pré-clínica ou pré-sintomática:

Esta fase pode durar vários anos ou mais, sendo os indivíduos assintomáticos. Caracteriza-se por uma leve perda de memória e as primeiras alterações patológicas no córtex e no hipocampo. A combinação destas alterações, com a identificação de biomarcadores pode auxiliar a prever, precocemente, a progressão para o MCI.^{13 23}

2. MCI:

O indivíduo com características de MCI apresenta alterações de memória que excedem os critérios de envelhecimento normal, mas que não preenchem os critérios para demência³². Perante testes de memória padronizados, a perda de memória tem desvio de 1,5 abaixo do padrão no MCI.¹³ Nesta fase os doentes podem apresentar déficits de memória ou noutros domínios cognitivos, como a função executiva ou linguagem.¹² A taxa de progressão de MCI para demência é de uma taxa aproximada de 5% a 25% ao ano. O diagnóstico precoce possibilita um melhor cuidado ao doente, nem que seja o uso de novos tratamentos que possam retardar a progressão da doença.³² MCI pode ser classificado como “amnésico” ou “não amnésico”, associados a déficits de um ou mais domínios cognitivos. Relativamente à classificação que tem maior risco de progressão para DA é o MCI amnésico, onde há o prejuízo da recordação e reconhecimento;³³

3. Fase de demência da DA

Esta fase pode ser subdividida em 3 partes, de acordo com a sintomatologia cardinal da DA que está associada:

- a) estadio inicial da DA: Começam a sintomas perceptíveis que interferem com as atividades de vida diárias, como por exemplo ir as compras, cuidar da casa.¹³ Há perda de concentração e memória, desorientação espacial e temporal, mudanças de humor e desenvolvimento de estado depressivo²³. A maioria dos doentes permanece preocupada com estes déficits, embora alguns apresentem anosognosia;¹³
- b) estadio intermédio/moderado: a linguagem torna-se comprometida, inicialmente na denominação, seguida da compreensão e por fim da fluência.¹³ Pode haver apraxia, enfrentando problemas na leitura, escrita e fala.²³ Copiar figuras geométricas, realizar cálculos matemáticos ou mesmo indicar as horas são tarefas difíceis de realizar.¹³ Neste estadio é previsível algum comprometimento das áreas do córtex cerebral responsáveis por estas funções²³. A presença de sintomas neuropsiquiátricos como apatia, desinibição, agitação e psicose são comuns.¹²

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

- c) estadio avançado: alguns doentes permanecem com a capacidade de caminhar sem rumo. A perda do discernimento e raciocínio cognitivo é inevitável e os delírios são comuns (identificação incorreta do familiar que o trata);¹³ A locomoção é arrastada, com rigidez muscular generalizada com lentidão e inadequação dos movimentos. Com a progressão da doença, com a acumulação severa de placas neuríticas e tranças neurofibrilares, o individuo acaba por ficar acamado e dependente, apresentado dificuldades para engolir e urinar ²³, com dependência total nas AVD's. O surgimento de reflexos tendinosos hiperativos e espasmos mioclónicos podem ocorrer de forma espontânea ou em resposta a estímulos físicos ou auditivos.¹³ Apesar de não ser a causa direta da morte, a DA aumenta consideravelmente a suscetibilidade a complicações que, eventualmente, podem ser fatais. As causas de morte mais comuns são desnutrição, infecções secundárias (pneumonia de aspiração), embolia pulmonar e cardiopatias.¹³

Após o diagnóstico de DA, a esperança de vida média é de cerca de 8 a 10 anos.

Em termos comparativos relativamente à norma portuguesa da DGS, diretrizes clínicas atuais publicadas por diversos países, algumas após 2018 e outras anteriores a isso, permanecem consistentes e inalteradas nas últimas duas décadas. Há a recomendação de atualizações periódicas de modo a integrar os avanços tecnológicos e médicos relacionados com a DA. ³⁴

2.6.2 Uso de Biomarcadores

Um biomarcador é um parâmetro utilizado para avaliar um processo biológico, bem como os efeitos associados ao uso farmacológico de uma terapia, que pode ser normal ou patogénico.^{14,35} Este biomarcador pode ter evidências distintas, ou seja, pode ser útil para determinar a etiologia de uma doença, mas não ser necessariamente útil para prever a sua progressão ou mesmo o tempo de progressão. Pode ser necessário recorrer a diferentes biomarcadores com uma utilidade que é variável a curto e a longo prazo.³⁶

Tal como foi referido, o envelhecimento é o principal fator de risco para a DA, bem como para outras doenças neurodegenerativas.¹³ O envelhecimento associado a fatores de risco externos e internos, aumenta o risco de agregação proteica.¹³ Sendo a DA uma doença neurodegenerativa associada a existência de proteínas propensas à amiloidose, que se propagam perante outros neurónios, muitos dos esforços têm sido

desenvolvidos, ao longo dos anos, para identificar biomarcadores que categorizem o estadiamento da DA bem como o desenvolvimento de terapêuticas.^{13,14}

Na DA, o uso da neuroimagem e a análise de proteínas em biofluidos são os biomarcadores mais utilizados (Figura 6).^{35,37}

Apesar do diagnóstico definitivo de DA, de momento, exigir um exame histopatológico, caracterizado pela presença de placas β A, NFTs e degeneração cortical neuronal (principalmente no hipocampo)¹², com a evolução nos biomarcadores²⁴ (sem ocorrência de coma) pretende-se que sejam abrangidas diversas categorias, como o diagnóstico e o estadiamento.³⁷

Os biomarcadores na DA são agrupados em três categorias principais consoante os últimos critérios³⁷:

- Biomarcadores centrais relacionados com as alterações neuropatológicas da DA;
 - A deposição extracelular da proteína β A e a p-tau no cérebro são os dois principais biomarcadores^{14,36};
- Biomarcadores não específicos, envolvidos na fisiopatologia da DA, mas também presentes noutras doenças cerebrais;
- Biomarcadores de doenças concomitantes comuns não relacionadas à DA.³⁷

Para além da sua categorização, temos a forma de obtenção e valorização. Podem ser biomarcadores obtidos em exames de neuroimagem, obtidos por punção lombar para obtenção de LCR e obtidos a partir do plasma sanguíneo.

Os biomarcadores de neuroimagem incluem a RM estrutural que permite avaliar a atrofia cerebral do lobo temporal medial, a PET com ¹⁸F-fluorodesoxiglicose (FDG) que permite a medição do metabolismo da glicose, a PET com traçadores para a proteína β A e a PET com traçadores para proteína tau.^{35,37} Normalmente estes biomarcadores são utilizados para diagnóstico, estadiamento e prognóstico. A neurodegeneração cerebral ou lesão cerebral, por sua vez, podem ser avaliadas por três técnicas de imagiologia sendo estas TC, RM e PET.

Biomarcadores fluidos obtidos numa análise ao LCR incluem os rácios híbridos. Utilizam rácios entre p-tau 181, proteína β A42, proteína β A40 e proteína tau total (T-tau). A proteína β A42 é a menos comum e mais propensa à agregação, comparativamente com o β A40 (Figura 7); O T-tau reflete a intensidade da neurodegeneração e a p-tau 181 está correlacionada com a formação de NFTs.^{35,37} A análise de biomarcadores no LCR apresenta limitações, como a necessidade de um procedimento invasivo.

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

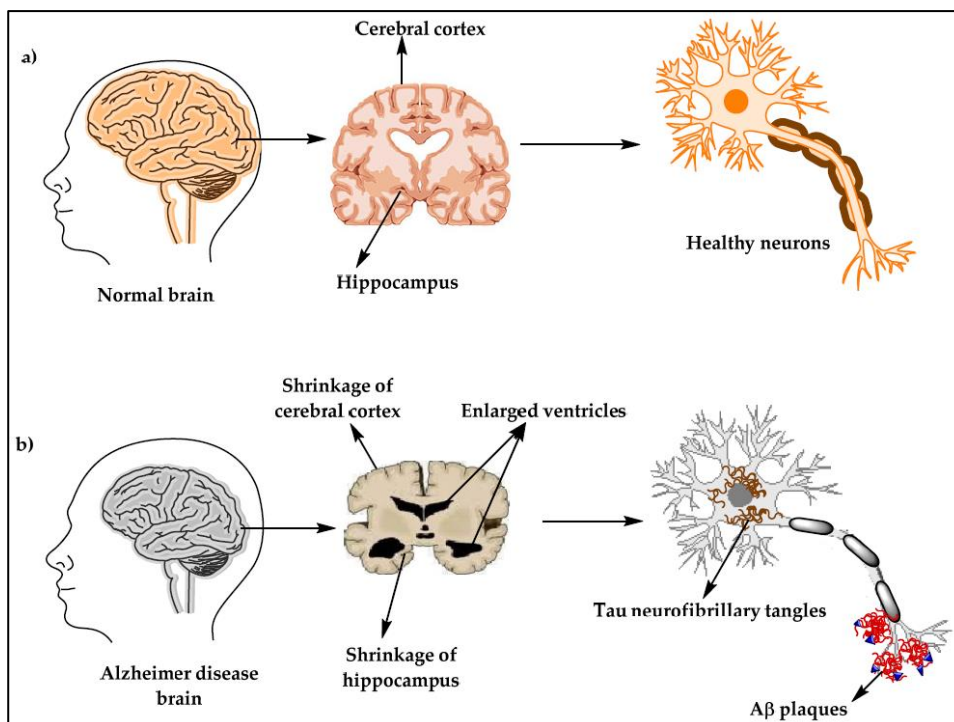


Figura 6 – Imagem representativa e comparativa entre um cérebro normal versus DA e a implicação/benefício dos biomarcadores. Obtido de 23

A punção lombar não está isenta de efeitos adversos como a cefaleia pós-punção, surgindo até 3 dias após o procedimento, podendo ocorrer até 18% dos pacientes; a dor lombar, a dor radicular e as parestesias. Complicações mais raras (1 em 10000 pacientes) potencialmente incapacitantes ou fatais são a infecção, as hemorragias cerebrais ou espinhais bem como a trombose venosa cerebral. Devem ser normalizados os fatores hemostáticos ou mesmo a sua suspensão antes da punção lombar.³⁸

A utilização de biomarcadores do plasma tem o benefício de não requerer um processo tão invasivo para a sua obtenção.¹⁴ A presença de DA ocorre na maioria em idosos, podendo estes apresentar outra patologia. As sinucleinopatias incluem doença de Parkinson, demência por corpos de Lewy e a atrofia de múltiplos sistemas que tem como característica patológica sem coma a formação de agregados de alfasinucleína (α -Syn). Um biomarcador presente no LCR que permite a identificação de uma destas copatologias é a α -Syn Seed Amplification Assay (α -Syn-SAA).³⁹

No LCR é possível também detetar neurofilamentos de cadeia leve ⁴⁰ (NfL-*neurofilament light*), sendo este um biomarcador associado a neurodegeneração cerebral e a proteína ácida glial fibrilar (GFAP) biomarcador que surge devido à atividade dos astrócitos aquando de processos inflamatórios³⁷. O NfL tem como função controlar o diâmetro axonal, modelando a resposta neuronal aos estímulos nervosos. Após uma lesão axonal estes NfL ficam no espaço extracelular, ou seja, LCR. Ambos os biomarcadores NfL e GFAP estão presentes no LCR como também a nível plasmático.

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

Os biomarcadores plasmáticos possibilitam o diagnóstico e estadiamento, principalmente através da p-tau 217. Esta tem forte correlação com os níveis de p-tau do LCR e com os achados de PET Amiloide e PET Tau.^{41,42}

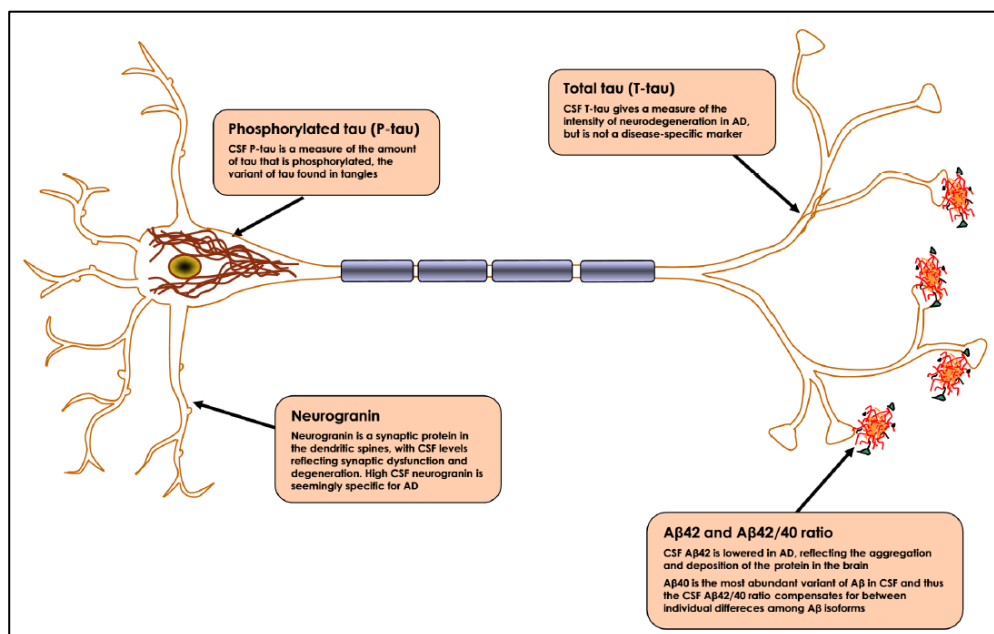


Figura 7 – Representação de um neurônio e de alguns dos biomarcadores medidos no LCR, bem como locais de deposição. Obtido de 59

2.6.3 Técnicas de neuroimagem

A obtenção de imagem médica em determinadas patologias é uma ferramenta essencial, tanto para o diagnóstico, o seguimento e mesmo o tratamento. A imagem médica pode-se dividir em duas categorias principais, a diagnóstica e a terapêutica.⁴³ De acordo com o intuito deste escrito, abordar-se-ão algumas das modalidades de imagem diagnóstica.

Começando pela utilização da TC crânio-encefálica, esta é a modalidade de imagem diagnóstica inicialmente utilizada na DA com menor custo associado, no entanto, de menor qualidade imagiológica comparativamente com a RM.⁴⁴ Esta, para além do menor custo associado, é frequentemente mais acessível e rápida na obtenção de imagem nas situações em que a RM é desaconselhada.⁴⁴ A TC permite fornecer imagens detalhadas que retratam a densidade do tecido (osso-hiperdenso/água-hipodenso), permitindo descartar patologias que possam mimetizar a sintomatologia de DA.⁴⁴ Pode detetar anomalias estruturais cerebrais, como o aumento dos ventrículos ou sinais de atrofia cortical. De sublinhar que apesar destas alterações poderem estar associadas à DA, não são patognomónicas da mesma, podendo estar presentes noutras patologias ou até mesmo serem características do indivíduo devido à sua idade.¹² A TC

como técnica imagiológica tem o benefício de permitir uma aquisição de imagem em tempo reduzido. Apesar de só permitir a obtenção de informação estrutural, a rápida aquisição de imagem é uma vantagem principalmente no que concerne a utentes observados em regime de ambulatório, no serviço de urgência (para descartar outras patologias tratáveis como acidente vascular cerebral, hidrocefalia ou tumor cerebral) ou desafiantes a nível comportamental.

A RM é outro dos exames complementares de diagnóstico que permite de maneira não invasiva (sem uso de radiação ionizante), adquirir imagens estruturais cerebrais como é o caso da redução do volume do hipocampo e/ou a atrofia do lobo temporal medial.^{12,32} Tal como a TC, a RM não confirma o diagnóstico definitivo de DA mas permite identificar padrões específicos indicativos de outras doenças neurodegenerativas que cursam com demência, como é a degeneração lobar frontotemporal.¹² Mais recentemente, a RM volumétrica ponderada em T1, permitir medições precisas (espessura, volume, área de superfície), que podem ser aplicadas às regiões de interesse (ROI) anteriormente mencionadas. Estas medições permitem avaliar o grau de atrofia cerebral e diferenciar um MCI progressivo de um que está estável.³²

Para além da avaliação estrutural cerebral, a RM também pode avaliar a função cerebral. A RM funcional (RMf) é um método não invasivo que permite analisar a conectividade funcional entre regiões cerebrais. É conseguido através da medição de alterações nos níveis de oxigénio no sangue, que servem de indicador da atividade neuronal. Esta técnica de imagem ainda não foi validada apesar de bons resultados em estudos efetuados.³² A RM, comparativamente às outras técnicas imagiológicas, permite a obtenção de imagem sem expor o indivíduo a radiação ionizante. Contudo, o seu elevado tempo de obtenção de imagem aliado a uma consola fechada, que produz vários sons durante a aquisição, é uma desvantagem para indivíduos idosos ou com claustrofobia. Adicionalmente, estes são fatores que contribuem para uma maior dificuldade em manter a imobilização.

