

**INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO, SOCIEDADE E PESQUISA
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL
PÓS-GRADUAÇÃO EM IMAGENOLOGIA BIOMÉDICA**

**USO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR NO
DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE
PACIENTES COM DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO**

MARIA CAROLINA DE ARAUJO MELO

Recife

Julho de 2016

MARIA CAROLINA DE ARAUJO MELO

**USO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR NO
DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES
COM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO**

**Trabalho de conclusão de curso elaborado
junto ao Centro de Capacitação Educacional
(CCE) para a obtenção do título de Especialista
em Imagenologia Biomédica. Orientador: Dr
Laércio Pol Fachin.**

Recife

Julho de 2016

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Maria Carolina de Araujo Melo

Título: Uso da Ressonância Magnética Nuclear no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doenças neurodegenerativas: uma revisão

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Capacitação Educacional para obtenção do título de Especialista em Imagenologia Biomédica.

Aprovada em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora:

Laércio Pol Fachin

Simey de Souza Leão Pereira Magnata

Vânia de Lyra Pimentel Krause

RESUMO

As primeiras imagens de uma parte do corpo humano geradas por ressonância magnética nuclear (RMN) foram publicadas em 1977 e, desde então, a RMN vem sendo considerada uma das técnicas mais versáteis para fins de pesquisa científica e dos mais diferentes tipos de diagnóstico. As aplicações incluem auxiliar na identificação de pacientes com as mais diferentes enfermidades, incluindo demência. Nesse trabalho, são revisados os princípios básicos da RMN, e a anatomia e função do cérebro, a fim de permear as bases para o melhor entendimento das alterações cerebrais que ocorrem em pacientes com doenças neurodegenerativas. Os protocolos e sequências em RMN para obtenção de imagens já estão bem estabelecidos nas clínicas de diagnóstico por imagem. Nesse sentido, respeitando as características comuns entre essas enfermidades e as peculiaridades distintas de cada uma delas, é possível sugerir um diagnóstico mais preciso, por exemplo, para demência frontotemporal e demência vascular. No contexto da doença de Alzheimer, o tipo de demências que mais ocorre na população, a obtenção de imagens do cérebro recentemente deixou de ter um papel meramente de exclusão de pacientes com declínio cognitivo, de um potencial tratamento cirúrgico e passou a ter uma função principal, dando suporte positivo para o diagnóstico em pacientes sintomáticos. Assim, determinadas alterações estruturais do cérebro, especialmente relacionadas à atrofia do córtex entorrinal e do hipocampo, são observadas nas imagens em pacientes com doença de Alzheimer. Com isso, é possível separar pacientes que, de fato, estão em fase de pré-demência ou em estágios iniciais de desenvolvimento da doença de Alzheimer daqueles que possuem um declínio cognitivo natural do envelhecimento, ou mesmo daquele causado por outras desordens. Sugere-se, portanto, a implementação de programas de divulgação, visando a conscientização da importância de um diagnóstico precoce, especialmente em indivíduos com histórico familiar, a fim de evitar o alastramento da atrofia cerebral e o desenvolvimento de estágios avançados da doença de Alzheimer na população.

Palavras-chave: Alzheimer; demência; diagnóstico; imagenologia.

ABSTRACT

The first images through nuclear magnetic resonance (NMR) of a human body part were obtained in 1977 and, ever since, NMR has been considered one of the most versatile techniques in scientific research and to be used to help diagnosing a wide range of diseases. As mentioned, the NMR practical applications include helping to identify patients with many diseases, including dementia. In the present work, the basic principles of NMR and the human brain anatomy and function are revised, aiming to provide the basic knowledge to better comprehend the brain modifications that occur in patients with neurodegenerative diseases. The sequences and protocols in NMR for obtaining images are well established in imaging and diagnosis clinics. Thus, taking into consideration the common characteristics of these diseases, as well as their peculiarities, it is possible to suggest a precise diagnostic, for instance, to frontotemporal dementia and vascular dementia. Regarding the diagnosis of Alzheimer's disease, the type of dementia with the highest occurrence among the population, obtaining images of the brain recently emerged with a central role, not only providing data to exclude patients with cognitive decline from a surgical intervention, but to support the diagnosis in symptomatic patients. Thus, specific brain structural alterations especially related to atrophy in the entorhinal cortex and in the hippocampus, are observed in patients with Alzheimer's disease. These observations allow the classify patients as suffering a pre-dementia state, from those with natural cognitive decline due to aging and, at times, from those with other types of dementia. It is thus suggested the implementation of disclosure programs aiming to aware the population about the importance of an early diagnosis, especially in people with family history of the disease, in order to avoid the expansion of the cerebral atrophy and the outcome of the severe stages of Alzheimer's disease in the population.

