

Espectroscopia por ressonância magnética no diagnóstico da doença de Alzheimer

Magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of Alzheimer's disease

Espectroscopia de resonancia magnética en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Recebido: 17/11/2020 | Revisado: 19/11/2020 | Aceito: 27/11/2020 | Publicado: 02/12/2020

Karolayne Silva Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-7385>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: karolayne.silvasouza@ufpe.br

Flávia Steffany Leite Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6402-531X>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail: flaviasteffany@hotmail.com

Milena Roberta Freire da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0203-4506>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: milena.freire@ufpe.br

Kaleen Massari Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9362-1858>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: k_massari@hotmail.com

Jaqueline dos Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-592X>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: jaquelinnyasilva@hotmail.com

Renata Pereira Lima da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5784-8959>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: renata_pereira_brasil@outlook.com

Maria Betânia Melo de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5188-3243>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: mbetaniam2008@gmail.com

Leandro Paes de Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-6431>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: leandropaes02ufpe@gmail.com

Rodrigo Reges dos Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0141-5649>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: rodrigoregesufpe@gmail.com

Milena Danda Vasconcelos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-9018>

Centro Universitário do Rio São Francisco

E-mail: milenadanda@gmail.com

Felicson Leonardo Oliveira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-6768>

Colégio Nobre de Feira de Santana, Brasil

E-mail: felicsonleonardo@hotmail.com

Graziele dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5662-6668>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: grasantosbio@gmail.com

Diego Canuto Bispo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5990-0757>

Centro Universitário do Rio São Francisco

E-mail: canutodiego13@gmail.com

Everton Philipe da Silva Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-8073>

Centro Universitário do Rio São Francisco

E-mail: everton.barros@fasete.edu.br

Resumo

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva e irreversível que acarreta perda de memória e diversos distúrbios cognitivos, como o comprometimento da memória, dificuldade de linguagem e mudanças comportamentais. Essa

patologia aparece com maior prevalência em indivíduos com idade mais avançada (+65 anos). Em razão das características da DA e de seus diversos métodos complementares para diagnóstico, o objetivo deste trabalho foi avaliar a Espectroscopia de Prótons por Ressonância Magnética para diagnóstico desta patologia. Metodologia: Este trabalho refere-se a uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória. No qual, foram realizadas buscas em bases nacionais e internacionais, Medline, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO), Scholar Google (Google Acadêmico), Pubmed e Biblioteca virtual de saúde (Bvs), considerando-se elegíveis os estudos nas línguas portuguesa e inglesa. Resultados: A DA atinge principalmente pessoas com mais de 60 anos, aumentando a probabilidade com o envelhecimento dos indivíduos, visto que suas manifestações ocorrem por degradação cognitiva e da memória, configurando, portanto, em uma patologia neurodegenerativa. O diagnóstico da DA é preestabelecido junto à exclusão de outras possíveis causas para a demência. Essa exclusão é realizada por meio de exames clínicos, laboratoriais e neuroimagem cerebral. Conclusion: A técnica de neuroimagem por espectroscopia de prótons na ressonância magnética demonstra especificidade na quantificação dos metabólitos de N-acetilaspártato (NAA), Mio-inositol (MI), colina (Cho), Cho e Creatina (Cr) na DA, sendo uma alternativa viável para o estudo *in vivo* do paciente, uma vez que não representa uma análise invasiva.

Palavras-chave: Espectroscopia na DA; Diagnóstico da DA; ERM na DA.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive and irreversible neurodegenerative pathology that causes memory loss and several cognitive disorders, such as memory impairment, language difficulties and behavioral changes. This pathology appears with a higher prevalence in individuals with more advanced age (+65 years). Due to the characteristics of AD and its various complementary methods for diagnosis, the objective of this work was to evaluate the Proton Spectroscopy by Magnetic Resonance for diagnosis of this pathology. Methodology: This work refers to a qualitative exploratory literature search. In which searches were carried out on national and international databases, Medline, Scientific Electronic Electronic Library Online (SCIELO), Scholar Google (Google Scholar), Pubmed and Virtual Health Library (Bvs), considering studies in Portuguese languages to be eligible. and English. Results: AD affects mainly people over 60 years of age, increasing the probability with the aging of individuals, since its manifestations occur due to cognitive and memory degradation, thus constituting a neurodegenerative pathology. The diagnosis of AD

is pre-established with the exclusion of other possible causes for dementia. This exclusion is performed through clinical, laboratory and brain neuroimaging exams. Conclusion: The neuroimaging technique by proton spectroscopy in magnetic resonance demonstrates specificity in the quantification of the metabolites of N-acetylaspartate (NAA), Myo-inositol (MI), choline (Cho), Cho and Creatine (Cr) in AD, being a viable alternative for the in vivo study of the patient, since it does not represent an invasive analysis.