A PET é uma técnica imagiológica de medicina nuclear que se serve do uso de radiação ionizante através do uso de radiofármaco (conjunto de substância orgânica com isótopo radioativo). A nível do estudo da DA, a PET permite analisar o metabolismo cerebral, a deposição da proteína β A (PET Amiloide) e a deposição de proteína tau (PET Tau).^{12,14} Para esta análise funcional são necessários radiofármacos, cuja escolha depende do tecido ou estrutura a visualizar. Para o metabolismo cerebral é utilizado um radiofármaco ¹⁸F-FDG que revela alterações no metabolismo da glicose¹⁵, especialmente no hipocampo sem coma, em indivíduos com DA precoce ou pré-clínica.¹² A PET amiloide permite a deteção da proteína β A, cuja acumulação é um parâmetro

característico da DA e um valor fora da média permite o diagnóstico biológico de DA.^{12,37} O radiofármaco mais conhecido é o ¹¹C-PiB no entanto, já existem outros como o ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-Florbetapir, ¹⁸F-Flortaucipir entre outros. A PET-Tau também tem associado radiofármacos específicos e o intuito é a deteção das p-tau que formam os NFTs. Estudos demonstram que os NFTs têm maior correlação com a progressão da doença, atrofia e sintomatologia clínica do que o PET amiloide.⁴⁵ A PET como aspeto negativo comparativamente a RM, tem o alto custo associado à produção dos radioisótopos e a exposição a radiação ionizante.⁴⁴

Outra técnica imagiológica integrada na área da medicina nuclear e que permite uma avaliação funcional é a SPECT – *Single-Photon Emission Computed Tomography*. Esta técnica permite a obtenção de imagens tridimensionais da perfusão cerebral.³²

As várias técnicas imagiológicas são atualmente alvo de estudo contínuo que visa a sua otimização, quer a nível da qualidade da informação útil que fornecem, quer nos aspetos logísticos e técnicos inerentes à imagiologia. Importante mencionar os equipamentos híbridos como por exemplo a PET-TC. Estes demonstram cada vez mais, maior utilidade dado que, permitem a obtenção de várias técnicas imagiológicas em simultâneo e durante quase o mesmo tempo de aquisição. Desta forma, numa aquisição de imagem podemos aliar a informação anatómica aos dados funcionais. Apesar de o elevado custo económico atualmente inerente a este tipo de equipamentos, a PET-RM, um dos equipamentos híbridos mais promissores, terá um papel crucial na imagiologia futura.⁴⁶

2.6.4 Critérios diagnósticos da Doença de Alzheimer em 2024

O grupo de trabalho promovido pelo *National Institute on Aging* e a *Alzheimer's Association*, elaborou e apresentou, em 2011, dois conjuntos de critérios: critérios clínicos básicos e critérios de pesquisa clínica.³⁶ Os critérios clínicos e respetivo estadiamento da DA (ponto 2.6.1) ainda são vigentes até a data em Portugal.²⁹ Os critérios de pesquisa clínica têm vindo a ser atualizados^{36,37,47} consoante o avanço científico e são recomendados, por enquanto, apenas em contexto de investigação (centros académicos e ensaios clínicos).^{36,37,47} Apesar disso, a atualização de 2024, pode ser a ponte para um documento clínico subsequente.³⁷

A definição de DA, nos critérios diagnósticos, difere dos clínicos ainda usados. A DA é definida como um processo biológico que se inicia com o surgimento das alterações neuropatológicas características da DA, enquanto o indivíduo ainda está assintomático. Este conceito de definir uma doença com base na sua biologia, em vez de uma descrição síndrome, tem sido padrão noutras áreas da medicina como na oncologia e também

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

para outras doenças neurodegenerativas como é o caso da doença de Parkinson, doença de Huntington e esclerose lateral amiotrófica.³⁷ A progressão da carga neuropatológica leva, posteriormente, ao aparecimento e agravamento de sintomatologia clínica.³⁷ A síndrome deixa de caracterizar e representar a possível etiologia da DA.^{37,47}

Para analisar a carga neuropatológica e a sua progressão são utilizados biomarcadores baseados em exames de imagem, análises de LCR e análises sanguíneas, de acordo com a última revisão.³⁷

Os princípios que regem a definição da DA, pela sua biologia, são os seguintes:

- DA é caracterizada por achados neuropatológicos específicos, logo a deteção dessas alterações por meio de biomarcadores equivale ao diagnóstico da doença;
- DA existe em continuum. A doença é evidente *in vivo* com a deteção de biomarcadores específicos mesmo quando a pessoa está assintomática;
- Os sintomas são consequência do processo da doença e não são necessários para o diagnóstico da DA;
- Indivíduos com biomarcadores alterados, estão doentes e estão em risco de desenvolver sintomas de DA;
- Síndromes clínicas comumente observadas na DA podem também ser causadas por outras doenças, logo a apresentação clínica isolada deixa de ser suficiente para o diagnóstico;
- A mesma biologia da DA pode resultar em diferentes manifestações fenotípicas (influência de fatores ambientais, alimentares, atividade física, *etc*).

A atualização de Jack *et al.* (2024), para o anterior documento (Jack *et al.* (2024)), evidencia três desenvolvimentos:

- a) Novos tratamentos direcionados para a patologia principal da doença foram aprovados pela primeira vez pelas autoridades regulatórias;
- b) Diagnóstico da DA através de biomarcadores sanguíneos, tornando o diagnóstico de DA mais acessível e com potencial de revolucionar o atendimento clínico; à data deste escrito não há aprovação regulatória;
- c) Reconhecimento que, biomarcadores de imagem e de biofluidos (LCR e Plasma sanguíneo) podem ser utilizados para categorizar a DA.

Na tabela 1 estão representados os biomarcadores consoante as três categorias principais e subdivididos consoante a sua especificidade, para um processo patológico ou proteína relacionado com a DA.

Na categoria de biomarcadores centrais, há a divisão em centrais tipo 1 e tipo 2, cuja diferença é o momento do aparecimento da anormalidade e do uso pretendido. Pertencentes ao subtipo T1 as variantes da proteína tau fosforilada na região média (p-tau 217, 181 e 231) tornam-se anormais aproximadamente ao mesmo tempo que se

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

denotam alterações na PET amiloide e antes da PET tau. No subtipo T2 outros fragmentos (MTBR-tau243 – fragmento na região de ligação ao microtúbulo) tornam-se anormais mais tarde e perto do início de aparecimento de alterações na PET tau.

Tabela 1 - Categorização de biomarcadores de fluido e de neuroimagem. Adaptado de Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup³⁷

Categoria	Análise do LCR ou plasma sanguíneo	Neuroimagem
Biomarcadores centrais do tipo 1		
A (proteínoptia β A)	β A42	PET Amiloide
T1 (proteínoptia tau fosforilada e secretada)	p-tau217, p-tau181, p-tau231	---
Biomarcadores centrais do tipo 2		
T2 (proteínoptia tau)	MTBR-tau243, outras formas fosforiladas da proteína tau	PET Tau
Biomarcadores não específicos envolvidos na patofisiologia da DA		
N (Lesão, disfunção ou degeneração do neurópilo)	NfL	RM anatômica, PET FDG
I (Inflamação) Ativação astrocítica	GFAP	---
Biomarcadores de co-patologia não relacionada com DA		
V (Lesão vascular cerebral)	---	RM ou TC com indício de AVC; Hiperintensidade da Substância Branca (WMH)
S (α -sinucleína)	α -sinucleína - SAA	---

Legenda: LCR líquido cefalo-raquidiano; NfL cadeia leve de neurofilamento; GFAP proteína glial fibrilar ácida; AVC: Acidente vascular cerebral isquêmico

Comparativamente ao modelo de Jack *et al.* (2024), os critérios foram alterados à luz do novo conhecimento. Biomarcadores identificados em técnicas de imagem e identificados em biofluidos (LCR ou Plasma) estão agora separados dentro da mesma categoria. Foram também adicionadas três categorias de biomarcadores:

- i. I (mecanismos inflamatórios/imunológicos);
- ii. V (lesão vascular cerebral)
- iii. S (α -sinucleína)

Os biomarcadores V e S são relevantes para o diagnóstico e estadiamento de patologias que estão presentes ou surgem no indivíduo, mas não diretamente relacionadas com a DA, isto principalmente em idosos.³⁷

No diagnóstico de DA³⁷ só são necessários os biomarcadores centrais tipo 1, mais especificamente a subcategoria A e T1, definindo o estágio inicial da DA que pode ser detetada in vivo, tanto em indivíduos assintomáticos e para confirmação de DA subjacente em indivíduos sintomáticos. Os biomarcadores centrais do tipo 1, incluídos

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

no LCR e/ou plasma sanguíneo tornam-se anormais aproximadamente ao mesmo tempo que os resultados obtidos por PET amiloide. Estes biomarcadores pertencem às categorias A, T1 ou a rácios entre biomarcadores A e T1 obtidos no LCR.

Os biomarcadores centrais do tipo 2, estão mais intimamente ligados ao aparecimento de sintomas. Quando são combinados com os biomarcadores centrais do tipo 1 permitem estadiar a gravidade biológica da doença e a taxa de progressão em indivíduos sintomáticos e ainda avaliar o risco de progressão a curto prazo em indivíduos assintomáticos.³⁷ Para o diagnóstico, a tabela 2 apresenta os biomarcadores consoante o uso pretendido, ou seja, diagnóstico, estadiamento, prognóstico, indicador do efeito biológico do tratamento e identificação de comorbilidades. Comparativamente com a tabela 1, a tabela 2 separa os fluídos por onde se detetam os biomarcadores. Pode ser proveitoso usar um método em vez de outro.

Apesar de todos estes avanços diagnósticos e posterior incorporação na prática clínica, é importante sublinhar que não existem biomarcadores com uma sensibilidade e especificidade de 100%.³⁷ Um médico não pode ser restringido no seu julgamento clínico, mesmo em situações em que os testes diagnósticos apresentem evidências claras de que poderá ser DA.

Por exemplo, um exame PET amiloide negativo, não significa a ausência total cerebral de β A, pois, para ser definido como um exame normal houve a necessidade da criação de um ponto de corte dentro de uma estimativa de valores e a incerteza diagnóstica existe sempre para valores próximos ao ponto de corte.³⁷ Outro ponto que deverá ser lembrado, é que o surgimento e o interesse em critérios de diagnóstico através da pesquisa de biomarcadores pretende responder a duas questões em doentes com MCI³⁶:

- a) Determinar a etiologia subjacente, de modo a definir o respetivo tratamento;
- b) Qual a probabilidade de evolução para um estadio mais avançado de MCI ou mesmo demência.

Tabela 2 - Uso de biomarcadores de neuroimagem e fluído. Adaptado de Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup ³⁷

Uso	LCR	Plasma	Neuroimagem
Diagnóstico de DA			
A	---	---	PET Amiloide
T1	---	p-tau217	---
Rácio híbridos	p-tau181/ β A42, t-tau/ β A42, β A42/40	%p-tau217	---

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

Estadiamento, prognóstico e indicador do efeito biológico de tratamento			
A	---	---	PET Amiloide
T1	---	p-tau217	---
Ratio híbridos	p-tau181/ β A42, t-tau/ β A42, β A42/40	%p-tau217	---
T2	MTBR-tau243 ou outras formas	MTBR-tau243 ou outras formas	PET Tau
N	NfL	NfL	RM anatómica, PET FDG
I	GFAP	GFAP	---
Identificação de comorbilidades			
N	NfL	NfL	RM anatómica, PET FDG
V			RM ou TC com indício de AVC; WMH
S	α -sinucleína - SAA		

Legenda: LCR líquido cefalo-raquidiano; NfL cadeia leve de neurofilamento; GFAP proteína glial fibrilar ácida; AVC Acidente vascular cerebral isquémico; WMH Hiperintensidade da Substância Branca

Conforme referido, o uso clínico de biomarcadores, também referido em Jack *et al.* (2024), destina-se à avaliação de indivíduos sintomáticos e não cognitivamente íntegros, auxiliando na avaliação clínica de indivíduos com MCI. No entanto, nada nos garante que num futuro próximo não comece a haver o diagnóstico de DA em indivíduos assintomáticos e seja critério clínico. Outra implicação médica no seu uso, é que a presença anormal de biomarcadores centrais tipo 1 anormais confirmam a patologia de DA em indivíduos sintomáticos, mas não exclui a procura de outras possíveis causas. O conjunto da avaliação clínica e biológica permite auxiliar no aconselhamento, avaliação e personalização de tratamentos sintomáticos e na melhoria do impacto futuro da DA.^{37,47}

Com os critérios diagnósticos baseados nos biomarcadores consegue-se estadiar a DA, a partir da gravidade biológica bem como a partir da gravidade dos sintomas clínicos.

Para a elaboração de um estadiamento biológico, foi proposta a utilização de apenas biomarcadores centrais com 4 estadios:

- Estadio A: Biomarcadores com alterações emergentes;
- Estadio B: Biomarcadores com alterações iniciais;
- Estadio C: Biomarcadores com alterações intermediárias;
- Estadio D: Biomarcadores avançadamente alterados.

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

A utilização dos biomarcadores N e I não foi considerada por serem inconsistentes entre indivíduos e porque nem sempre seguem um padrão proporcional à gravidade.^{37,47}

O estadiamento biológico implica a progressão patológica, sendo os primeiros sinais caracterizados pela existência de βA , seguidos da deteção de proteína tau e os restantes fragmentos. A amiloidose parece facilitar a disseminação topográfica da proteína tau, sendo o acúmulo de tau geralmente nas áreas temporais médias.⁴⁸

Uma vez que apenas os biomarcadores centrais são tidos em conta, aquando do estadiamento, é possível obter-se um estadiamento imagiológico apenas (PET Amiloide + PET Tau), um estadiamento por combinação de biofluidos e PET Tau e/ou um estadiamento somente com biofluidos.

No estadiamento biológico para PET Amiloide e PET tau o Jack *et al.* (2024) sugere a seguinte sequencia de eventos na figura 8:



Figura 8 – Esquemática da sequência de deteção de biomarcadores aquando do estadiamento biológico da DA. Adaptado de 37

Com base na sequência de eventos e a captação topográfica de PET, numa região de interesse onde normalmente surge a proteína tau, podemos ter os seguintes estádios como esquematizados na tabela 3.

Tabela 3 - Estadiamento biológico por PET. Adaptado de Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup³⁷

Estadio	PET Amiloide	PET tau região temporal medial	PET tau captação neocortical moderada	PET tau captação neocortical elevada
A: Emergente	+	-	-	-
B: Inicial	+	+	-	-
C: Intermédio	+	+	+	-
D: Avançado	+	+	+	+

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

É importante sublinhar que, tanto em Jack *et al.* (2024), bem como em Jack *et al.* (2018), a utilização de um único ponto de corte para alterações de estadio poderá não ser a única abordagem. De forma idêntica, a proteína βA apresenta um aumento contínuo, no entanto, apenas tem uma forma dualista de a descrever, ou sim ou não. Evidências científicas referem que um PET Amiloide com um valor mais elevado está associado a uma doença mais avançada e a piores desfechos. ⁴⁹

No caso de um estadiamento combinado entre biofluidos e imagiológico, é possível determinar se o indivíduo tem DA a partir de biomarcadores de fluidos centrais. De forma a integrar os estádios com precisão, atualmente seria requerido uma PET tau.

O estadiamento biológico com fluidos (sangue ou LCR) é apenas conceptual pois seria necessário para além da sequência de eventos, haver correlação quantitativa no *continuum*, entre componentes proteicos e a sua associação a ensaios imagiológicos. À semelhança dos modelos de estadiamento anteriores, apresenta-se na tabela 4 a conjugação de biomarcadores fluidos e o estadiamento biológico de A a D.

Tabela 4 - Estadiamento biológico com biomarcadores de fluido. Adaptado de Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup ³⁷

	Biomarcadores Estadio emergente (A)	Biomarcadores Estadio Inicial (B)	Biomarcadores Estadio Intermédio (C)	Biomarcadores Estadio Avançado (D)
Biomarcadores de fluido	LCR $\beta A_{42}/40$, p-tau181/ βA_{42} , t-tau/ βA_{42} , e outras análises plasmáticas	Outras formas de p-tau	MTBR-tau243	Fragmentos tau não fosforilados

Perante o diagnóstico de DA, o indivíduo pode ser acompanhado clinicamente e continuamente a partir desse momento, com um estadiamento biológico e um estadiamento clínico (numérico ou sindrómico).

O estadiamento clínico numérico reflete a progressão sequencial da DA, tendo em conta o diagnóstico biológico, enumerado em 7 estádios:

- Estadio 0: Indivíduos assintomáticos e sem apresentação de biomarcadores positivos
 - Seriam integrados neste estadio indivíduos que já possuem a doença desde o nascimento (ex.: DA por síndrome de Down)
- Estadio 1: Evidência de biomarcador de DA em indivíduos assintomáticos

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

- Estadio 2: Declínio transitório, caracterizado pelos primeiros sintomas clínicos detetáveis que podem ser causados por DA, em indivíduos cognitivamente íntegros. É definido pela presença de um ou mais:
 - Declínio cognitivo objetivo;
 - Declínio cognitivo subjetivo;
 - Dificuldades neuro-comportamentais subtis.
- Estadio 3: MCI sem severidade suficiente para causar perda funcional significativa. O indivíduo ainda realiza algumas tarefas de forma independente, mas ineficientemente algumas atividades de vida diárias;
- Estadio de 4 a 6: Demência com perda funcional progressiva conforme a progressão no estadio.