Keywords: Alzheimer; dementia; diagnostic; imaging.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1:** Em (A), representação dos prótons no corpo, no qual os vetores se cancelam, sem formação de momento magnético. Em (B), ilustra-se o alinhamento dos prótons em resposta a um campo magnético externo forte (B_0), criando uma pequena magnetização (M_0) resultante do equilíbrio entre os prótons que apontam em sentido igual e oposto a B_0 . Em (C), um esquema do movimento de precessão dos prótons ao redor do eixo z de B_0 . Adaptado de HAGE; IWAZAKI, 2009..... 12
- Figura 2:** Esquema representando a reação dos prótons ao pulso de radiofrequência de 90 graus. Uma vez emitido (A), o pulso adiciona energia ao sistema e promove dois fenômenos: (B) a passagens de alguns prótons para o estado de maior energia e (C) a precessão em fase desses prótons, o que desvia o vetor de magnetização de M_0 para M_{xy} . Adaptado de HAGE; IWAZAKI, 2009..... 14
- Figura 3:** Representação esquemática da perda da excitação causada pelo pulso de 90 graus para cada um dos tipos de relaxação. Retirado de TECH, 2010..... 16
- Figura 4:** Linha do tempo que ilustra os parâmetros de TR e TE. Retirado de MAZZOLA, 2012. 17
- Figura 5:** Algumas divisões do cérebro humano: como um todo, do tronco encefálico e do diencéfalo. Retirado de HERCULANO-HOUZEL, 2007..... 19
- Figura 6:** Algumas divisões e classificações do cérebro humano: (A) entre hemisférios, (B) dos giros e sulcos, e (C) dos lobos funcionais. Adaptado de NETTER, 2000 e WECKER, 2001. 21
- Figura 7:** Representações da dissecação e de exames de imagem de cérebros normais e acometidos pela doença de Alzheimer. Retirado de WAGONER, 2015... 26
- Figura 8:** Imagem T1 coronária destacando por traços o volume do córtex entorrinal (à direita) e do hipocampo (à esquerda), junto com a medida do volume dessas

estruturas em pacientes saudáveis e em fase de pré-demência. Adaptado de
DICKERSON et al., 2001.28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

B_0 – campo magnético externo forte

M_0 – campo magnético do tecido

M_{xy} – campo magnético transversal (90 graus)

RMN – ressonância magnética nuclear

RMNf – ressonância magnética nuclear funcional

TE – tempo de eco

TR – tempo de repetição

SUMÁRIO

1	Introdução	8
2	Metodologia	10
3	Desenvolvimento	11
3.1	A ressonância magnética nuclear.....	11
3.2	O cérebro humano: anatomia e função	18
3.3	O uso de RMN no diagnóstico de demência	23
3.4	O uso de RMN no diagnóstico da doença de Alzheimer	25
4	Considerações Finais	30
5	Referências	32

1 Introdução

Os trabalhos pioneiros utilizando a ressonância magnética nuclear (RMN) foram publicados em 1946 por dois grupos independentes, que estudavam materiais sólidos (PURCELL *et al.*, 1946) e líquidos (BLOCH *et al.*, 1946). Nesses estudos, tal como ainda é amplamente empregado atualmente nas áreas da Química e Bioquímica, por exemplo, as técnicas de RMN eram usadas para analisar a estrutura de compostos, incluindo proteínas, carboidratos e compostos sintéticos. A partir dessas primeiras publicações, transcorreram-se quase 30 anos até que as primeiras imagens geradas por RMN, análogas às obtidas atualmente em exames laboratoriais, fossem publicadas (LAUTERBUR, 1973). Pouco tempo depois, em 1976 (e exatos 30 anos das primeiras publicações, acima citadas), imagens da primeira parte de um corpo humano (um dedo) foram obtidas por RMN (HAGE; IWASAKI, 2009). Inclusive, dada a importância da RMN nos dias atuais, dois de seus idealizadores (Paul Lauterbur e Peter Mansfield) foram contemplados com o prêmio Nobel de Medicina em 2003.