Keywords: Spectroscopy in AD; Diagnosis of AD; ERM at AD.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa progresiva e irreversible que provoca pérdida de memoria y diversos trastornos cognitivos, como deterioro de la memoria, dificultades del lenguaje y cambios de comportamiento. Esta patología aparece con mayor prevalencia en individuos con edad más avanzada (+65 años). Por las características de la EA y sus diversos métodos complementarios de diagnóstico, el objetivo de este trabajo fue evaluar la Espectroscopía de Protones por Resonancia Magnética para el diagnóstico de esta patología. Metodología: Este trabajo se refiere a una búsqueda bibliográfica exploratoria cualitativa. En las que se realizaron búsquedas en bases de datos nacionales e internacionales, Medline, Scientific Electronic Electronic Library Online (SCIELO), Scholar Google (Google Scholar), Pubmed y Virtual Health Library (Bvs), considerando como elegibles estudios en lengua portuguesa. e inglés. Resultados: La EA afecta principalmente a personas mayores de 60 años, aumentando la probabilidad con el envejecimiento de los individuos, ya que sus manifestaciones ocurren por degradación cognitiva y de la memoria, constituyendo así una patología neurodegenerativa El diagnóstico de EA está preestablecido con la exclusión de otras posibles causas de demencia. Esta exclusión se realiza mediante exámenes clínicos, de laboratorio y de neuroimagen cerebral. Conclusión: La técnica de neuroimagen por espectroscopia de protones en resonancia magnética demuestra especificidad en la cuantificación de los metabolitos de N-acetilaspártato (NAA), Mioinositol (MI), colina (Cho), Cho y Creatina (Cr) en la EA, siendo uno alternativa viable para el estudio in vivo del paciente, ya que no representa un análisis invasivo.

Palabras clave: Espectroscopia en EA; Diagnóstico de EA; ERM en DA.

1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença degenerativa, progressiva e irreversível que acomete o cérebro levando a perda de memória e diversos distúrbios cognitivos, tendo prevalência em indivíduos com idade superior a 65 anos (Barros, A. C. et al. 2009; Silva, M. B. et al, 2014). Esta doença é uma das causas mais comuns no desenvolvimento de quadros de demência, levando o indivíduo à perda de memória interferindo, conseqüentemente, em suas atividades sociais. Entretanto esses sintomas de perda de memória podem levar um certo tempo para se estabelecer, variando de pessoa para pessoa (Cavalvante, S. G, 2014).

Em 2019, a Alzheimer's Disease International (ADI) estimou que cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo estavam com demência e que possivelmente em 2050 este número aumentará para cerca de 152 milhões de pessoas (Alzheimer'S Disease International, 2019). Rotineiramente, o diagnóstico da DA envolve várias ferramentas que identificam alterações no individuo sejam elas por meio de exames neuropsicológicos e neuropsiquiátricos, ou por meio de outras análises, como por exemplo: avaliação do estado anatômico e funcional do cérebro através da neuroimagem (Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons, Tomografia Computadorizada -TC, Ressonância Magnética-RM), uso de marcadores biológicos e genéticos e a espectroscopia bioquímica cerebral obtida pela ressonância magnética (Santos, 2017).

A Espectroscopia de Prótons na Ressonância Magnética (ERM) é um dos métodos complementares utilizados no diagnóstico da DA, a qual pode ser realizada em pacientes ainda vivos e de forma não invasiva, possibilitando a análise de compostos bioquímicos em diferentes concentrações (Gambarota, 2016; Santos, 2017).

Desta forma, em razão das características da DA e de seus diversos métodos complementares para o seu diagnóstico, o objetivo desse trabalho foi avaliar a técnica ERM no diagnóstico na DA, bem como compreender os principais compostos químicos analisados nesta técnica e sua viabilidade neuronal.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória, dos quais, foram realizadas buscas nas bases eletrônicas nacionais e internacionais Medline, Scientific Eletronic Library On-line (SCIELO), Scholar Google (Google Acadêmico), Pubmed e Biblioteca virtual de saúde (Bvs), buscando artigos, teses e dissertações indexados

sobre o tema utilizando os seguintes descritores: espectroscopia na DA, diagnóstico da DA, ERM na DA, no período de 2005 a 2018. Foram considerados elegíveis os estudos relacionados ao tema nas línguas portuguesa e inglesa.