O estadiamento clínico sindrômico é e será uma das primeiras etapas aquando avaliação clínica do doente, antes de qualquer avaliação por biomarcadores. Corresponderiam aos seguintes estádios:

- estadio clínico 1 -> indivíduos cognitivamente não comprometidos
- estadio clínico 2 -> declínio cognitivo subjetivo sem critérios de MCI;
- estadio clínico 3 -> MCI
- estadio clínico 4, 5 e 6 -> correspondência à demência leve, moderada e grave.

A diferença entre o estadiamento clínico numérico e o sindrômico é que o sindrômico não depende do diagnóstico biológico e pode ser aplicado a indivíduos com ou sem a DA. O estadiamento clínico e biológico são comparáveis e integráveis num só. Esta diferenciação tem o seu fundamento pois, a DA, como já foi referido anteriormente é uma proteínopatia cerebral complexa, crónica e progressiva, cujo avanço ocorre de forma não linear. Os sinais e sintomas clínicos e as alterações patofisiológicas da DA ocorrem em diferentes sistemas biológicos e em diferentes momentos. Em diferentes indivíduos, pode haver a coexistência de outras patologias, fatores de resistência e reserva cognitiva. O modelo integrado entre o estadiamento clínico e biológico está apresentado na tabela 5.

Através dos dados apresentados na tabela 5, verificamos a necessidade de uma abordagem integrativa, abrangente e multidimensional da DA ⁴⁸. Indivíduos acima das células da tabela preenchidas a cinza, apresentam carga patológica de DA acima da média. Indivíduos abaixo, apresentam um estadio clínico melhor que o esperado, tendo em conta o avanço patológico da doença.

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

Tabela 5 - Integração do estadiamento biológico e clínico. Adaptado de Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup ³⁷

	Estadio Clínico 0	Estadio Clínico 1	Estadio Clínico 2	Estadio Clínico 3	Estadio Clínico 4-6
Estadio Precoce(A)	x	1A	2A	3A	4-6A
Estadio Inicial (B)	x	1B	2B	3B	4-6B
Estadio Intermédio (C)	x	1C	2C	3C	4-6C
Estadio Avançado (D)	x	1D	2D	3D	4-6D

2.6.5 Diagnóstico diferencial de Doença de Alzheimer

Um indivíduo que recorre ao sistema de saúde com suspeita de DA, está sujeito a um amplo diagnóstico diferencial a ter em consideração. Algumas das causas neurológicas neurodegenerativas que têm de ser tidas em conta para um diagnóstico diferencial da DA, a nível clínico, são ^{24,50}:

- Demência de corpos de Lewy⁵¹:
 - Diferenciação de DA por:
 - Flutuações cognitivas com variações pronunciadas na atenção e alerta;
 - Alucinações visuais recorrentes;
 - Parkinsonismo;
 - Transtorno do comportamento do sono REM.
- Demência frontotemporal⁵²:
 - diferenciação de DA por:
 - Alterações na: personalidade, função executiva, comportamento social e emocional.
- Demência vascular ⁵³:
 - depende da localização das lesões vasculares e da área cerebral afetada. Uma apresentação comum é:
 - Déficit de atenção;
 - Dificuldade no processamento de informações;
 - Dificuldade em atividades complexas;
 - Pensamento e comportamento desorganizados.

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

- Alterações neuropatológicas relacionadas à encefalopatia TDP-43 (transactivation response DNA-binding protein 43). Este é designado de LATE - *Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy*.
 - LATE é uma doença neurodegenerativa em adultos mais velhos, caracterizada por comprometimento da memória e acumulação patológica de TDP-43, particularmente no lobo temporal medial.

Para além do referido acima, alguns podem apresentar sinais e sintomas que correspondem a etiologias clássicas e conseqüentemente a uma patologia específica, no entanto, nem sempre assim acontece ⁵⁰. Pode haver a conjugação de várias doenças sugerindo síndromes cognitivo comportamentais específicos. Tais síndromes e a associação de doenças está apresentada na tabela 6.

Tabela 6 - Síndromes cognitivo-comportamentais e o diagnóstico diferencial. Adaptado de 50

Síndrome cognitivo-comportamental	Manifestações clínicas	Diagnóstico Diferencial neuropatológico
Síndrome Amnésico Progressivo (único ou em multidomínios)	Dificuldade de aprendizagem e aquisição de nova informação. Por vezes acompanhado de disfunção executiva, depressão ou ansiedade	DA DA com comorbilidades (DA+ CVD, DA+DCL > DA + CVDCD + DCL) Esclerose hipocampal, doença de semente argirogílica, CVD pura, DCL pura, proteínopatia TDP-43; LATE, PART Raramente DFL
Síndrome Afásico Progressivo ou Síndrome Afásico Progressivo de Multidomínios	Afetação da fala e linguagem como anomia, agramatismo, erros da fala, incapacidade de repetição, défice de compreensão, alexia ou agrafia	Variante APP devido a DA e menos a DFL Variante semântica APP devido a DFL-TDP43 raramente devido a DFL-tau ou DA Variante não fluente de APP devido a DFL-tau ou DFL-TDP43; Raramente devido a DA
Disfunção Visuo-espacial Progressiva	Dificuldade na perceção visual e/ou espacial e cognição, associado a apraxia de membro, alexia, agrafia, acalculia e disfunção cognitiva das regiões corticais posteriores	Frequentemente DA Por vezes causado por DFL-DC ou DA+DCL Raramente DCL Muito raramente DFL-TDP43

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

Síndrome Disexecutivo e/ou Comportamental Progressivo	Alterações de função executiva com ou sem apatia ou alterações de personalidade, comportamento social ou emocional	Frequentemente DFL, DA ou DA+ CVD Por vezes causado por DFL-PSP paralisia supranuclear progressiva, DFL-DC ou CVD Raramente por DCL
Síndrome Parkinsónico Cognitivo-comportamental Progressivo	Flutuações de défice cognitivo, alucinações visuais recorrentes, movimentos espontâneos extrapiramidais, perturbação de sono REM	Normalmente por DCL ou DCL +DA Por vezes por DCL e DFL ou DV Raramente por DFL-DC ou DFL-PSPS
Síndrome Cortical Cognitivo-somatosensoriomotor Progressivo	Dificuldades cognitivas e sensoriomotores corticais (inclui função executiva com rigidez assimétrica e outras disfunções motoras)	Normalmente DC Por vezes devido a DA, DFL-PSP, DFL-doença de Pick ou DFL-TDP43 Raramente devido a DCL
Síndrome PSP	Instabilidade postural, paralisia supranuclear visual com variações de sintomas cognitivos, comportamentais ou do movimento	Normalmente DFL-PSP Por vezes causado por DFL-DC Raramente devido a DCL

Legenda da tabela: DA: Doença de Alzheimer; CVD: Contribuição vascular para Demência; DCL: Demência Corpos de Lewy; LATE: Encefalopatia TDP-43 relacionada com a idade predominantemente límbica; PART: patologia tau relacionada com a idade; DFL: Degeneração frontotemporal lobar; APP: Afasia primária progressiva; DC degeneração corticobasal; PSP paralisia supranuclear progressiva

3 Neuroimagem e a Doença de Alzheimer

3.1 Ressonância Magnética

3.1.1 Estrutural

A RM estrutural permite a obtenção de imagens de modo a estagiar, verificar a progressão da doença e possível identificação de comorbilidades (tabela 2). A diminuição da espessura do córtex cerebral e perda de tecido cerebral são evidências passíveis de serem retiradas desta técnica.⁵⁴ As alterações estruturais na DA estão resumidas na tabela 7.

Tabela 7 - Alterações características de DA que podem ser identificadas em RM estrutural. Baseado em⁵⁴

Características identificadas RM estrutural	Descrição
Volume do hipocampo	Associado às funções de memória. Um valor menor indica maior atrofia.
Volume do córtex entorrinal	Associado às funções de memória. Um valor menor indica maior atrofia.
Expansão dos ventrículos	Indica o risco de Doença de Alzheimer.
Volume do giro fusiforme	Um valor menor indica maior atrofia.

Na figura 9 estão representados diferentes cortes axiais em T2 (destaca fluídos), agrupados em linhas, de indivíduos normais, com MCI e com DA, onde se vê o aumento dos ventrículos laterais.

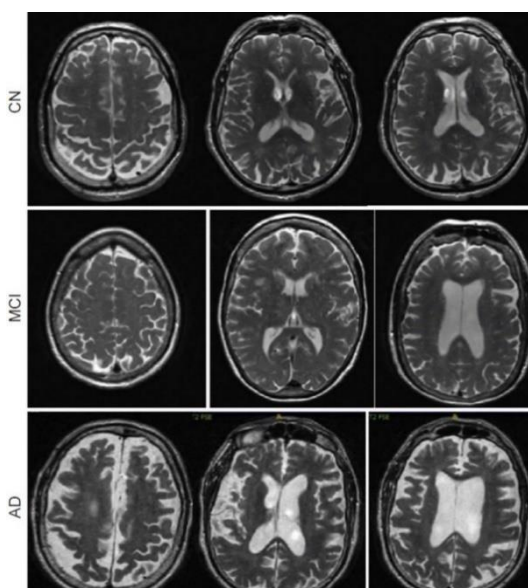


Figura 9 – Imagens RM-T2W com evidência do aumento ventricular lateral no continuum da DA. Obtido de⁵⁴

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

Na figura 10 encontra-se representada outra comparação de imagens de RM, ponderadas em T1, do corte coronal do cérebro de um indivíduo normal com 65 anos (imagem da esquerda) e de um com DA com 75 anos (direita). Podemos ver a atrofia moderada do córtex entorrinal, giro perirrinal e uma atrofia severa do hipocampo. Também há evidência de atrofia cortical generalizada, especialmente na região da insula, bem como o aumento do terceiro ventrículo e dos ventrículos laterais.

A RM estrutural exclui outras patologias. Na figura 11 estão identificadas num corte coronal, algumas das patologias que fazem diagnóstico diferencial com DA. Destacam-se os padrões característicos de atrofia, aumento ventricular lateral e atrofia severa do hipocampo na DA. Comparativamente, há preservação do hipocampo no caso de demência por corpos de Lewy (DLB - *dementia with Lewy bodies*) e a atrofia do polo temporal na demência frontotemporal (FTD - *frontotemporal dementia*).

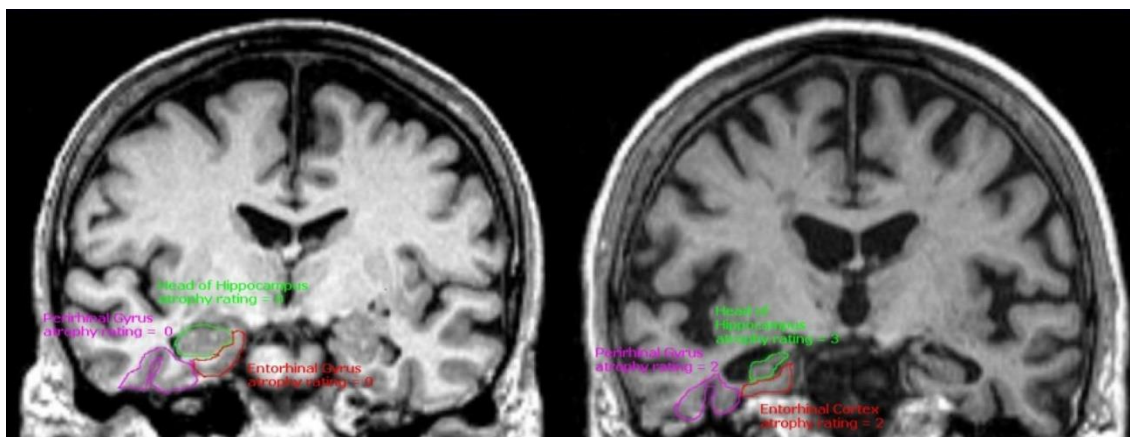


Figura 10 – Comparação entre imagens coronais de RM entre controlo e demências que fazem diagnóstico diferencial com DA. Obtido de 59

Representado na figura 12, estão algumas das características referidas na tabela 7 e a diferença entre a pontuação máxima da escala de Scheltens ou pontuação MTA (*medial temporal lobe atrophy*).

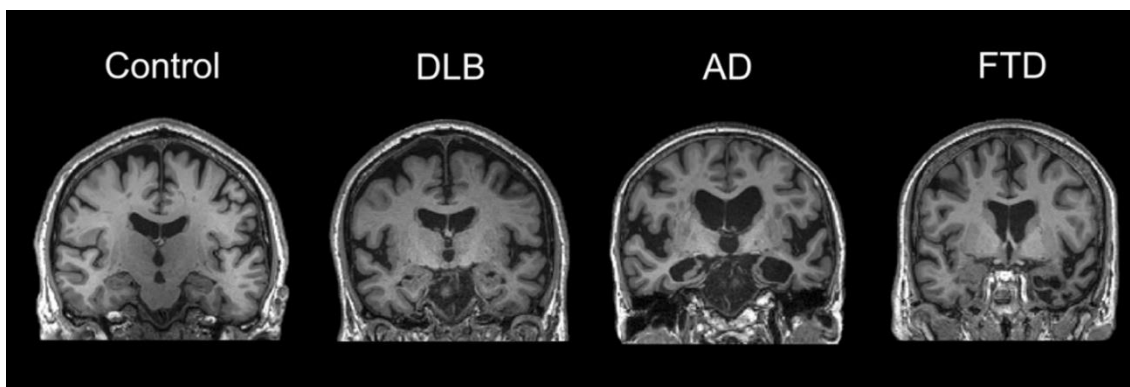


Figura 11 – Comparação imagiológica de corte coronal entre um cérebro saudável (esquerda) e um cérebro com DA (direita). MTA: Medial temporal lobe atrophy. Obtido de 55

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

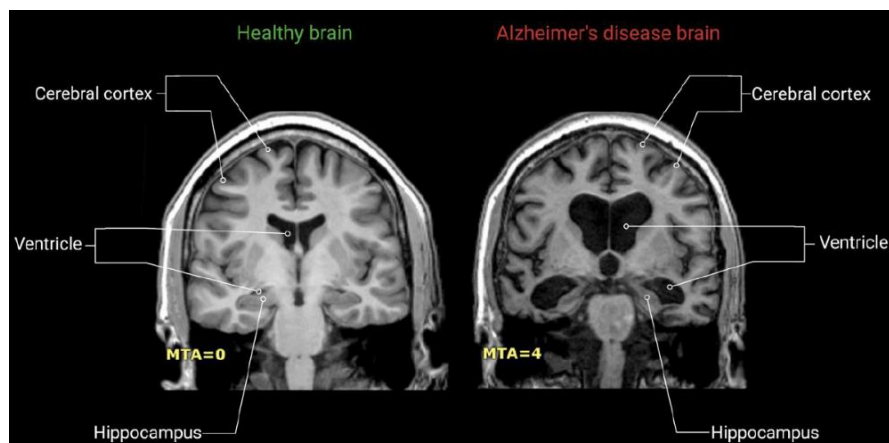


Figura 12 – Comparação entre um cérebro saudável (esquerda) com uma pontuação na escala de Scheltens de 0 versus o cérebro com DA (direita) com um valor de 4. Obtido de 55

Esta escala avalia visualmente as imagens de RM cerebrais, ponderadas em T1 no plano coronal e baseia-se em três detalhes: largura da fissura coroide, largura do corno temporal do ventrículo lateral e altura do hipocampo. ⁵⁵

A pontuação varia numericamente de zero a quatro sendo:

- 0: Não há LCR visível em redor do hipocampo;
- 4: Expansão significativa da fissura coroide, aumento pronunciado do corno temporal e atrofia severa do hipocampo.

A escala MTA é confrontada com a escala visual quantitativa ERICA (*entorhinal cortex atrophy*), que se baseia na atrofia do córtex entorrinal, pois alguns autores sugerem que o córtex entorrinal é afetado mais cedo que o hipocampo na DA. ⁵⁶

Para além disso, a redução do volume do hipocampo não é específica apenas da DA, podendo acontecer noutras doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson, a epilepsia e a Doença de Huntington. ⁵⁷

ERICA varia de zero a três sendo:

- 0 – Volume normal do córtex entorrinal e do giro parahipocampal;
- 1 – Atrofia leve com expansão do sulco colateral;
- 2 – Atrofia moderada com separação do córtex entorrinal do tentório do cerebelo;
- 3 – Atrofia acentuada do giro parahipocampal e uma separação ampla entre o córtex entorrinal e o tálamo do cerebelo.