A RMN é considerada uma das técnicas mais versáteis para fins de pesquisa científica e dos mais diferentes tipos de diagnóstico. No contexto de diagnóstico por imagem, as aplicações incluem auxiliar na identificação de casos de pacientes com acidente vascular cerebral e esclerose múltipla (ORMEROD *et al.*, 1984) e observar diretamente tumores cancerígenos de mama (HNILICOVA; DOBROTA, 2012), de pulmão (HOCHHEGGER *et al.*, 2011), do fígado (OLIVA; SAINI, 2004), e do cérebro (PREUL *et al.*, 1996). De interesse para o presente trabalho, a RMN vem sendo empregada também como um exame auxiliar no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer

(JOHNSON *et al.*, 2012), a doença de Parkinson (TUIE *et al.*, 2013), e desordens neuromotoras, tal como a atrofia muscular progressiva (GOVEAS *et al.*, 2015).

Considerando o exposto acima, o presente trabalho visa revisar os aspectos relacionados à utilização da RMN no auxílio ao diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doenças neurodegenerativas.

2 Metodologia

Este trabalho foi desenvolvido a partir de uma revisão bibliográfica, realizada a partir de buscas nas bases de dados Scielo, Bireme, Pubmed, de maneira a discutir os princípios da RMN, o passo a passo de um exame, a estrutura e a anatomia funcional do cérebro. Com isso, pretende-se destacar as informações essenciais para melhor compreender e visualizar as alterações neurológicas em pacientes com esse tipo de doença a partir de imagens de RMN, que serão mostradas subsequentemente. Tendo em vista a quantidade de doenças neurodegenerativas que podem afetar os seres humanos, será dado foco naquelas que possuam maior importância médica ou prevalência na população, em especial à doença de Alzheimer. É válido ainda ressaltar que os descritores utilizados na pesquisa foram: em português, anatomia cerebral, diagnóstico de demência, doença de Alzheimer, princípios da ressonância magnética nuclear; em inglês, Alzheimer disease, cerebral anatomy, dementia diagnostic, nuclear magnetic resonance principles.

3 Desenvolvimento

3.1 A ressonância magnética nuclear

Define-se RMN como a propriedade física de núcleos de elementos específicos que, ao serem submetidos a um campo magnético forte e serem excitados por ondas de rádio em uma faixa denominada “Frequência de Larmor”, emitem rádio sinal que podem, posteriormente, serem captados por um receptor e transformados em imagens (BLOCH *et al.*, 1946; PURCELL *et al.*, 1946; PYKETT *et al.*, 1982; VILLAFANA, 1988). Dentre os elementos químicos que podem ser utilizados para obtenção de imagens de RMN, o hidrogênio é o mais apropriado devido a sua elevada abundância no corpo, e à sua capacidade de produzir o maior rádio sinal de todos os núcleos estáveis (SMITH; RANALLO, 1989). Estima-se, nesse sentido, que o sinal que pode ser obtido do hidrogênio é superior a 1000 vezes em relação a qualquer outro elemento presente nos tecidos corporais (SMITH; RANALLO, 1989).

O hidrogênio possui, dentre os elementos químicos, o núcleo mais simples, composto por um próton e um nêutron. Tais estruturas possuem uma propriedade denominada “*spin*”, ou momento angular, que consiste em uma rotação sobre seu próprio eixo, que se assemelha à rotação do planeta Terra (HAGE; IWASAKI, 2009). Essa propriedade, aliada ao fato de que o próton possui carga elétrica (positiva), confere ao átomo de hidrogênio um “momento magnético” e um “dipolo magnético”, bem como lhe permite se comportar como um ímã (PYKETT *et al.*, 1982). O movimento de cargas elétricas, tais como a de um próton, gera uma corrente elétrica que, por sua vez, cria uma força, ou campo magnético ao seu redor (PYKETT *et al.*, 1982; VILLAFANA, 1988).

O momento magnético de um único próton é muito pequeno para induzir uma corrente elétrica detectável. Assim sendo, para a obtenção de sinais em um exame de RMN, os prótons devem estar alinhados para produzir um momento magnético grande o suficiente para ser detectável (HAGE; IWASAKI, 2009). Cabe ressaltar que os pequenos vetores de dipolo magnético dos prótons têm uma orientação aleatória no corpo (Figura 1A), de forma que se cancelam e não permitem a formação de qualquer momento magnético (HAGE; IWASAKI, 2009). Por outro lado, tais prótons podem responder à presença de qualquer campo magnético de outras fontes (SMITH; RANALLO, 1989). Dessa forma, ao serem submetidos a um campo magnético externo forte (B_0), os spins desses prótons se alinham na mesma direção do campo magnético (Figura 1B).