3. Resultados e Discussão

3.1 Doença De Alzheimer

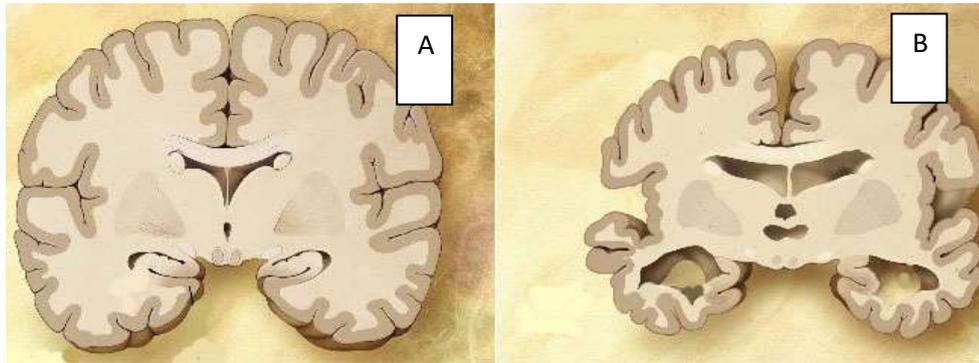
A DA atinge principalmente pessoas com mais de 60 anos, aumentando a probabilidade com o envelhecimento dos indivíduos, visto que suas manifestações ocorrem por degradação cognitiva e da memória, além de manifestações neuropsiquiátricas, associando a uma possível deficiência progressiva e alterações comportamentais, configurando, portanto, em uma patologia neurodegenerativa (Sereniki et al., 2008; Azevedo et al., 2005; Picon et al., 2013).

O primeiro a descrever os sintomas e os efeitos neuropatológicos da DA, foi um psiquiatra e neuropatologista alemão em 1906, o qual observou também placas entrançadas no cérebro (Oliveira et al., 2005). As síndromes demenciais implicam grandes transtornos mentais, físico e psicológico, causando morbidades, principalmente degenerativas e progressivas. Esta causa de demência representa dois terços de todos os casos, acometendo mais o sexo feminino, comparado ao masculino (Souza, 2005; Aprahamian et al., 2008).

A neuropatologia da DA diferencia-se da anatomia de uma pessoa saudável, por apresentar atrofia cortical com uma exacerbação maior no lobo temporal abrangendo todo hipocampo (Figura 1). Esta caracteriza-se histopatologicamente pela morte neuronal, pela maciça perda sináptica visualizada nas regiões cerebrais, o estriado ventral, o córtex entorrinal e o hipocampo, visto que as áreas mais afetadas são as corticais límbicas, sendo essas áreas as que afetam os movimentos, a visão e a audição quando a doença está mais avançada. As características presentes no parênquima cerebral de pacientes com doença de Alzheimer incluem depósito fibrilares amiloidais encontrados nas paredes dos vasos sanguíneos (Santos, 2017).

Os critérios clínicos para diagnosticar a DA são preestabelecidos junto à exclusão de outras possíveis causas para a demência. Essa exclusão é realizada através do exame clínico, exames laboratoriais e neuroimagem cerebral. Observa-se no exame clínico a história do paciente, traumas, exposição a ambientes tóxicos, dentre outros fatores (Aprahamian et al., 2008).

Figura 1 – Imagem do cérebro. A: cérebro de uma pessoa normal, B: cérebro de uma pessoa com Alzheimer.



Fonte: <https://upload.wikimedia.org>.

A RM e TC são exames convencionais utilizados para diagnosticar algumas causas de demência, os quais avaliam a morfologia cerebral e o grau de atrofia. A atrofia que surge na fase inicial desta doença visualizada pela RM, relaciona-se a perda de memória como principal manifestação clínica e identifica disfunções neuropatológicas mais rapidamente. Técnicas mais avançadas como a espectroscopia por RM e RM funcional revelam maior nível de detalhamento (Santos, 2017; Caramelli et al., 2011).