Valores superiores a 2 ou 3 têm sido associados a um diagnóstico provável de DA. ⁵⁶

A representação imagiológica de cada uma das pontuações está na figura 13

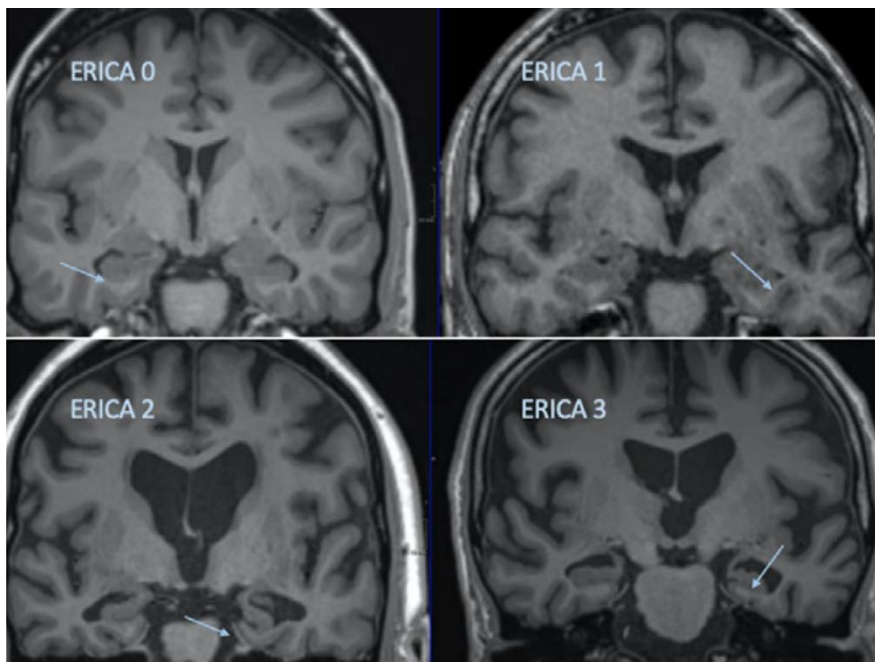


Figura 13 – Pontuação ERICA e representação imagiológica respetiva. Obtido de 56

De acordo com Roberge *et al.* 2023, foram analisados retrospectivamente todos os dados de RM de 61 pacientes diagnosticados com MCI, concluindo que, apesar da sensibilidade tanto de MTA e ERICA serem as mesmas, a escala de ERICA apresentou maior especificidade. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais com amostras maiores para verificar se estes dados são replicáveis. ⁵⁶

Apesar da RM estrutural utilizar a imagem ponderada em T1, a utilização de imagens ponderadas em T2 de alta resolução podem começar a ser utilizadas⁵⁸. Estas permitem a visualização dos subcampos do hipocampo, as sub-regiões do lobo temporal medial e a posterior modelação tridimensional. Esta capacidade para medir o volume, a espessura e o formato de subcampos hipocampais específicos, abre novas possibilidades para a utilização da RM estruturalmente. A figura 14 indica a explicação breve do processo, para conseguir a representação volumétrica 3D segmentada, através do algoritmo ASHS (*Automated Segmentation of Hippocampal Subfields*).

Inicialmente (A) são efetuados cortes perpendiculares ao eixo longitudinal do hipotálamo, obtendo os cortes coronais (B) e os mesmos em ampliação (C). A imagem D corresponde há área do lobo temporal medial em perfil sagital. Ambas as imagens C e D com o algoritmo ASHS são segmentadas e depois representadas volumetricamente e em 3D na imagem G.

Segundo Yushkevich *et al.* (2024) a utilização de uma imagem direcionada para o lobo temporal médio, bem como a utilização da morfometria vai desempenhar um papel tanto na deteção de patologias, como para a medição longitudinal precisa das

alterações das regiões cerebrais mais afetadas pela DA. A RM estrutural pode deixar de ser apenas para estadiamento e prognóstico, e passar a ser utilizada para o diagnóstico patológico.

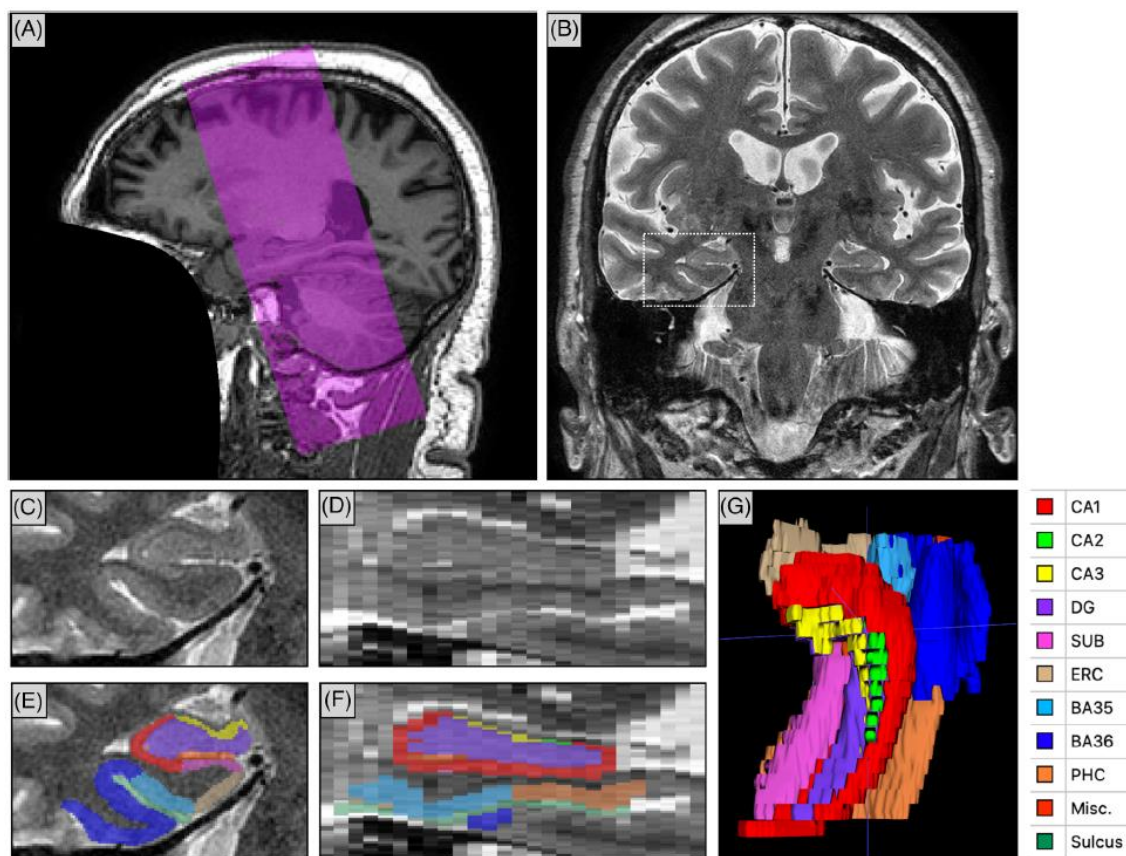


Figura 14 – Visão geral do processo de aquisição de imagem RM até à aquisição da morfometria do lobo temporal médio. CA-Cornu ammonis; BA-área de Brodmann; DG-giro dentado; ERC-córtex entorrinal. Obtido de 58

3.1.2 Funcional

As lesões cerebrais são frequentemente acompanhadas por alterações no fluxo sanguíneo e na atividade metabólica, principalmente nos estádios iniciais. Estas variações ocorrem antes de uma alteração estrutural, pelo que técnicas imagiológicas funcionais têm bastante potencial ao identificar precocemente a patologia.⁵⁹

A RMf é uma técnica imagiológica que, de maneira simplista, se baseia na mudança hemodinâmica de concentração de hemoglobina oxigenada ou desoxigenada. Este sinal designa-se BOLD – *Blood oxygenation level-dependent*. A RMf relativamente à DA pode ser dividida em duas categorias:

- R-RMf: ressonância magnética funcional em estado de repouso;
- T-RMf: ressonância magnética funcional em estado de tarefa.

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

Alterações de R-RMf normalmente estão relacionadas com regiões cerebrais importantes que sofrem danos precoces na DA, como o hipocampo, giro cingulado posterior e o lobo parietal inferior. Esta técnica depende de métodos de pós-processamento de dados, podendo levar a resultados diferentes consoante a abordagem realizada. Relativamente à T-RMf, esta identifica as áreas ativas cerebrais durante a execução de uma tarefa, possibilitando a análise funcional das regiões cerebrais que estão implicadas na tarefa.

Ambas as técnicas são afetadas por vários fatores, seja aquando da realização do exame, como por exemplo o movimento cefálico do paciente ou o ruído do equipamento de RM, mas também por fatores do próprio indivíduo, como as condições psicofisiológicas dos utentes, realização de movimentos oculares, entre outros.⁵⁹

No uso da T-RMf, há um achado que é relatado nas pesquisas das últimas décadas, o aumento do sinal de oxigenação num estadio inicial da DA, comparativamente a indivíduos cognitivamente normais, fenómeno designado de Hiperativação (figura 15).⁶⁰ No acompanhamento longitudinal da DA desses indivíduos, a intensidade de sinal e distribuição dos padrões de hiperativação variam, podendo ocorrer casos de hipoativação. A natureza da hiperativação continua a ser debatida em dois cenários: como um mecanismo compensatório, para manutenção da função cognitiva ou como, um fenómeno patológico, fruto da disfunção neuronal que até pode contribuir para a progressão da doença.⁶⁰

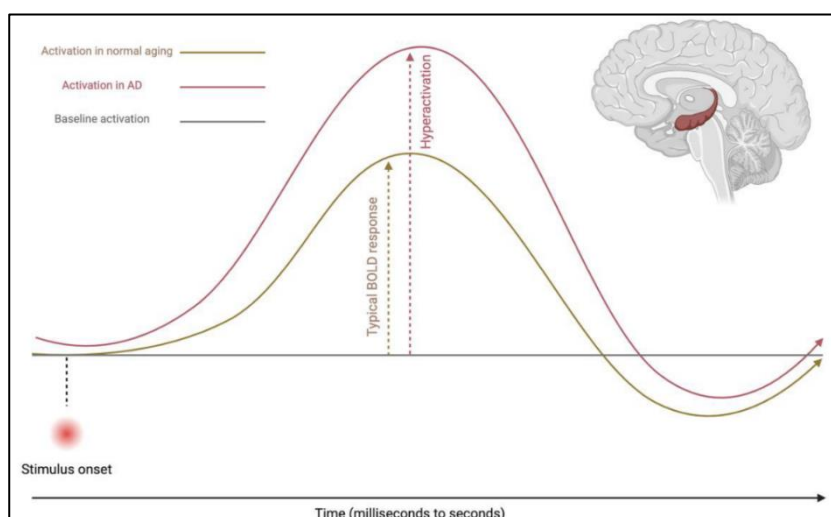


Figura 15 – Aumento sinal BOLD em estádios iniciais de DA comparativamente a indivíduos cognitivamente normais. Obtido de 60

Agora com a existência de biomarcadores relativos à DA foi possível interpretar a possibilidade de um aumento de BOLD no envelhecimento (ao comparar idosos com jovens), identificando idosos sem evidências de DA e comparando-os com jovens. De facto, um dos estudos descritos refere que indivíduos idosos negativos para p-tau,

apresentavam aumento da ativação hipocampal durante estímulos mnemônicos, comparativamente com jovens. A resposta ainda foi mais acentuada em idosos positivos para p-tau, apoiando a hipótese de que a ativação funcional se torna exacerbada nos estádios iniciais da DA.

Também a conectividade anatômica bidirecional entre o lobo temporal medial e o lobo parietal foram apoiadas com estudos, onde há mudanças na conectividade funcional tanto com uso de R-RMf ou T-RMf. A integridade e a preservação intrínseca entre o hipocampo e o córtex posteromedial têm sido associadas a um melhor desempenho da memória no envelhecimento.⁶⁰

Passando agora do envelhecimento para a hiperativação associada à DA, a maioria dos estudos com RMf relata a hipoativação em indivíduos com a DA diagnosticada comparativamente a indivíduos saudáveis. Este fenômeno de hipoativação foi observado no hipocampo, lobo temporal medial e em áreas temporo-parietais. Estudos de RMf em indivíduos com MCI demonstram um padrão paradoxal, comparativamente a indivíduos cognitivamente normais. Sugere-se que a hiperativação depende do estadio da patologia, sendo influenciada pela rede cognitiva afetada.⁶⁰

Relativamente à presença de β A ou p-tau, identificados por radiofármacos ou mesmo por biofluidos, a sua presença está associada à hiperativação na RMf, no hipocampo. Evidências sobre se a hiperativação na RMf está relacionada com a deposição de β A, a presença de p-tau ou a interação/existência de ambas, são dúbias (Figura 16).⁶⁰

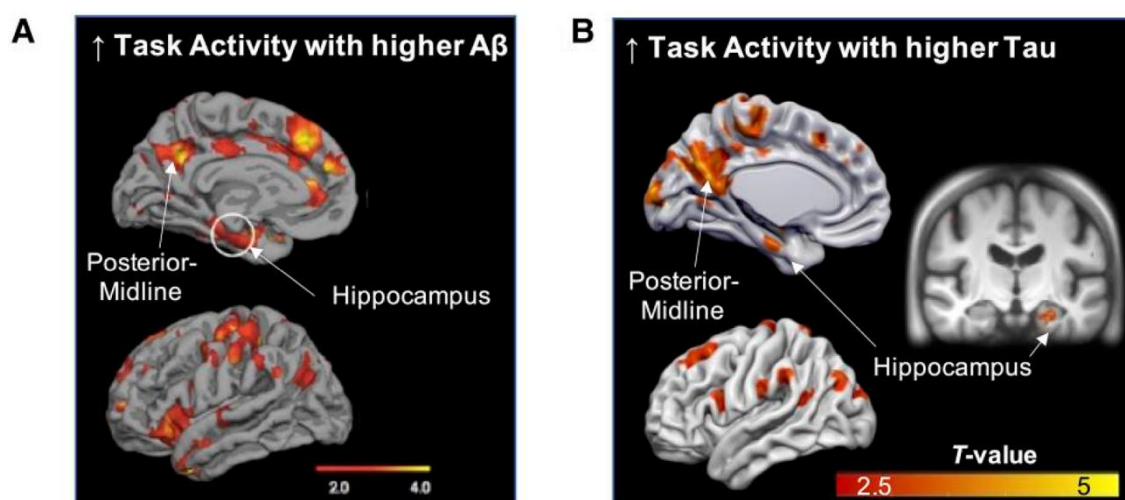


Figura 16 – Associação entre o aumento da hiperatividade na RMf e a DA em idosos cognitivamente normais. Obtido de 60

Por outro lado, há evidências em estudos de R-RMf que demonstram que o aumento de p-tau no córtex, em DA avançada, está associado à redução de conectividade

funcional. De acordo com Corriveau-Lecavalier et al. (2024), independentemente do fator inicial, a existência de hiperatividade neuronal e DA (existência principalmente de deposição de β A), ambas podem atuar em simultâneo num ciclo, intensificando-se mutuamente.

Assim é proposto um modelo de interação entre a presença de hiperatividade neuronal e a DA, constituído por 4 ou 5 fases (Figura 17). Este modelo integra as últimas descobertas e estudos mais recentes em RMf, que correlacionam os padrões de atividade neuronal e a presença de biomarcadores de DA. Uma descrição sucinta das fases do modelo é a seguinte:

- Fase 0: Corresponde ao envelhecimento normal. As alterações estão relacionadas com a idade e observadas principalmente, no lobo temporal medial e em regiões parietais;
- Fase 1: Transição do envelhecimento normal para o patológico. Há um aumento da atividade neuronal, associado ao acúmulo precoce e anormal de β A e p-tau;
- Fase 2: Transição para MCI inicial. Nesta fase a hiperativação detectada pela RMf atinge o pico e afeta diversas áreas cerebrais incluindo frontal, parietal e temporal;
- Fase 3: Colapso da compensação e progressão para a neurodegeneração. Nesta fase, os mecanismos compensatórios entram em colapso devido à progressão da p-tau. Esta fase corresponderá a um MCI tardio ou demência leve;
- Fase 4: Hipofunção generalizada e progressão para demência. Há uma hipoativação generalizada que afeta também o lobo frontal. Corresponde à demência grave.