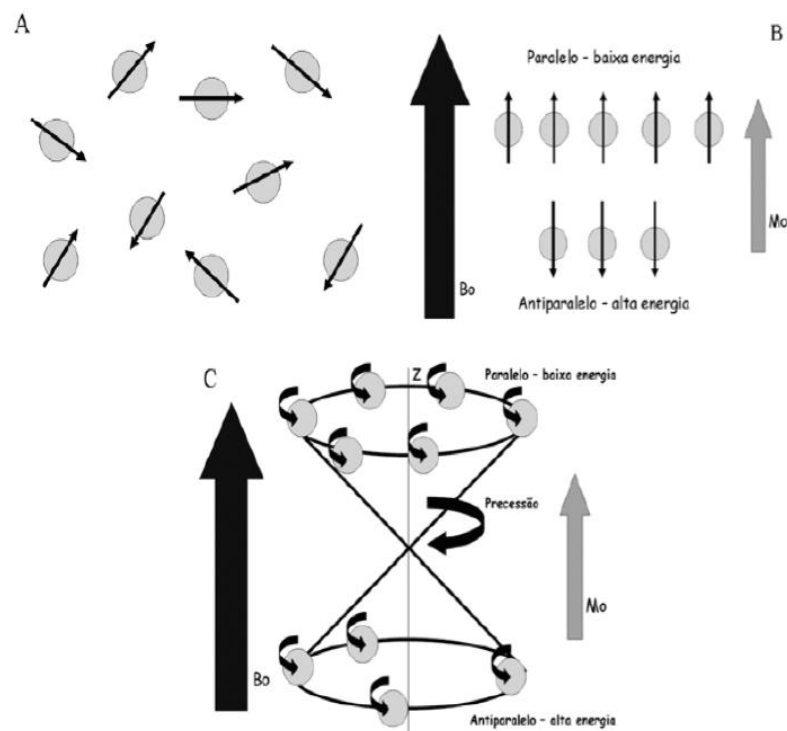


Figura 1: Em (A), representação dos prótons no corpo, no qual os vetores se cancelam, sem formação de momento magnético. Em (B), ilustra-se o alinhamento dos prótons em resposta a um campo magnético externo forte (B_0), criando uma pequena magnetização (M_0) resultante do equilíbrio entre os prótons que apontam em sentido igual e oposto a B_0 . Em (C), um esquema do movimento de precessão dos prótons ao redor do eixo z de B_0 . Adaptado de HAGE; IWAZAKI, 2009.

A maioria desses spins se alinha paralelamente (ou seja, no mesmo sentido) a B_0 , em um estado de menor energia, embora uma quantidade considerável também se alinhe no sentido oposto. Assim, essa diferença cria uma pequena magnetização no tecido, que torna possível a RMN (PYKETT *et al.*, 1982; VILLAFANA, 1988).

O tecido de interesse, ao ser submetido a B_0 por um tempo suficiente (de 5 a 10 segundos), é magnetizado ao nível de equilíbrio (M_0) entre os *spins* alinhados no mesmo sentido, ou seja, que apontam na mesma direção do campo magnético principal, denominado como “eixo longitudinal” ou “eixo z”, e aqueles alinhados no sentido oposto de B_0 . Os prótons, por sua vez, não se alinham precisamente ao longo do eixo z, mas se movimentam de forma análoga a um pião ao redor desse eixo. A esse movimento denomina-se precessão (Figura 1C).

M_0 representa uma fração muito pequena do campo magnético principal externo e, portanto, uma vez alinhada à B_0 no eixo z, M_0 é extremamente difícil de ser medida. Por outro lado, M_0 pode ser medida se for desviada da direção do eixo z (longitudinal) para o plano xy, ou transverso (perpendicular), através de um pulso de radiação eletromagnética oscilando na frequência de Larmor do átomo de hidrogênio (pulso de 90 graus). Quando aplicado (Figura 2A), esse pulso é capaz de desviar M_0 exatamente 90 graus no plano transverso, sendo então denominada M_{xy} , uma vez que esse pulso faz com que alguns dos *spins* dos prótons passem do nível de menor energia para o de maior energia (Figura 2B), bem como muda a fase dos prótons, deixando-os agrupados (Figura 2C-D). O agrupamento dos prótons faz com que eles executem também o movimento de precessão de forma conjunta (em fase). O permite que o sinal possa ser medido e reconstruído para obter uma imagem de RMN (HAGE; IWASAKI, 2009), dada a limitação das bobinas receptoras de

radiofrequência em somente conseguir detectar os sinais com os prótons agrupados (VILLAFANA, 1988; LUFKIN, 1999).