De acordo com o Departamento Científico de Neurologia Cognitivo e Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), as indicações para o diagnóstico da DA incluem uma lista de exames laboratoriais para avaliação de pacientes com demência, contendo hemograma completo, creatinina, tiroxina (T4) livre, hormônio tireo-estimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT), dentre outros. Estudos relatam que não há nenhum biomarcador plasmático ou sorológico para auxiliar no diagnóstico desta doença (Caramelli et al., 2011).

3.2 Diagnóstico por Espectroscopia de Prótons por Ressonância Magnética Na Da

A RM trabalha com magnetização de átomos de hidrogênio presentes no corpo humano, portanto, não utiliza radiação ionizante. O átomo de hidrogênio é o mais utilizado nesta técnica por ser o átomo mais abundante no corpo humano, e assim possuir uma alta diferenciação em tecidos patológicos e normais, consequentemente um maior momento magnético durante a RM (Barros, 2017).

A ressonância magnética funcional permite o estudo *in vivo* no indivíduo, sendo representada pela técnica ERM, a qual analisa os *voxels* da área de estudo permitindo assim a observação da variação de metabólitos desta região (Gil, Blasco & Celda, 2007).

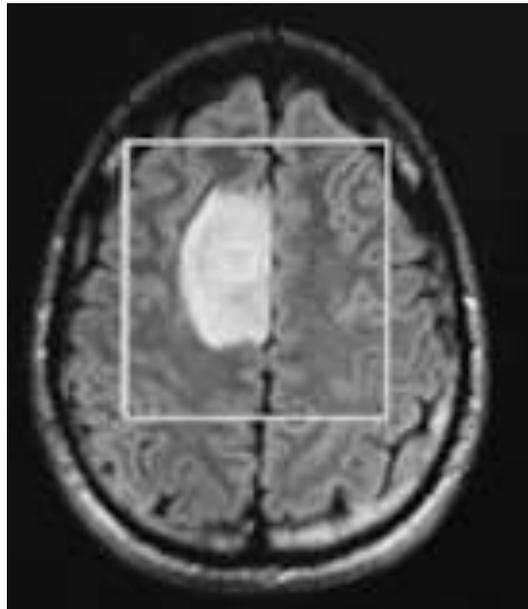
Esta técnica permite analisar, também, diferentes compostos bioquímicos em diferentes concentrações no tecido cerebral, não sendo invasivo: NAA, Cho, Glu, Gln, taurina, GABA, GSH, MI, e a Cr (Souza, 2005; Gambarota, 2016; Santos, 2017). No entanto, os principais metabólitos são: NAA, Cr, MI e a Cho (Santos, 2017).

A ERM é uma ferramenta valiosa no diagnóstico de doenças neurológicas e neuropsiquiátricas, a qual fornece, de forma não invasiva, informações diretas sobre a concentração de metabólitos existentes nas distintas células e em variáveis concentrações no tecido cerebral (Souza, 2005).

O NAA é um aminoácido neuronal que é presente no Sistema Nervoso Central (SNC) em adultos, o qual é utilizado como um parâmetro de avaliação de viabilidade neuronal, e com isso sua redução é contundente com a destruição de neurônios ou a perda de função neuronal. A Cr é um metabólito que possui grande estabilidade quando existem patologias referentes ao SNC, pois é um composto bioquímico de energia celular do metabolismo, que se refere à soma da creatina e da fosfocreatina, utilizado como referência na avaliação de parâmetros de avaliação neuronal. Já o MI tem funcionamento como um tipo de marcador das células gliais, sendo um composto bioquímico osmólito orgânico também do SNC. A Cho, por sua vez, corresponde a um composto bioquímico que quando encontrado em parâmetros altos indica que está ocorrendo um processo de distúrbios proliferativos celulares (Engelhardt et al., 2005; Rapalino, Ratai, 2016; Santos, 2017).