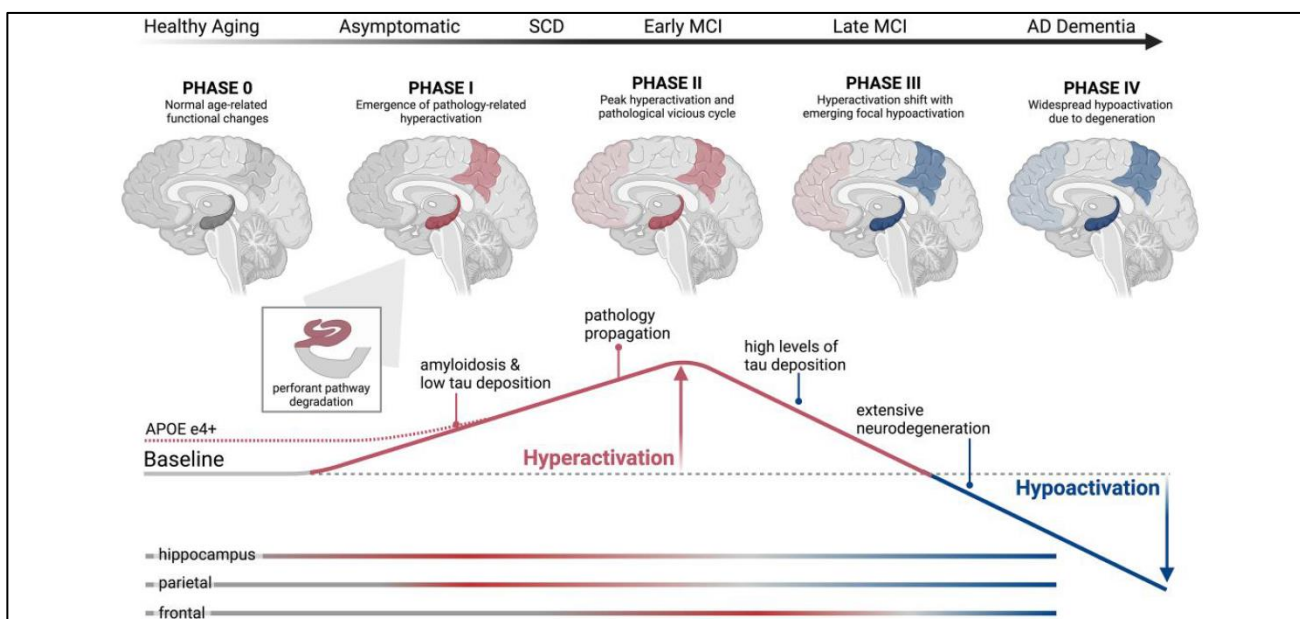


Figura 17 – Modelo proposto de hiper-hipoativação na DA, tendo em conta o seu progresso patológico contínuo. Obtido de 60

3.2 PET

3.2.1 Radiofármaco ^{18}F -FDG

Este radiofármaco incorpora o isótopo Flúor-18 com uma molécula análoga da glucose, a FDG que vai permitir avaliar a captação da glucose a nível cerebral.^{61,62} Áreas que apresentam menos captação desde radiofármaco, dão indicação de terem uma provável disfunção neuronal, ou seja, a disfunção neuronal será inversamente proporcional à captação do ^{18}F -FDG⁶¹. A sua utilização é recomendada pela Associação Europeia de Medicina Nuclear e a Academia Europeia de Neurologia dada a sua sensibilidade e especificidade permitindo distinguir esta patologia de outras demências.^{61,63} A DA, nesta técnica de diagnóstico, apresenta um padrão clássico de hipometabolismo nas regiões temporoparietais, normalmente bilateral, que corresponde às regiões de neurodegeneração.⁶⁴ A figura 18 ilustra o padrão típico de DA numa PET ^{18}F -FDG, quando comparado com o padrão característico de outras demências que fazem diagnóstico diferencial. Como é visível na figura 18, a DA tipicamente apresenta um hipometabolismo de glucose que envolve predominantemente o córtex temporoparietal, cíngulato posterior e precuneus. Na DA avançada existe hipometabolismo adicional no córtex de associação pré-frontais, sendo os córtex primário sensoriomotor e visuais poupados⁶¹ Vários estudos salientam que num estadio inicial de DA o hipometabolismo é característico no hipocampo e no córtex cíngulato posterior e precuneus (Figura 18).

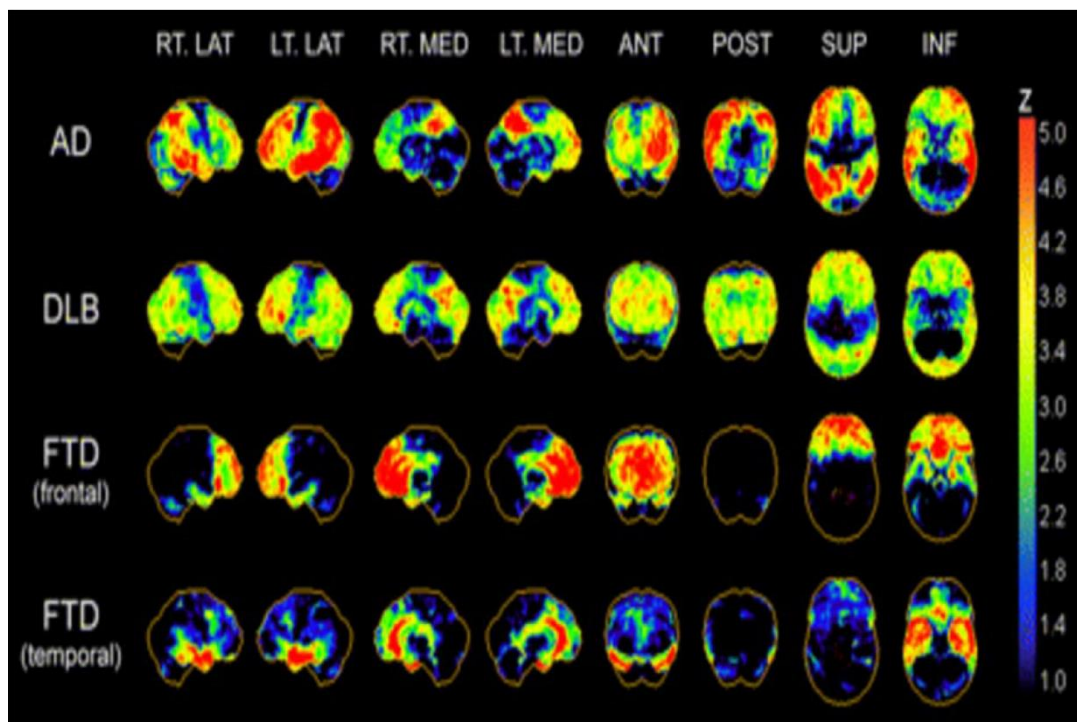


Figura 18 - Padrão de hipometabolismo típico de DA, demência de corpos de Lewy e demência frontotemporal na PET ^{18}F -FDG. Obtido de 61

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

O hipometabolismo temporoparietal apresenta-se mesmo antes de ocorrerem alterações estruturais. À medida que a DA progride, é expectável visualizar, na PET ^{18}F -FDG, um hipometabolismo mais distribuído pela área cortical, estendendo-se aos lobos frontais, bem como o envolvimento do córtex cerebral. Tipicamente não são afetadas as áreas do córtex sensorial, córtex motor, córtex visual, cerebelo, gânglios basais nem o tálamo. ^{61,62} A figura 19 compara a captação de ^{18}F -FDG normal, com a de um indivíduo com DA num exame de PET.

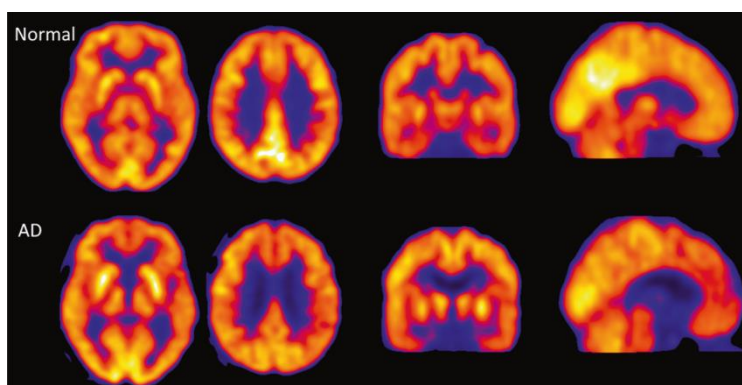


Figura 19 – Comparação da captação de ^{18}F -FDG entre um indivíduo normal e um indivíduo com DA em PET. Obtido de 64

As figuras 20, 21 e 22 ilustram a captação de ^{18}F -FDG numa PET efetuada em indivíduos com DA, com diferentes pontuações de MMSE, nos três planos. A progressão da cor amarelada, passando para alaranjada e por fim roxo, correspondem respetivamente a um metabolismo normal, hipometabolismo leve a moderado e hipometabolismo severo.

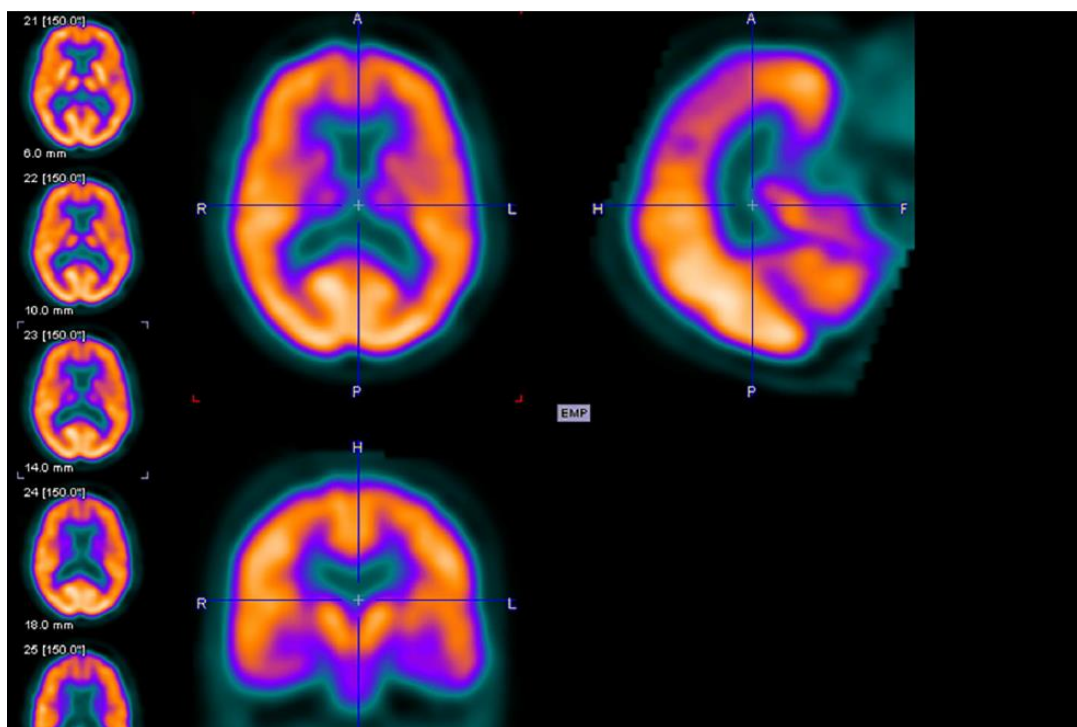


Figura 20 - PET ^{18}F -FDG realizada a indivíduo do sexo feminino de 81 anos de idade com um MMSE com 26 de pontuação. Obtido de 61

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

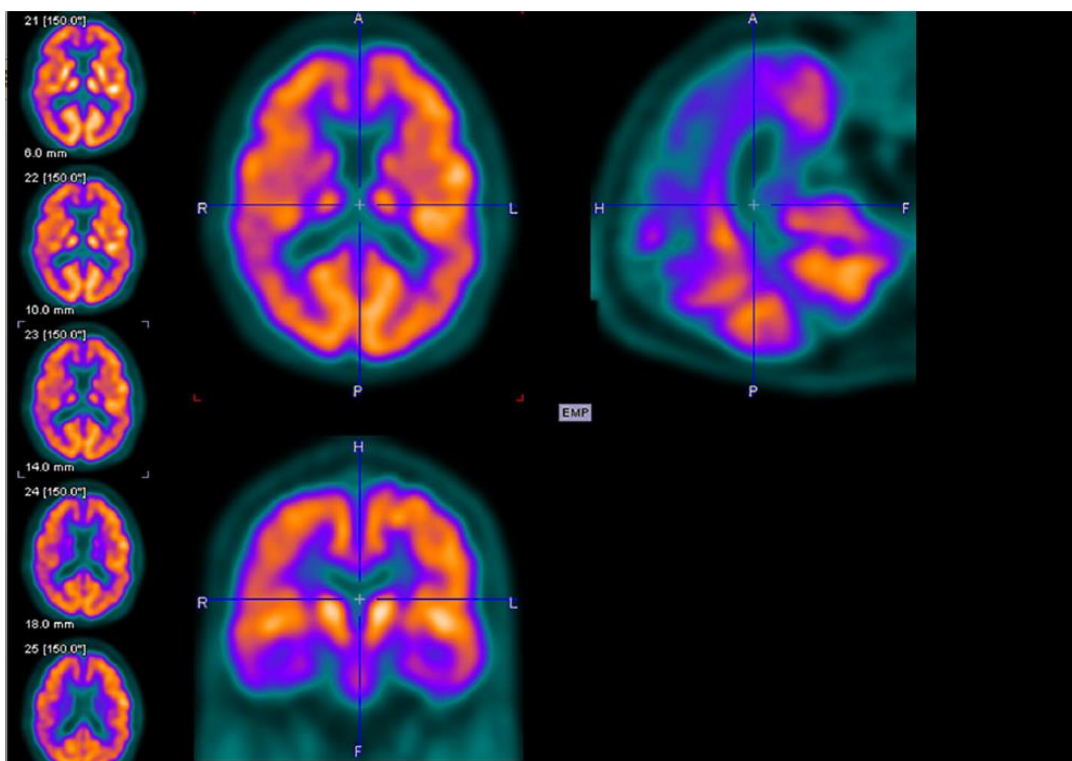


Figura 21 - PET ^{18}F -FDG realizada a indivíduo do sexo masculino de 69 anos de idade com um MMSE com 20 de pontuação. Obtido de 61

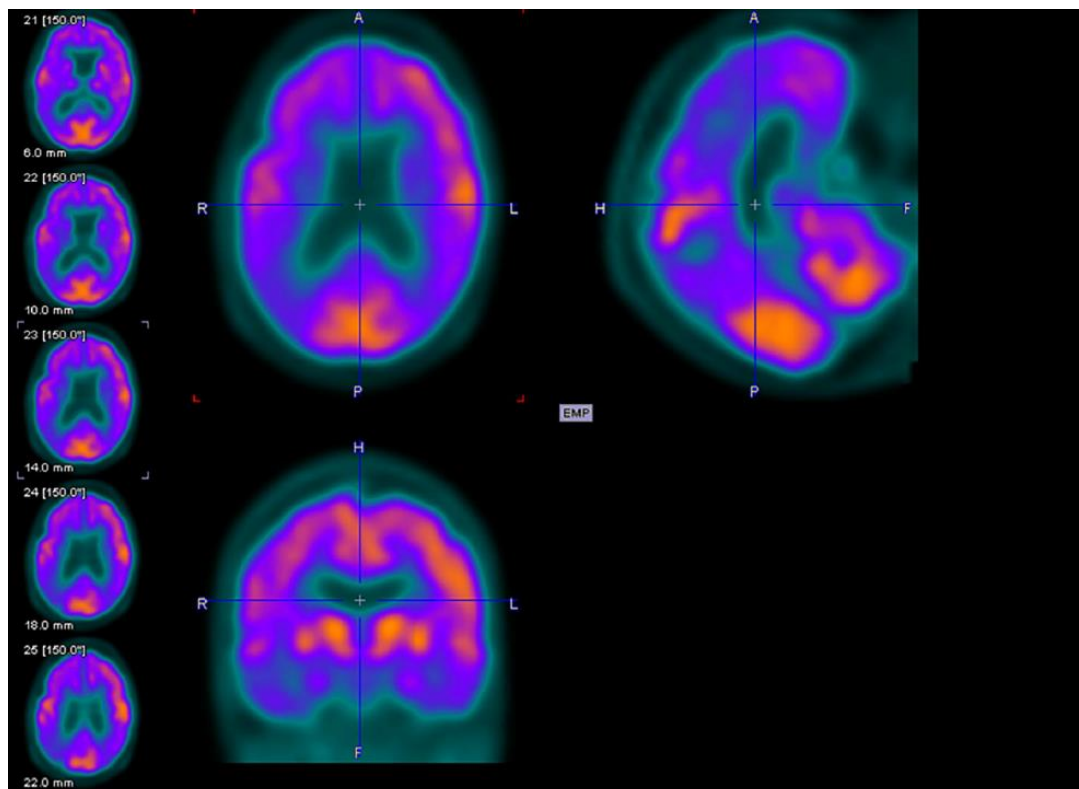


Figura 22 - PET ^{18}F -FDG realizada a indivíduo do sexo feminino de 81 anos de idade com um MMSE com 14 de pontuação. Obtido de 61

3.2.2 Radiofármacos usados PET amiloide

Os radiofármacos para deteção de β A estão disponíveis, já há alguns anos (PiB desde 2004), e pelo avanço do conhecimento e investigação, já se podem definir três gerações dos mesmos. ^{65,66}

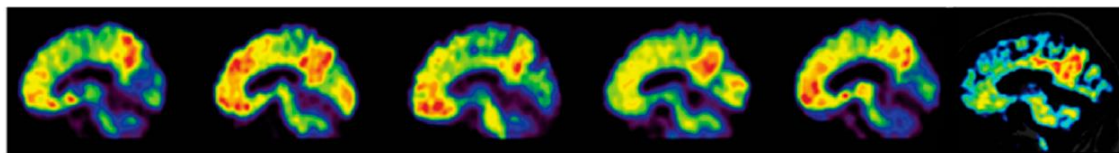
De forma resumida, os radiofármacos de terceira geração são os mais recentes e efetivamente parecem detetar depósitos mais pequenos e subtis de β A. Na tabela 8 estão enumerados os radiofármacos para deteção de β A independentemente do seu uso clínico. ⁶⁵

Tabela 8 - Enumeração de radiofármacos existentes para deteção de β A. Adaptado de 65

Nome	Radionuclídeo	Vantagens/Desvantagens/Aprovação
AZD2184	^{11}C	
AZD2995	^{11}C	
AZD4694 (NAV4694)	^{11}C	
AZD4694 (NAV4694)	^{18}F	
BF-227	^{11}C	Apresenta captação não específica na matéria branca
BF-227	^{18}F	Liga-se a placas de amiloide e aos entrelaçados de neurofibrilha
FACT	^{18}F	
FC119S	^{18}F	
FDDNP	^{18}F	Liga-se a placas de amiloide e aos entrelaçados de neurofibrilha
FIBT	^{18}F	
Florbetaben (FBB)	^{18}F	Aprovado para estudo clínico em humanos
Florbetapir (AV45, Amyvid, FBP)	^{18}F	Aprovado para estudo clínico em humanos
Flutemetamol (3'-F-PiB)	^{18}F	Aprovado para estudo clínico em humanos
FPYBF-2	^{18}F	
PiB	^{11}C	Aprovado para estudo clínico em humanos
SB-13	^{11}C	

Dos apresentados na tabela8, o NAV4694, FBB e FBP estão na fase 4 do estudo longitudinal da Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI).