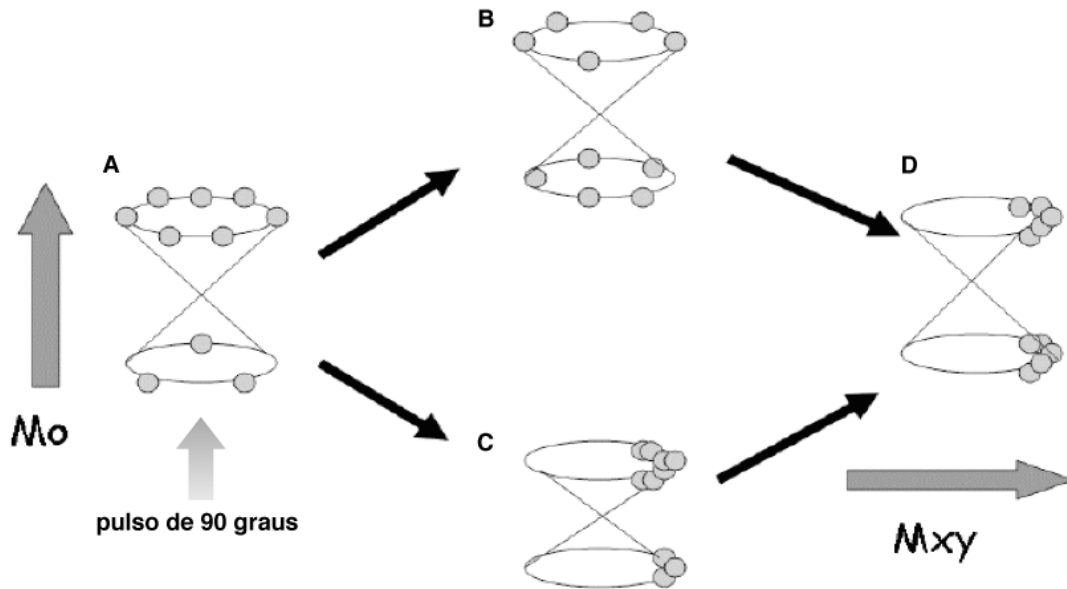


Figura 2: Esquema representando a reação dos prótons ao pulso de radiofrequência de 90 graus. Uma vez emitido (A), o pulso adiciona energia ao sistema e promove dois fenômenos: (B) a passagens de alguns prótons para o estado de maior energia e (C) a precessão em fase desses prótons, o que desvia o vetor de magnetização de M_0 para M_{xy} . Adaptado de HAGE; IWAZAKI, 2009.

Finalmente, o processo pelo qual o núcleo excitado, contendo os prótons, libera energia e retorna ao equilíbrio é conhecido como relaxação. Duas constantes exponenciais de tempo definem os dois tipos de relaxação, sendo elas a T1 (*spin-lattice*) e T2 (*spin-spin*). As diferenças inerentes a esses dois tipos de relaxação, e à T1 e T2, oferecem possibilidades e características distintas de obtenção de imagens de RMN (TECH, 2010). Em ambos os casos, a quantidade de água livre e água interagindo com outras biomoléculas é determinante para observar lesões em meio a tecidos saudáveis. Por outro lado, enquanto valores mais longos de T1 estão associados a atenuações no sinal obtido, o inverso ocorre para T2 (THOMSON *et al.*, 1993).

T1 é definido como o tempo requerido para que o núcleo do átomo de hidrogênio recupere 63.2% do valor original de M_0 após a emissão do pulso de 90 graus (Figura 3A). A perda da excitação causada pelo pulso de 90 graus é gradual e, à medida que ocorre, a magnetização longitudinal (no eixo z) é recuperada, e por isso essa relaxação é denominada “relaxação longitudinal”. A outra denominação, *spin-lattice*, advém do fato de que essa relaxação envolve troca de energia entre os *spins* nucleares excitados (dos átomos de hidrogênio) e o ambiente (*lattice*) atômico e molecular não-excitado (ou não-ressonante) (PYKETT *et al.*, 1982; THOMSON *et al.*, 1993).