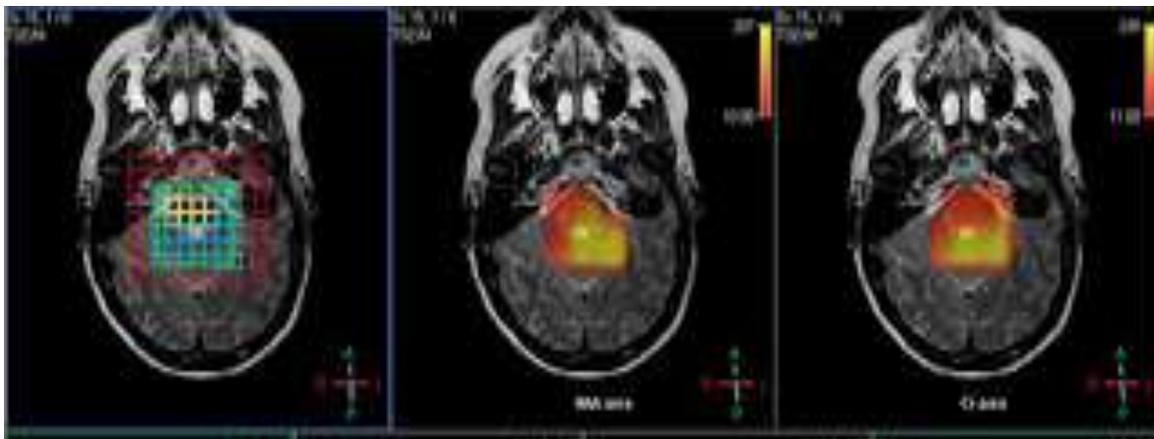
Na ERM se utiliza como área de estudo o hipocampo e a região parietal do cérebro, na qual são marcadas por um ROI (região de interesse) (Figura 2), e com isso essas regiões são determinadas por um voxel (volume) (Figura 3) que deve ser posicionado corretamente nos ROIs (Barros, 2017). O alcance para essa técnica pode ser obtido com máquinas de ressonância magnética com campo magnético de 1,5 tesla e 3 tesla, dos quais são utilizados na rotina clínica (Barros, 2017).

Figura 2 – Exemplo de marcação por ROI (Região de interesse) para análise dos metabólitos na ERM.



Fonte: <https://slideplayer.com.br>

Figura 3 – Observação de voxels em região de interesse (ROI) marcada na imagem para análise dos metabólitos na ERM.

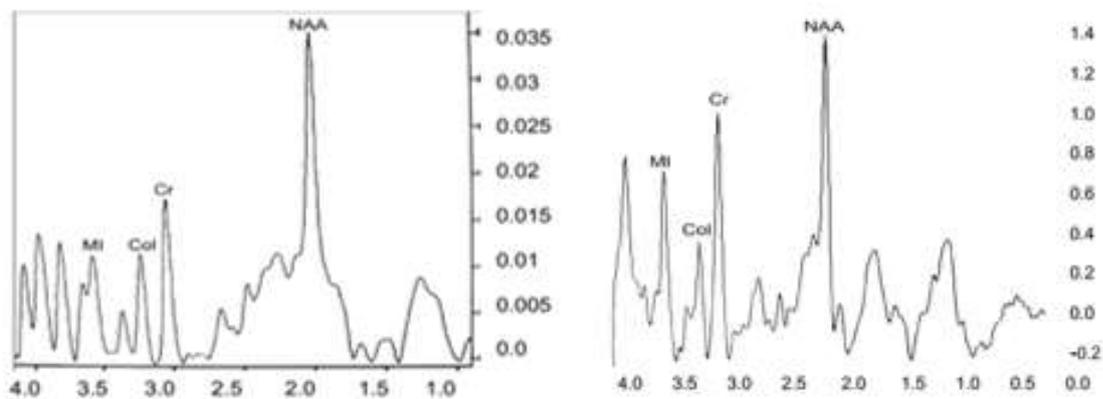


Fonte: <https://slideplayer.com.br>

No diagnóstico da DA com a ERM observa-se uma diminuição significativa dos níveis de NAA no cérebro, principalmente no córtex cerebral e assim este é um importante marcador de integridade neural, como também é visto uma elevação nos níveis de MI no cérebro que é um importante marcador de neuroglia, significando um início de perda neuronal (Souza, 2005). A Cho e a Cr estão eventualmente aumentados em áreas corticais do cérebro na DA (Barros, 2017).

Na Figura 4 pode-se observar variações de metabólitos de NAA, MI, Cr e Cho em indivíduos normais no gráfico a esquerda, e no gráfico a direita observa-se o aumento e a diminuição de metabólitos NAA, MI, Cho e Cr em indivíduos com DA.

Figura 4 – Exemplo de curva metabólica da espectroscopia de prótons de um indivíduo normal (lado esquerdo). Exemplo de Curva metabólica da espectroscopia de prótons de um indivíduo com Doença de Alzheimer, na qual se observa a elevação de MI, Cr e Cho, e a diminuição de NAA (lado direito).