Na figura 23 é possível observar uma breve comparação entre diferentes radiofármacos para a deteção de β A. ³⁹



[¹¹C]PiB [¹⁸F]Florbetaben [¹⁸F]Flutemetamol [¹⁸F]Florbetapir [¹⁸F]Flutafuranol [¹⁸F]FIBT

Figura 23 - Imagens de corte sagital de PET utilizando diferentes radiofármacos. Obtido de 39

Podemos destacar os seguintes radiofármacos:

a) ¹¹C-PiB

O radiofármaco ¹¹C-PiB é o mais antigo e o mais estudado dos radiofármacos para a detecção de βA. Este liga-se com elevada eficiência às placas βA no córtex cerebral e ao corpo estriado. Adicionalmente, este radiofármaco não se liga aos corpos de Lewy nem aos NFTs, pelo que permite uma quantificação seletiva da proteína βA.⁶⁷

Tem como desvantagem curto tempo de semivida (20min), pelo que é necessário o ciclotrão (equipamento nem sempre presente). Na figura 24 e 25, podemos observar uma PET ¹¹C-PiB normal e uma PET ¹¹C-PiB com detecção de βA, respetivamente.

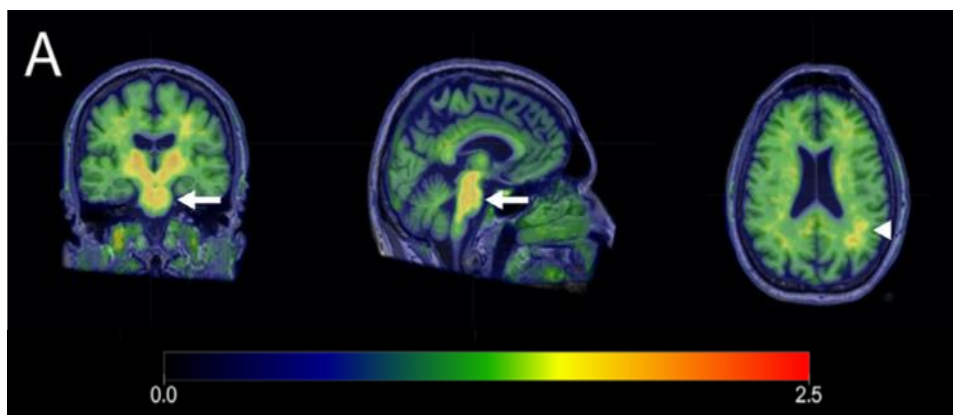


Figura 24 - Cortes coronal, sagital e axial de PET ¹¹C-PiB reconstruídas com imagem de RM T1 num voluntário de 62 anos de idade, assintomático, que demonstra captação normal na substância branca do tronco cefálico. Adaptado de 67

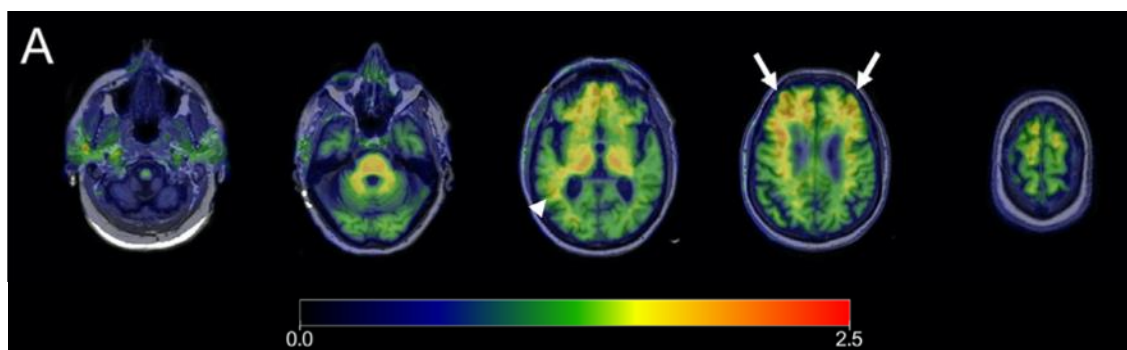


Figura 25 - Cortes axiais de PET ¹¹C-PiB reconstruídas com imagem de RM T1 num voluntário de 84 anos de idade, com demência ligeira, que demonstra captação normal na substância branca. Apresenta, contudo, captação normal ou aumentada nos lobos frontais bilaterais e no sulco profundo do lobo parietal. Adaptado de 67

b) ^{18}F -florbetapir (FBP)

Este radiofármaco tem sido amplamente estudado, dada a similaridade na sua ligação às placas fibrilares de βA com o ^{11}C -PiB. ⁶⁷ Apresenta uma sensibilidade e especificidade diagnósticas de 89,6% e 87,2%, respetivamente. ⁶⁸

Em estudos que compararam a captação de ^{18}F -FBP em indivíduos saudáveis e em indivíduos com DA, foi constatado um aumento de captação do radiofármaco nas regiões frontal, temporal, occipital, parietal, cíngulo e precuneus. Adicionalmente, este radiofármaco, de acordo com a evidência científica na precisão diagnóstica, é o mais sustentável financeiramente. ⁶⁷

Na figura 26 observa-se a diferença entre imagens positivas e negativas de PET ^{18}F -florbetapir. ⁶⁹

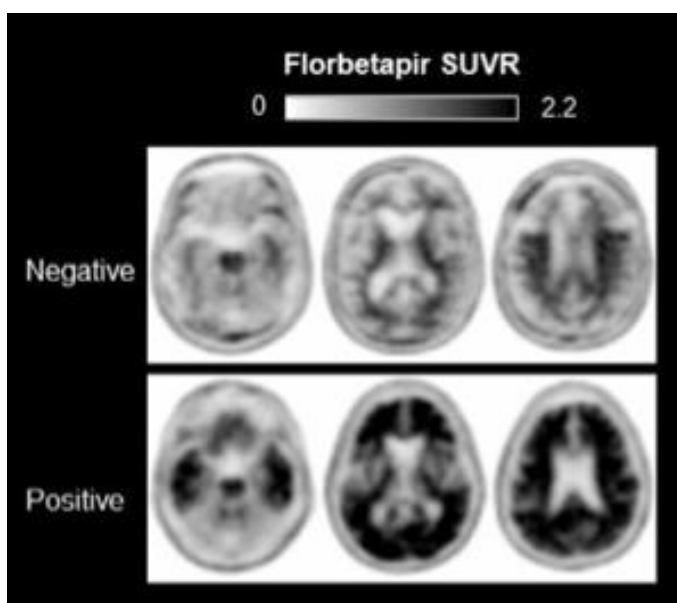


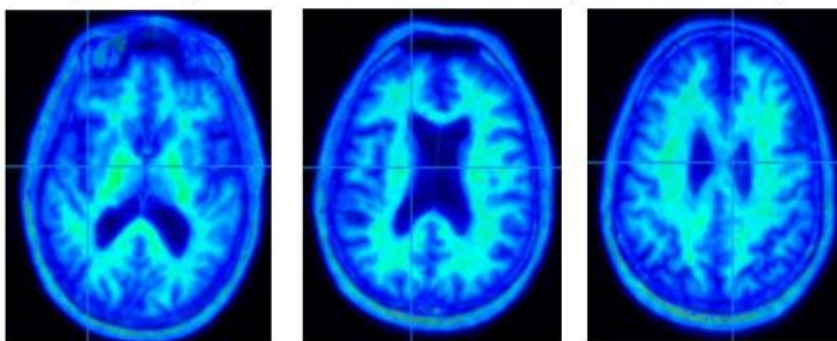
Figura 26 - Imagem de ^{18}F -florbetapir PET onde é possível verificar a diferença entre diagnóstico positivo e negativo. Obtido de ⁶⁹

c) ^{18}F - florbetaben (FBB)

Também o ^{18}F -FBB tem similaridades com o ^{11}C -PiB, com a vantagem de ser composto por um radionuclídeo de semivida mais longa. ⁶⁷ Este radiofármaco demonstrou elevada especificidade, permitindo uma discriminação efetiva entre a DA e as outras doenças neurodegenerativas como a FTD, demência vascular e DLB. ⁶⁷ Evidências científicas demonstram que a sensibilidade e especificidade diagnóstica deste radiofármaco é de 97,9% e 88,9%. ⁶⁸ Na figura 27, estão representadas imagens de PET- ^{18}F -florbetaben, com um exame normal e um positivo para presença de βA . ⁶⁹ Já na figura 28, observa-se a complementação de informação entre o radiofármaco ^{18}F -florbetaben e o ^{18}F -FDG, em estudo PET reconstruído com imagens de RM. ⁷⁰

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

Amyloid-Negative Florbetaben PET Scan (Centiloid = -13)



Amyloid-Positive Florbetaben PET Scan (Centiloid = +129)

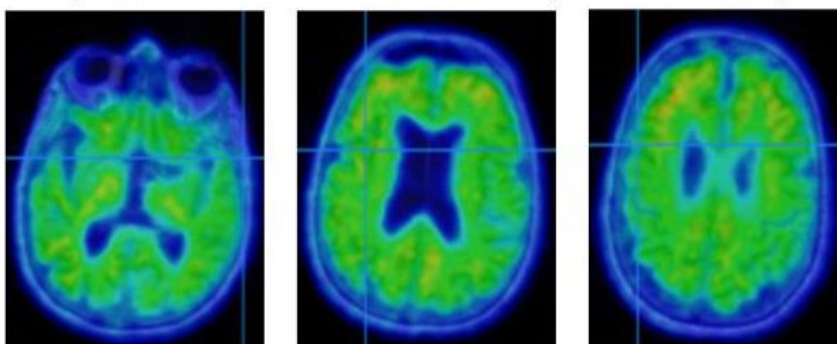


Figura 27 - Imagiologia ^{18}F -florbetaben PET. Imagens em cima demonstram um exame negativo onde vemos a captação do radiofármaco apenas na substância branca. Imagens de baixo, observamos um exame positivo num indivíduo com DA onde é constatável a captação do radiofármaco na substância branca e cinzenta com perda de contraste de captação entre ambas as áreas. Obtido de 69

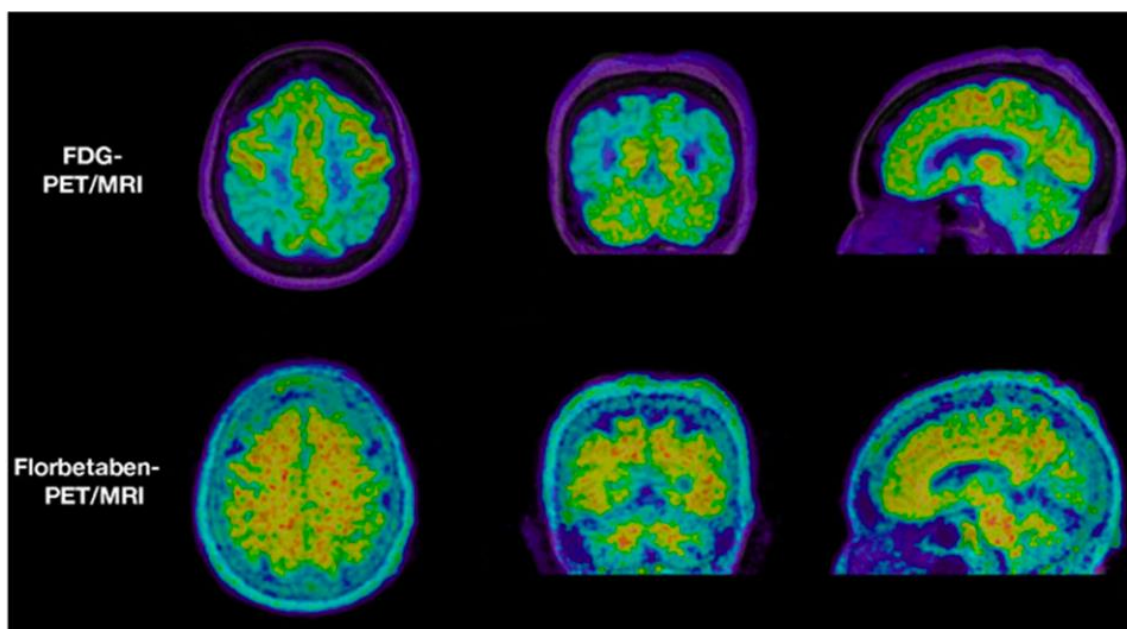


Figura 28 - Cortes axial, sagital e coronal de imagem PET reconstruída com RM, num indivíduo de 71 anos MCI e uma pontuação de 27 em MMSE. As 3 imagens superiores correspondem a PET- ^{18}F -FDG e demonstram um padrão de hipometabolismo típico de DA. As 3 imagens inferiores, correspondem a PET- ^{18}F -florbetaben onde é detetada a presença significativa de captação de βA cortical, predominantemente em áreas hipometabólicas. Obtido de 70

d) ^{18}F -flutemetamol

Este radiofármaco é constituído por uma molécula que deriva do PiB. Apresenta uma captação similar ao ^{11}C -PiB e é capaz de discriminar entre um indivíduo jovem cognitivamente normal, um indivíduo idoso cognitivamente normal e indivíduos com DA.⁶⁷ Em pacientes com DA, constata-se um aumento de captação no córtex temporal lateral, giro cingulado anterior, córtex frontal, córtex occipital, giro cingulado posterior, precuneus, córtex parietal e córtex sensoriomotor. Adicionalmente também se observa um aumento da captação no tálamo, putâmen, núcleos pálido e caudado.⁶⁷ Este radiofármaco apresenta uma sensibilidade e especificidade diagnósticas de 81-93% e 44-92%, respetivamente.⁶⁸ A figura 30 apresenta as imagens de PET ^{18}F -flutemetamol num indivíduo com provável DA e défices cognitivos.

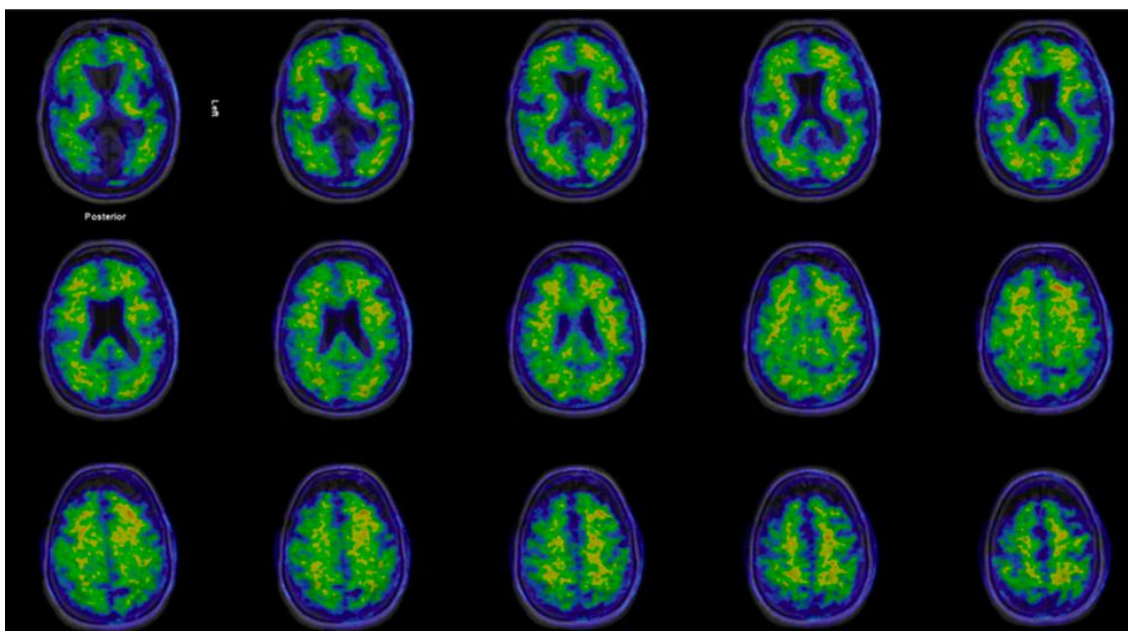


Figura 29 - Imagens de PET ^{18}F -flutemetamol reconstruídas com imagem de RM, num indivíduo com provável DA. Pode-se observar uma captação aumentada no córtex frontal, cingulado posterior e córtex temporolateral sem afetação do lobo occipital. Obtido de 70

3.2.3 Radiofármacos usados PET tau

Os primeiros radiofármacos para deteção da p-tau hiperfosforilada surgiram em 2005, contudo têm sido feitas novas descobertas de radiofármacos no sentido de auxiliar no diagnóstico de DA.⁶⁵

Na tabela 9 estão enumerados os diversos radiofármacos existentes, apesar de não serem atualmente usados na prática clínica.