O valor de T1 vai depender das propriedades bioquímicas e físicas do ambiente ao redor do núcleo excitado. Nesse sentido, núcleos presentes em moléculas menores relaxam mais lentamente do que moléculas de tamanho médio a alto – por exemplo, água e lipídeos. Da mesma forma, as interações dessas moléculas com o ambiente também alteram T1, de forma que o valor de T1 para a água livre é muito maior do que aquela da água ligada à proteínas ou lipídeos. O valor de T1 para água pura é de aproximadamente três segundos, e para água ligada à lipídeos é de 100-400 milissegundos). Isso ocorre já que o movimento molecular da água pura está muito acima da frequência de Larmor (que define o campo magnético externo) e, devido a essa diferença, a transferência de energia ao ambiente é ineficiente, o que causa um longo tempo de relaxação em T1. Quando a água está ligada a outras estruturas, como a bicamadas lipídicas ou tecidos tumorais (de interesse em exames de RMN), há uma maior correlação entre a frequência de Larmor e a frequência de oscilação do ambiente (LUFKIN, 1999), o que torna a transferência de energia mais eficiente e reduz o tempo de relaxação em T1 (HAGE; IWASAKI, 2009).

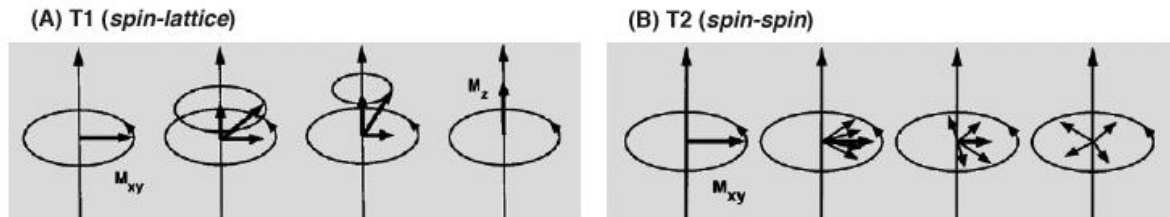


Figura 3: Representação esquemática da perda da excitação causada pelo pulso de 90 graus para cada um dos tipos de relaxação. Retirado de TECH, 2010.

T2, por sua vez, é definido com o tempo requerido para que o 63.2% do sinal de M_{xy} se perca após a emissão do pulso de 90 graus (THOMSON *et al.*, 1993). Como explicado acima, a perda da excitação causada pelo pulso de 90 graus é gradual, porém na relaxação T2 (*spin-spin*) ela ocorre por meio da interação dos prótons com os campos magnéticos de outros núcleos e da heterogeneidade do campo magnético externo B_0 . Logo após a aplicação do pulso de 90 graus, o núcleo excitado executa o movimento de precessão em fase com outros, o que resulta em um elevado M_{xy} , porém a coerência desse movimento é rapidamente perdida devido à interação e troca de energia entre os pequenos campos magnéticos dos prótons excitados, ao que origina o nome *spin-spin* desse tipo de relaxação (HAGE; IWASAKI, 2009). Uma vez que essa relaxação ocorre baseada no plano transversal, ela é também denominada relaxação transversal (Figura 3B). Para que isso possa ser corrigido, e evitar que essa perda interfira na produção da imagem, a cada determinado intervalo de tempo, outro pulso de radiofrequência é aplicado, dessa vez de 180 graus, a partir do qual os prótons tendem a se alinhar no plano transversal novamente. Dá-se o nome de “tempo de eco” ao intervalo de tempo que vai desde a aplicação do pulso inicial, de 90 graus, e o momento em que os prótons se realinham (MAZZOLA, 2012), no qual há, na bobina receptora, um eco do primeiro sinal emitido pelos prótons excitados nos tecidos corporais (Figura 4).

Essa teoria, por trás das técnicas de RMN, é aplicada na obtenção e aquisição de imagens através de uma série de etapas. Resumidamente, (1) o paciente é colocado no interior do magneto do equipamento; (2) os núcleos atômicos do paciente se alinham ao longo do campo magnético aplicado, gerando um vetor de magnetização; (3) os gradientes de campo magnético sequenciais são aplicados para a localização espacial dos sinais a serem adquiridos; (4) os pulsos de excitação são aplicados e os núcleos absorvem energia; (5) após os pulsos, passam a ocorrer os fenômenos de relaxação; (6) em seguida, os núcleos passam a induzir o sinal de RM nas bobinas receptoras; (7) o sinal de RM é adquirido, e após é processado por meio de uma transformada de Fourier; e (8) a imagem é formada, ponto a ponto, em uma matriz (MAGALHÃES, 1999).

É importante ressaltar que, ao longo de exames de RMN, vários pulsos de radiofrequência de 90 graus são emitidos, a fim de reforçar a obtenção dos sinais, para reconstrução de uma imagem mais fidedigna do que é observado durante o exame. Nesse sentido, à frequência de tempo no qual o pulso de 90 graus é emitido dá-se o nome de tempo de repetição (TR) (Figura 4).