Fonte: Souza, (2005).

4. Considerações Finais

A neuroimagem vem crescendo significativamente nos últimos anos, configurando uma alternativa viável para o diagnóstico de algumas doenças, inclusive a DA. Na DA a ERM tem revelado melhores resultados como um diagnóstico de confirmação da doença, ou seja, quando associada a outros testes e exames clínicos. Este é um importante instrumento de diagnóstico para a DA, em que se permite observar os metabólitos do tecido nervoso *in vivo* de forma não invasiva no paciente, demonstrando especificidade na quantificação dos metabólitos de NAA, MI, Cho e Cr, na DA e também em outros tipos de demências, oferecendo assim um diagnóstico precoce e possibilitando um prolongamento de vida do paciente com uma melhor qualidade de vida.

Referências

Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2019*.

Aprahamian, I., Martinelli, J. E., & Yassuda, M. S. (2009). Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Rev Bras Clin Med*, 7(6), 27-35.

Gil, A., Blasco, C., & Celda, B. (2007). Demencias: contribución diagnóstica de la imagen y de la espectroscopia de resonancia magnética de protón. *Neurología*, 22(5), 267-274.

Barros, A. C., Lucatelli, J. F., Maluf, S. W., & Andrade, F. M. D. (2009). Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 36(1), 16-24.

Barros, E. P.S. A Utilização de Ressonância Magnética no auxílio do Diagnóstico da Doença de Alzheimer. (Especialização) *Imagenologia Biomédica CCE*. Recife-PE. 2017.

Caramelli, P., Teixeira, A. L., Buchpiguel, C. A., Lee, H. W., Livramento, J. A., Fernandez, L. L., & Anghinah, R. (2011). Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: exames complementares. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(3), 167-177.

Cavalcante, S. G. Aspectos genéticos da doença de alzheimer, *14º Congresso Nacional De Iniciação Científica – CONIC*, 2014.

Engelhardt, E., Moreira, D. M., Laks, J., & Cavalcanti, J. L. S. (2005). Alzheimer's disease and proton magnetic resonance spectroscopy of limbic regions: a suggestion of a clinical-spectroscopic staging. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 63(2A), 195-200.

Fonseca, F. I. R. M. D., Dedivitis, R. A., Smokou, A., Lascane, E., Cavalheiro, R. A., Ribeiro, E. F., & Santos, E. B. D. (2010). Frequência de automedicação entre acadêmicos de faculdade de medicina. *Diagn. tratamento*.

Gambarota, G. (2017). Optimization of metabolite detection by quantum mechanics simulations in magnetic resonance spectroscopy. *Analytical biochemistry*, 529, 65-78.

Oliveira, M. D. F., Ribeiro, M., Borges, R., & Luginger, S. (2005). Doença de Alzheimer–perfil neuropsicológico e tratamento. *Site científico:[www. psicologia. com. pt]*.

Picon, P. D., Gadelha, M. I. P., & Beltrame, A. (2013). Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Rapalino, O., & Ratai, E. M. (2016). Multiparametric imaging analysis: magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*, 24(4), 671-686.

Santos, J. B. D. (2017). Utilização da neuroimagem no diagnóstico complementar na Doença de Alzheimer.

Sereniki, A., & Vital, M. A. B. F. (2008). Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 30(1), 0-0.

Silva, M. B., Arruda, G., & Follador, F. A. C. (2014). Fatores genéticos envolvidos na doença de alzheimer: uma revisão teórica. In *III Congresso Nacional de Pesquisa em Ciências Sociais Aplicadas—III CONAPE, Francisco Beltrão/PR*.

Souza, A. S. D. (2005). *Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e no comprometimento cognitivo* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Karolayne Silva Souza – 25%

Flávia Steffany Leite Miranda – 22%

Milena Roberta Freire da Silva – 8%

Kaleen Massari Leite – 3%

Jaqueline dos Santos Silva – 3%

Renata Pereira Lima da Silva – 3%

Maria Betânia Melo de Oliveira – 5%

Leandro Paes de Brito – 3%

Rodrigo Reges dos Santos Silva – 3%

Milena Danda Vasconcelos Santos – 3%

Felicson Leonardo Oliveira Lima – 3%

Graziele dos Santos – 3%

Diego Canuto Bispo da Silva – 3%

Everton Philippe da Silva Barros – 10%