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

Tabela 9 - Enumeração de radiofármacos existentes para detecção de proteína tau. De sublinhar que não estão todos em uso clínico. Adaptado de 65

Nome	Radionuclídeo	Vantagens/Desvantagens/Aprovação
BF-158	¹¹ C	Apenas testado <i>in vitro</i> e estudo animal
Flortaucipir (FTP)	¹⁸ F	Liga-se a lesões de neuromelanina
GTP-1	¹⁸ F	Menor defloração (perda do radionuclídeo) do que o T808
JNJ-067	¹⁸ F	
JNJ-311	¹⁸ F	Liga-se a agregados de proteína tau na patologia de DA mas não quando outras patologias estão presentes
MK-6240	¹⁸ F	Liga-se a placas de amiloide e aos entrelaçados de neurofibrilha
N-Methyl-Lansoprazole	¹¹ C	
N-Methyl-Lansoprazole	¹⁸ F	Sem utilidade clínica por uptake insuficiente
PBB-3	¹¹ C	Liga-se a outro composto que não apenas à proteína tau
PM-PBB3	¹⁸ F	Captação noutros compostos não em estudo negligenciável
PI-2620	¹⁸ F	Aprovado para estudo clínico em humanos
Ro-643	¹¹ C	Aprovado para estudo clínico em humanos
Ro-948	¹⁸ F	Aprovado para estudo clínico em humanos
Ro-963	¹¹ C	
T808	¹⁸ F	Sofre desfluoração (perda do radionuclídeo) rapidamente
THK-523	¹⁸ F	Captação na matéria branca dificulta qualidade de imagem
THK-5105	¹⁸ F	Elevada variabilidade
THK-5117	¹⁸ F	Elevada variabilidade
THK-5317	¹⁸ F	Elevada variabilidade
THK-5351	¹⁸ F	Liga-se fortemente a MAO-B
TKF	¹¹ C	Apenas dados de estudo animal disponíveis

Dado a importância crescente de certos radiofármacos, destaca-se os seguintes:

a) ^{18}F -flortaucipir (FTP)

Apesar de existirem inúmeros radiofármacos para detecção de p-tau, em estudo, apenas um foi aprovado para uso nos Estados Unidos da América, em maio de 2020. O ^{18}F -FTP, é constituído por um derivado de pirimidina e liga-se com elevada afinidade a isoforma da p-tau em indivíduos com DA.^{67,71} Este radiofármaco liga-se também a filamentos em hélice, NFTs que contêm tau e neurites distróficas na presença de DA. Não apresenta ligação a outros componentes como depósitos de TDP-43 ou alfa-sinucleína. Contudo, apresenta alguma captação no plexo coróide e dada a proximidade desta região com o hipocampo, a interpretação dos resultados nesta área, deve ser feita cuidadosamente.⁶⁷ A sua sensibilidade e especificidade diagnóstica são de 92,3 – 100% e 52-92% respetivamente.⁶⁸ Na figura 30, observa-se imagens de uma PET- ^{18}F -florbetapir.

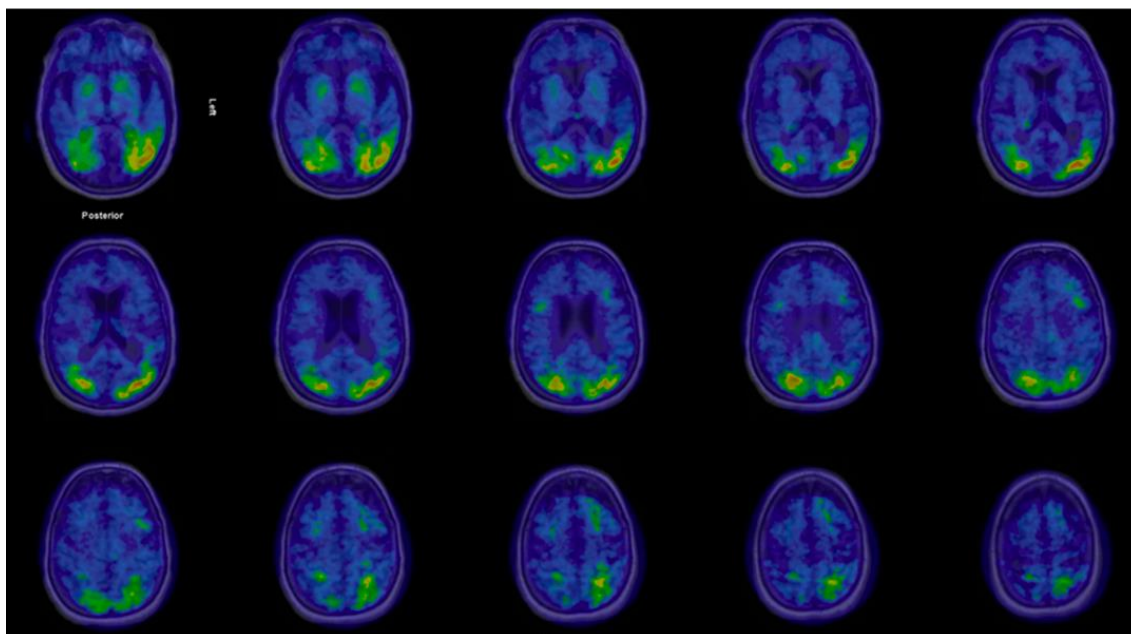


Figura 30 - PET ^{18}F -florbetapir reconstruída com imagem de RM, realizada em indivíduo com provável DA e défice cognitivo. É o mesmo indivíduo que foi sujeito a uma PET-Amiloide exposto na figura 29. Há uma captação aumentada do radiofármaco na região temporoccipital esquerda, córtex parietal e frontal. Obtido de 70

b) ^{18}F -MK-6240

Este radiofármaco apresenta elevada capacidade de ligação à p-tau e uma cinética favorável, com chegada rápida ao tecido cerebral e *washout*. A análise dinâmica da captação e eliminação do radiofármaco (*washout*) auxilia na avaliação da presença de um maior ou menor acumulo proteico. Um estudo em modelo, que determinou as curvas de atividade-tempo do radiofármaco, concluiu que as regiões que são alvo onde se pode ver a captação do radiofármaco são o sinus etmoidal, clivo, meninges, substância nigra. Não se incluiu, contudo, o plexo coroiode.⁶⁷ Estudos demonstram que este radiofármaco

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

não apresenta ligação a agregados de p-tau em indivíduos sem patologia de DA.⁶⁸ Na figura 31, estão demonstrados três cortes de uma PET-¹⁸F-MK-6240 num indivíduo sem patologia. Já na figura 32, podemos observar um indivíduo com captação indicativa de patologia numa PET-¹⁸F-MK-6240.

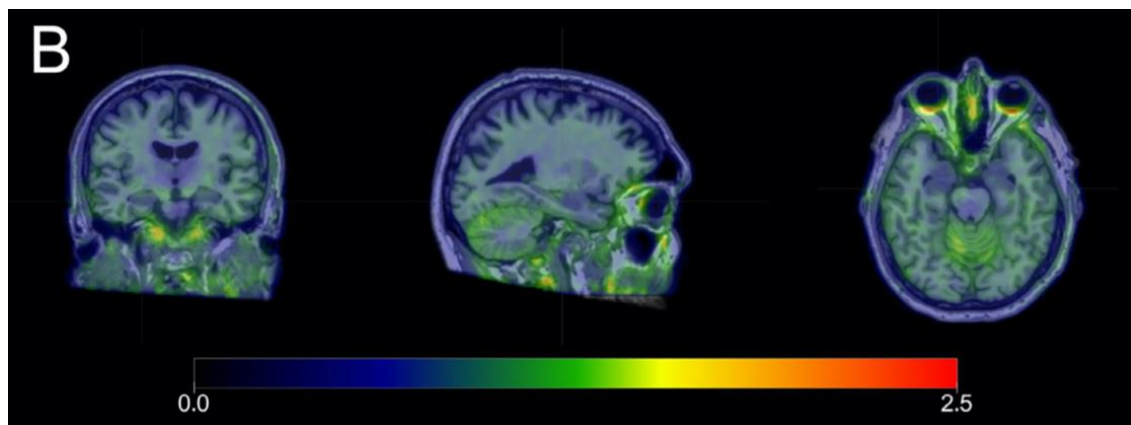


Figura 31 – Imagens coronal, sagital e axial de PET-¹⁸F-MK-6240 efetuada num voluntário de 62 anos. A sobreposição com imagem de RM T1 demonstra ausência de captação anormal do radiofármaco. Obtido de 67

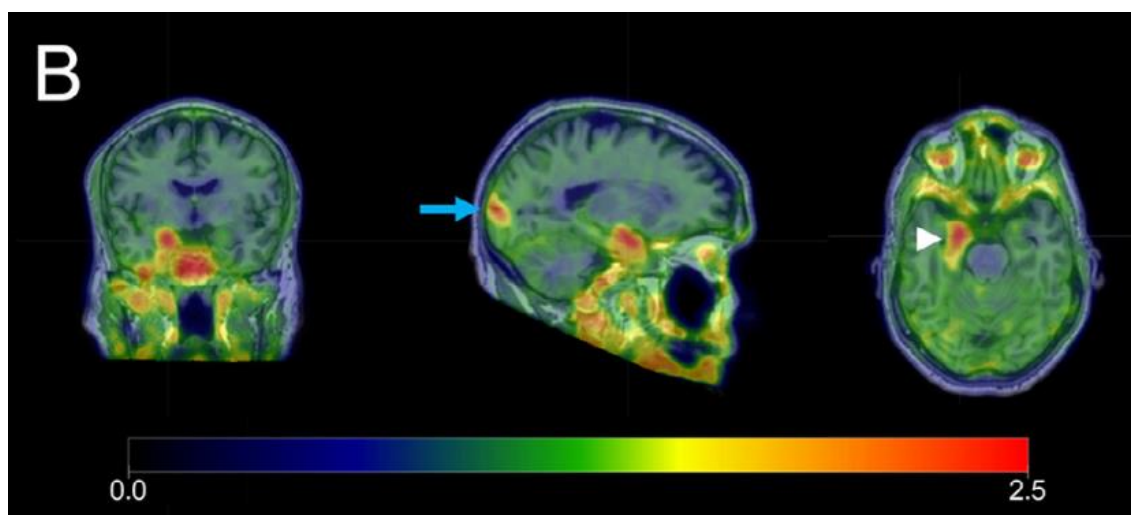


Figura 32 - Cortes coronal, sagital e axial de PET-¹⁸F-MK-6240 efetuada num voluntário de 67 anos de idade com MCI. A sobreposição com imagem de RM T1 demonstra captação anormal do radiofármaco nomeadamente, captação focal no córtex entorrinal direito e hipocampo anterior (assinalado pela seta branca). Adicionalmente é possível observar captação focal numa pequena área no lobo occipital direito (seta azul) que é consistente com um exame positivo para a presença da p-tau. Obtido de 67

c) ¹⁸F-PI-2620

O ¹⁸F-PI-2620 liga-se preferencialmente à isoforma 3R e 4R da proteína tau. Apresenta uma boa captação a nível cerebral e um rápido *washout*, contudo, apenas detetado em estudo com animais.⁶⁷ Este radiofármaco já integra o estudo ADNI. A figura

33 seguinte observa-se a comparação entre imagens de PET ^{18}F -florbetaben e PET ^{18}F -PI-2620.⁷²

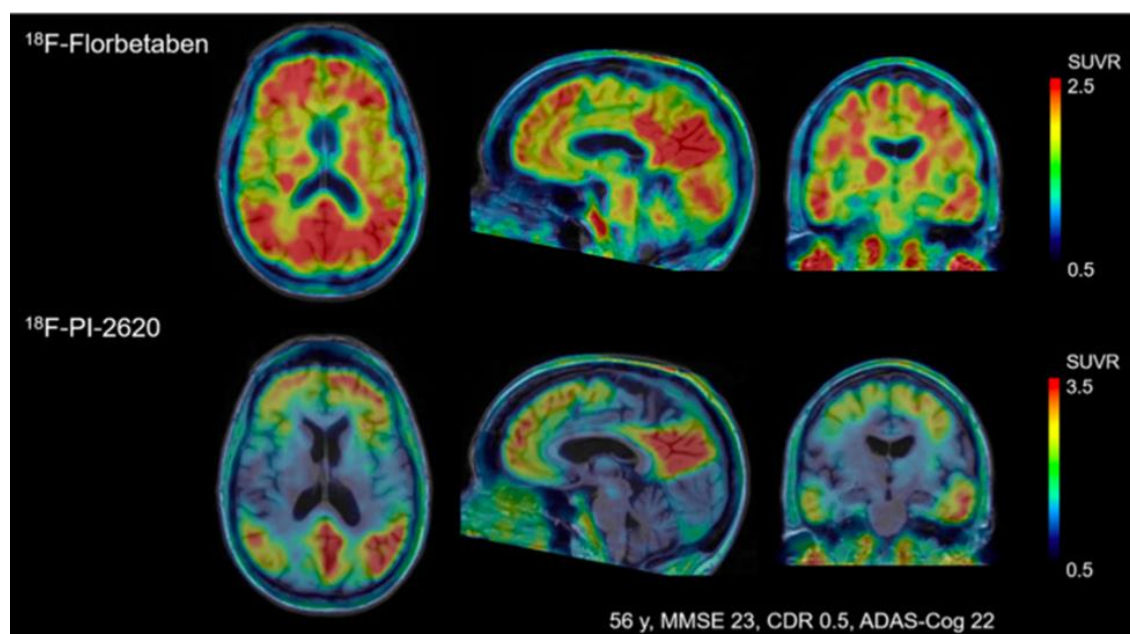


Figura 33 - Comparação entre PET ^{18}F -florbetaben e PET ^{18}F -PI-2620 no mesmo indivíduo. Obtido de 72

3.3 Outras técnicas na Doença de Alzheimer

Sendo a inteligência artificial (IA) hoje um tema em destaque e com ênfase na DA, alguns avanços recentes incorporam a análise radiômica e a IA.⁷³ A análise radiômica consiste na utilização de algoritmos computacionais que extraem inúmeras características quantitativas de diversas modalidades de imagem, com o objetivo de identificar padrões e potenciais biomarcadores relacionados com uma patologia.⁷³ A extração de dados, conjugada com os algoritmos de IA, especialmente o *Machine Learning* (ML) e *Deep Learning* (DL), processam esses dados e podem prever a evolução da patologia e auxiliar no diagnóstico.⁷³ Uma análise radiômica pode extrair características adicionais de imagens de PET-amiloide e PET-tau aprimorando a precisão diagnóstica. Contudo, existem desafios a ser ultrapassados. Um deles é o tamanho ideal da amostra a ser analisado, pois vai depender de diversos fatores como por exemplo, a qualidade das imagens, os algoritmos usados e os resultados preditivos pretendidos. A falta de padronização, tanto nas características imagiológicas, como na apresentação de resultados, dificulta a replicação dos estudos por outros investigadores. Atualmente, não existe nenhum protocolo padronizado na análise radiômica baseada em ML, aplicada à imagiologia neurológica.⁷³

Relativamente ao uso da IA no diagnóstico de DA, esta apresenta um enorme potencial. Pode possibilitar um diagnóstico precoce da doença, permitindo uma

intervenção rápida e tratamento personalizado, baseado em dados específicos de cada indivíduo. Para além disso, auxilia nos cuidados a longo prazo e monitoriza a progressão da doença.⁷⁴ No contexto de investigação, permite a pesquisa e desenvolvimento de nova medição, monitorização e seleção de candidatos a ensaios clínicos. Há, no entanto, limitações que podem influenciar a sua generalização, credibilidade e integração na prática clínica.⁷⁴ Sucintamente alguns são: desafios éticos e regulamentares; validação e generalização de modelos; transparência dos modelos de IA; custo e recursos necessários, entre outros.