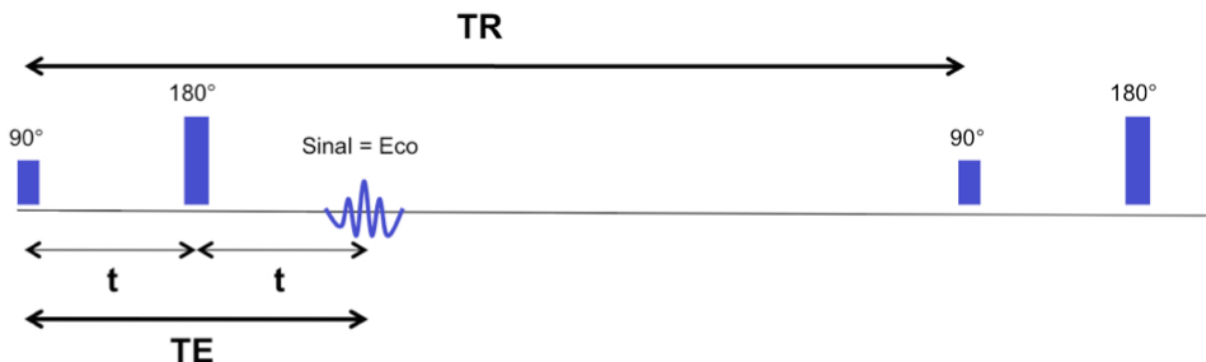


Figura 4: Linha do tempo que ilustra os parâmetros de TR e TE. Retirado de MAZZOLA, 2012.

Da mesma forma, os princípios básicos inerentes à RMN discutidos acima podem ainda ser utilizados para aquisição de imagens por métodos que apresentam modificações em relação ao que poderíamos chamar de um “padrão”, algumas das quais serão citadas a seguir. De interesse para o presente trabalho, e dependendo dos tipos de tecido a serem analisados, os parâmetros de TR e TE podem ser ajustados a fim de gerar imagens mais ponderadas, ou para reforçar a intensidade e contraste na imagem de RMN, o que se aplica, por exemplo, aos diferentes tecidos cerebrais.

3.2 O cérebro humano: anatomia e função

O cérebro é a parte mais desenvolvida do encéfalo que, embora represente cerca de 2% do peso do corpo humano, recebe aproximadamente 25% do sangue circulante para suprir suas necessidades. O cérebro é constituído por duas substâncias diferentes, sendo (1) uma branca, na região central, e (2) uma cinzenta, da qual se forma o córtex cerebral. Anatomicamente, o cérebro humano pode ser dividido em quatro regiões: (1) telencéfalo, (2) diencefalo, (3) cerebelo e (4) tronco cerebral (Figura 5) (RUGHANI *et al.*, 2015).

Subindo pela medula espinhal, a primeira estrutura é a do tronco encefálico, ou tronco cerebral. Esta região é subdividida em três regiões, incluindo o mesencéfalo, a ponte e o bulbo (Figura 5). Os dois últimos são as porções contíguas à medula espinhal, que inclusive possuem funções semelhantes às da medula, como a primeira integração de informações sensoriais antes de encaminhá-las ao cérebro, bem como o controle dos músculos da cabeça (HERCULANO-HOUZEL, 2007). Além disso, estas duas regiões abrigam pequenos núcleos com uma função

fundamental: modificar o funcionamento de todo o sistema nervoso central, fazendo-o entrar no estado de vigília (acordado), de sono, e todos os demais subestados.