Outra abordagem que se tem destacado é a Espectroscopia funcional de infravermelho próximo (fNIRS-*functional near infrared spectroscopy*).⁷⁵ É uma técnica não invasiva, que permite avaliar a atividade cerebral através da monitorização de parâmetros fisiológicos (níveis de oxiemoglobina no tecido cerebral). Sumariamente, o uso desta técnica passa pela emissão de uma fonte de luz infravermelho próximo (são duas as frequências luminosas, uma para hemoglobina oxigenada e outra para hemoglobina desoxigenada), na superfície do couro cabeludo, permitindo que fotões entrem no tecido cerebral. O retorno é captado por um detetor, onde depois é processada e comparada a intensidade da luz durante um estímulo com o período basal. A utilização desta técnica de neuroimagem, tem como pontos fortes a diminuição de artefactos de imagem relacionados com o movimento, não ser limitada na posição corporal do doente e em termos comparativos com PET, superar na resolução temporal.⁷⁵ Como pontos fracos, a profundidade de deteção é limitada (alcance máximo de três centímetros abaixo do crânio), há influência de fatores externos na qualidade de sinal (cabelos espessos, pele pigmentada), sensível a deslocamento da sonda e a possível mistura com ruído fisiológico. Um ensaio clínico recente demonstrou que indivíduos com alterações cognitivas relacionadas com DA, apresentavam alterações hemodinâmicas na fNIRS. Noutro estudo explorou-se o uso de estimulação olfatória, combinada com fNIRS para diagnosticar precocemente MCI e DA. Durante a estimulação olfatória, os níveis de oxigenação no córtex frontal orbital foram menores em indivíduos com MCI e DA comparativamente a indivíduos saudáveis. Apesar de alguns estudos e ensaios demonstrarem alguma correlação a fNIRS, esta tem limitações pois não avalia estruturas cerebrais profundas, como é o caso do hipocampo e o córtex entorrinal. A combinação com outras exames (PET ou RM) pode melhorar a credibilidade/exatidão na deteção precoce de DA.

Quantitative susceptibility mapping (QSM) ou mapeamento quantitativo de suscetibilidade, é uma técnica que permite medir a suscetibilidade magnética, útil para diferenciar substâncias diamagnéticas e paramagnéticas.⁷⁶ A fisiopatologia relacionada com esta técnica, corresponde à acumulação anormal de ferro cerebralmente, observado

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

no estadio inicial da DA, associado tanto a placas β A como a NFTs. O acúmulo anormal de ferro, pode promover a agregação de proteínas β A e tau, exacerbar o stress oxidativo e mesmo desencadear a ferroptose, impulsionando desta maneira a progressão da DA. O corpo humano é constituído por uma diversidade de substâncias, com propriedades magnéticas que podem ser classificadas em diamagnéticas ou paramagnéticas. O ferro é uma substância paramagnética, ou seja, atraída pelos campos magnéticos enquanto a água, a mielina, e as proteínas (das quais β A e p-tau) são substâncias diamagnéticas, que repelem fracamente os campos magnéticos. São estas propriedades magnéticas que podem ser utilizadas para investigar, de maneira não invasiva, alterações microestruturais associadas à DA.⁷⁶

4 Conclusão

A DA é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, representando um dos principais desafios da medicina moderna. A investigação em torno desta doença é abrangente, no entanto, ainda não se compreende totalmente a fisiopatologia inerente ao seu surgimento e progressão.

A avaliação e o diagnóstico da DA evoluíram significativamente, destacando-se a importância dos biomarcadores biofluidos, mas também os associados a técnicas imagiológicas. Salienta-se a importância da RM e da PET pelo desempenho crucial na investigação da DA sem coma, pois, possibilitam a compreensão, a avaliação estrutural e funcional, o diagnóstico e a sua monitorização.

A pesquisa de novos radiofármacos específicos para as proteínas β A e tau, proteínas estas características da doença, tem melhorado e aprimorado as estratégias de deteção, mas também impulsionado a pesquisa e os avanços importantes na compreensão dos mecanismos patológicos da doença.

Apesar dos avanços, a DA continua sem uma cura definitiva, e os desafios permanecem, tanto no desenvolvimento de tratamentos eficazes quanto na ampliação do acesso às tecnologias de diagnóstico.

O futuro da neuroimagem nesta patologia, aponta para a integração de diferentes modalidades de imagem e o uso de modelos preditivos baseados em inteligência artificial, que poderão aprimorar a personalização do tratamento e o desenvolvimento de terapias mais eficazes.

Assim, a convergência entre inovação tecnológica e pesquisa biomédica é fundamental para que se continue a melhorar a compreensão da DA e a oferecer, num futuro próximo, melhores perspectivas para os indivíduos com DA.

Bibliografia

1. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: Past, present, and future. Vol. 23, *Journal of the International Neuropsychological Society*. Cambridge University Press; 2017. p. 818–31.
2. Contestabile A. The history of the cholinergic hypothesis. Vol. 221, *Behavioural Brain Research*. 2011. p. 334–40.
3. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984 Aug 16;122(3):1131–5.
4. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated Protein Tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. Vol. 261, *The Journal of biological chemistry*. 1986. p. 6084–9.
5. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Jul;83(13):4913–7.
6. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar 21;55(3):306–19.
7. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med*. 2020 Mar;26(3):379–86.
8. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med*. 2020 Mar;26(3):387–97.
9. Gale SA, Acar D, Daffner KR. *Dementia*. Vol. 131, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2018. p. 1161–9.
10. Dintica CS, Yaffe K. *Epidemiology and Risk Factors for Dementia*. Vol. 45, *Psychiatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2022. p. 677–89.
11. Serrano AR. *Demências: diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: S.A. MASSON. Pfizer; 1998.
12. Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. *Alzheimer Disease*. 2025.
13. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York: Mcgraw Hill; 2022.

Recursos imagiológicos na Doença de Alzheimer

14. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020 May 28;18(11):1106–25.
15. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? Vol. 21. *Current Neurology and Neuroscience Reports*; 2021. p. 3.
16. Huang X, editor. *Alzheimer's Disease: Drug Discovery*. Alzheimer's Disease: Drug Discovery. Brisbane: Exon Publications; 2020.
17. Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease A systematic review and meta-analysis. 2014.
18. Kalaria R, Maestre G, Mahinrad S, Acosta DM, Akinyemi RO, Alladi S, et al. The 2022 symposium on dementia and brain aging in low- and middle-income countries: Highlights on research, diagnosis, care, and impact. Vol. 20, *Alzheimer's and Dementia*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 4290–314.
19. Chin K. Pathophysiology of dementia. *Aust J Gen Pract*. 2023 Aug;52:516–21.
20. Global action plan on the public health response to dementia [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
21. Portugal, Ministério da Saúde. Despacho nº5988/2018, de 19 de junho. *Diário da República*, 2.^a série, N.º116. 2018.
22. Direção Geral da Saúde. *Plano Nacional de Saúde 2030 Saúde Sustentável: de tod@s para tod@s*. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2022.
23. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5789.
24. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. Vol. 25, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 59–70.
25. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2021 Apr;397(10284):1577–90.
26. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. Vol. 20, *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2021. p. 930–42.
27. Sommerlad A, Sabia S, Livingston G, Kivimäki M, Lewis G, Singh-Manoux A. Leisure activity participation and risk of dementia. *Neurology*. 2020 Nov 17;95(20).

28. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Vol. 14, Molecular Neurodegeneration. BioMed Central Ltd.; 2019.
29. Direção Geral da Saúde (DGS). Norma n.º 053/2011 - Atualização: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica do Doente com Défice Cognitivo ou Demência [Internet]. DGS. Lisboa; 2023. Available from: www.dgs.pt
30. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência. Escalas e Testes na Demência. 3rd ed. Simões MR, Santana I, editors. Lisboa: Novartis; 2015.
31. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013 Jan;27(1):37–43.
32. Hassen S Ben, Neji M, Hussain Z, Hussain A, Alimi AM, Frikha M. Deep learning methods for early detection of Alzheimer's disease using structural MR images: a survey. *Neurocomputing*. 2024 Apr;576:127325.
33. Anand S, Schoo C. Mild Cognitive Impairment [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585082/>
34. Tahami Monfared AA, Phan NTN, Pearson I, Mauskopf J, Cho M, Zhang Q, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Alzheimer's Disease and Strategies for Future Advancements. *Neurol Ther*. 2023 Aug 1;12(4):1257–84.
35. Blanco K, Salcidua S, Orellana P, Sauma-Pérez T, León T, Steinmetz LCL, et al. Systematic review: fluid biomarkers and machine learning methods to improve the diagnosis from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Vol. 15, *Alzheimer's Research and Therapy*. BioMed Central Ltd; 2023.
36. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2011;7(3):270–9.
37. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's and Dementia*. 2024 Aug 1;20(8):5143–69.
38. Hampel H, Shaw LM, Aisen P, Chen C, Lleó A, Iwatsubo T, et al. State-of-the-art of lumbar puncture and its place in the journey of patients with Alzheimer's disease. Vol. 18, *Alzheimer's and Dementia*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 159–77.

39. Uzuegbunam BC, Librizzi D, Yousefi BH. PET radiopharmaceuticals for Alzheimer's disease and Parkinson's disease diagnosis, the current and future landscape. Vol. 25, *Molecules*. MDPI AG; 2020.
40. Forgrave LM, Ma M, Best JR, DeMarco ML. The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. Elsevier Inc; 2019. p. 730–43.
41. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*. 2019 Oct 22;93(17):E1647–59.
42. Schindler SE, Petersen KK, Saef B, Tosun D, Shaw LM, Zetterberg H, et al. Head-to-head comparison of leading blood tests for Alzheimer's disease pathology [Internet]. 2024. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.06.12.24308839>
43. Islam SKMS, Nasim MA Al, Hossain I, Ullah MA, Gupta KD, Bhuiyan MMH. Introduction of Medical Imaging Modalities. 2023 Jun 1; Available from: <http://arxiv.org/abs/2306.01022>
44. Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Fazlollahi A, Morsali S, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. Vol. 11, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media SA; 2024.
45. Villemagne VL, Okamura N, Rowe CC. Untangling tau imaging. Vol. 4, *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. Elsevier Inc; 2016. p. 39–42.
46. Juengling F, Wuest F, Kalra S, Agosta F, Schirrmacher R, Thiel A, et al. Simultaneous PET/MRI: The future gold standard for characterizing motor neuron disease—A clinico-radiological and neuroscientific perspective. Vol. 13. *Front Neurol.*; 2022.
47. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Vol. 14, *Alzheimer's and Dementia*. Elsevier Inc.; 2018. p. 535–62.
48. Therriault J, Pascoal TA, Lussier FZ, Tissot C, Chamoun M, Bezgin G, et al. Biomarker modeling of Alzheimer's disease using PET-based Braak staging. *Nat Aging*. 2022 Jun 1;2(6):526–35.

49. Jack CR, Thorneau TM, Lundt ES, Wiste HJ, Mielke MM, Knopman DS, et al. Long-term associations between amyloid positron emission tomography, sex, apolipoprotein E and incident dementia and mortality among individuals without dementia: Hazard ratios and absolute risk. *Brain Commun.* 2022;4(2).
50. Dickerson BC, Atri A, Clevenger C, Karlawish J, Knopman D, Lin PJ, et al. The Alzheimer's Association clinical practice guideline for the Diagnostic Evaluation, Testing, Counseling, and Disclosure of Suspected Alzheimer's Disease and Related Disorders (DETeCD-ADRD): Executive summary of recommendations for specialty care. Vol. 21, *Alzheimer's and Dementia.* 2025.
51. Armstrong MJ. Advances in dementia with Lewy bodies. Vol. 14, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* SAGE Publications Ltd; 2021.
52. Morris JC, Boeve BF. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. Vol. 28, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 702–25.
53. Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. Vol. 30, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* W.B. Saunders; 2021.
54. Aberathne I, Kulasiri D, Samarasinghe S. Detection of Alzheimer's disease onset using MRI and PET neuroimaging: longitudinal data analysis and machine learning. Vol. 18, *Neural Regeneration Research.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2023. p. 2134–40.
55. Gaillard F. Medial temporal lobe atrophy score [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 22]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/medial-temporal-lobe-atrophy-score?lang=us>
56. Roberge X, Brisson M, Laforce RJ. Specificity of Entorhinal Atrophy MRI Scale in Predicting Alzheimer's Disease Conversion. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 2023 Jan 8;50(1):112–4.
57. van Oostveen WM, de Lange ECM. Imaging techniques in Alzheimer's disease: A review of applications in early diagnosis and longitudinal monitoring. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2021. p. 1–34.
58. Yushkevich PA, Ittyerah R, Li Y, Denning AE, Sadeghpour N, Lim S, et al. Morphometry of medial temporal lobe subregions using high-resolution T2-weighted MRI in ADNI3: Why, how, and what's next? *Alzheimer's and Dementia.* John Wiley and Sons Inc; 2024.
59. Zhao G, Zhang H, Xu Y, Chu X. Research on magnetic resonance imaging in diagnosis of Alzheimer's disease. Vol. 29, *European journal of medical research.* 2024. p. 632.

60. Corriveau-Lecavalier N, Adams JN, Fischer L, Molloy EN, Maass A. Cerebral hyperactivation across the Alzheimer's disease pathological cascade. *Brain Commun* [Internet]. 2024 Oct 30;6(6). Available from: <https://academic.oup.com/braincomms/article/doi/10.1093/braincomms/fcae376/7841130>
61. Tripathi SM, Murray AD. Alzheimer's Dementia: The Emerging Role of Positron Emission Tomography. Vol. 28, *Neuroscientist*. SAGE Publications Inc.; 2022. p. 507–19.
62. Minoshima S, Mosci K, Cross D, Thientunyakit T. Brain [F-18]FDG PET for Clinical Dementia Workup: Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Types of Dementing Disorders. Vol. 51, *Seminars in Nuclear Medicine*. W.B. Saunders; 2021. p. 230–40.
63. Lotan E, Friedman KP, Davidson T, Shepherd TM. Brain 18F-FDG-PET: Utility in the Diagnosis of Dementia and Epilepsy. *IMAJ Israel Medical Association Journal* . 2020 Mar;22(3):178–84.
64. Chouliaras L, O'Brien JT. The use of neuroimaging techniques in the early and differential diagnosis of dementia. Vol. 28, *Molecular Psychiatry*. Springer Nature; 2023. p. 4084–97.
65. van Waarde A, Marcolini S, de Deyn PP, Dierckx RAJO. PET Agents in Dementia: An Overview. Vol. 51, *Seminars in Nuclear Medicine*. W.B. Saunders; 2021. p. 196–229.
66. Wang J, Jin C, Zhou J, Zhou R, Tian M, Lee HJ, et al. PET molecular imaging for pathophysiological visualization in Alzheimer's disease. Vol. 50, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 765–83.
67. Rowley PA, Samsonov AA, Betthausen TJ, Pirasteh A, Johnson SC, Eisenmenger LB. Amyloid and Tau PET Imaging of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Conditions. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2020 Dec 1;41(6):572–83.
68. Wang Y, Zhang Y, Yu E. Targeted examination of amyloid beta and tau protein accumulation via positron emission tomography for the differential diagnosis of Alzheimer's disease based on the A/T(N) research framework. Vol. 236, *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Elsevier B.V.; 2024.
69. Colvee-Martin H, Parra JR, Gonzalez GA, Barker W, Duara R. Neuropathology, Neuroimaging, and Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease. Vol. 14, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.

70. Juengling F, Wuest F, Schirmacher R, Abele J, Thiel A, Soucy JP, et al. PET imaging in dementia: Mini-review and Canadian perspective for clinical use. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. Cambridge University Press; 2024.
71. Maschio C, Ni R. Amyloid and Tau Positron Emission Tomography Imaging in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. Vol. 14, *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2022.
72. Mekala S, Wu Y, Li YM. Strategies of positron emission tomography (PET) tracer development for imaging of tau and α -synuclein in neurodegenerative disorders. *RSC Medicinal Chemistry*. Royal Society of Chemistry; 2024.
73. Peng D, Huang W, Liu R, Zhong W. From pixels to prognosis: radiomics and AI in Alzheimer's disease management. Vol. 16, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media SA; 2025.
74. Babu B, Parvathy G, Mohideen Bawa FS, Gill GS, Patel J, Sibia DS, et al. Comparing the Artificial Intelligence Detection Models to Standard Diagnostic Methods and Alternative Models in Identifying Alzheimer's Disease in At-Risk or Early Symptomatic Individuals: A Scoping Review. *Cureus [Internet]*. 2024 Dec 9; Available from: <https://www.cureus.com/articles/320264-comparing-the-artificial-intelligence-detection-models-to-standard-diagnostic-methods-and-alternative-models-in-identifying-alzheimers-disease-in-at-risk-or-early-symptomatic-individuals-a-scoping-review>
75. Xie L, Liu Y, Gao Y, Zhou J. Functional Near-Infrared Spectroscopy in neurodegenerative disease: a review. Vol. 18, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media SA; 2024.
76. Ghaderi S, Mohammadi S, Fatehi F. Diamagnetic Signature of Beta-Amyloid ($A\beta$) and Tau (τ) Tangle Pathology in Alzheimer's Disease: A Review. Vol. 8, *Aging Medicine*. John Wiley and Sons Inc; 2025.