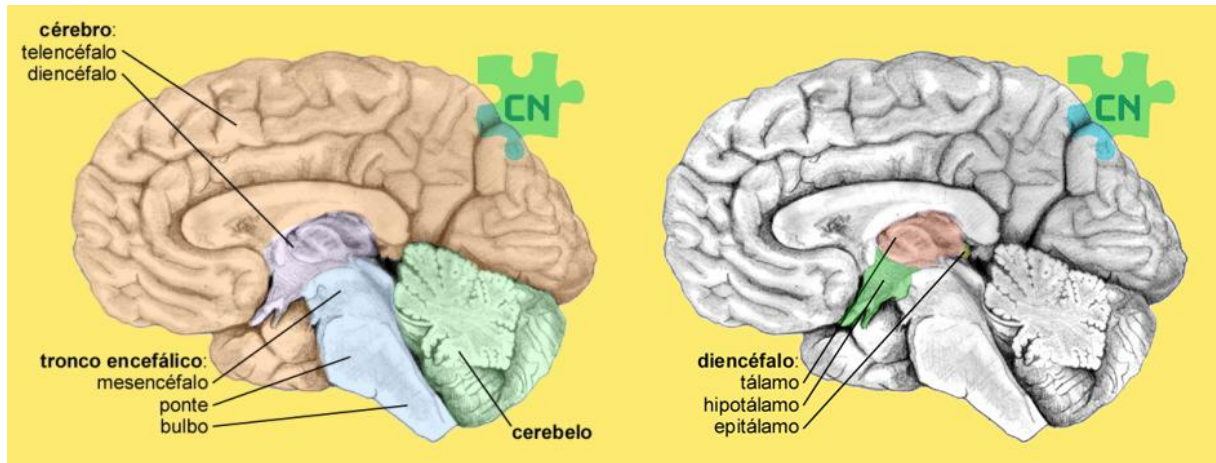


Figura 5: Algumas divisões do cérebro humano: como um todo, do tronco encefálico e do diencéfalo. Retirado de HERCULANO-HOUZEL, 2007.

Ainda compondo o tronco encefálico, há o mesencéfalo, que é composto de vários pequenos núcleos que integram funções sensoriais, motoras e moduladoras, e compreende grandes feixes de fibras que interligam o córtex cerebral ao cerebelo e à medula espinhal (HERCULANO-HOUZEL, 2007). Dentre as estruturas presentes nessa região, estão os colículos, que usam informação visual e auditiva para comandar movimentos elementares de orientação; o núcleo de Edinger-Westphal, que comanda a acomodação dos olhos; o núcleo do nervo oculo-motor, que comanda os movimentos laterais dos olhos; a substância negra e a área tegmentar ventral vizinha, fontes da dopamina que modula a motivação e a regulação dos movimentos (HERCULANO-HOUZEL, 2007).

Por trás do tronco cerebral, encontra-se o cerebelo, que representa 10% do volume encefálico, entretanto compreende 80% de todos os neurônios presentes no crânio. O cerebelo possui a função essencial de equilíbrio e coordenação motora e,

adicionalmente, monitorar e ajustar, em tempo real, o funcionamento do córtex cerebral (HERCULANO-HOUZEL, 2007).

Acima do tronco cerebral, na linha mediana entre os dois hemisférios do telencéfalo (que será apresentado a seguir), encontra-se o diencélafo, que se subdivide em vários núcleos, dentre os quais se destacam o epitálamo, o tálamo e o hipotálamo (Figura 5) (RUGHANI *et al.*, 2015). O tálamo é passagem obrigatória para a maioria das informações encaminhadas ao córtex cerebral. Abaixo dele fica o hipotálamo, que recebe informações sobre o estado funcional do corpo ininterruptamente, e regula todos os sistemas corporais capazes de modificar seu funcionamento, inclusive comportamentais. Acima do tálamo fica o epitálamo (ou glândula pineal) que também auxilia na integração do funcionamento corpo-cérebro (HERCULANO-HOUZEL, 2007).

A maior parte do volume cerebral é constituída pelo telencéfalo, que é dividido em dois hemisférios (Figura 6A) que se posicionam lateralmente um ao outro, sendo compostos pelo (1) córtex cerebral, pela (2) amígdala e pelo (3) estriado. A amígdala é uma pequena estrutura em forma de amêndoa, importante na aquisição de informações de perigo, processamento, elaboração e produção de respostas aos agentes estressores (PERGHER *et al.*, 2006). O estriado, por sua vez, consiste em uma série de núcleos que incluem, por exemplo, o putâmen, o globo pálido e o núcleo caudado. Esse conjunto de estruturas cerebrais forma, juntamente a outras, os denominados "núcleos da base", constituídos por massas de substância cinzenta situadas no interior do centro branco medular do cérebro, que participam da modulação dos movimentos corporais executados pelos músculos estriados esqueléticos (HERCULANO-HOUZEL, 2007).

Finalmente, o córtex cerebral todos os sinais que chegam ao cérebro simultaneamente aos seus próprios sinais internos, relacionados a memórias, valores e projeções para o futuro, agregando complexidade e flexibilidade ao comportamento. O córtex cerebral é um tecido fino com uma espessura de 1-4 milímetros que, em um corte em profundidade, demonstra ter uma estrutura laminar formada por seis camadas de corpos celulares distintos, sendo constituída principalmente por células da glia e neurônios.

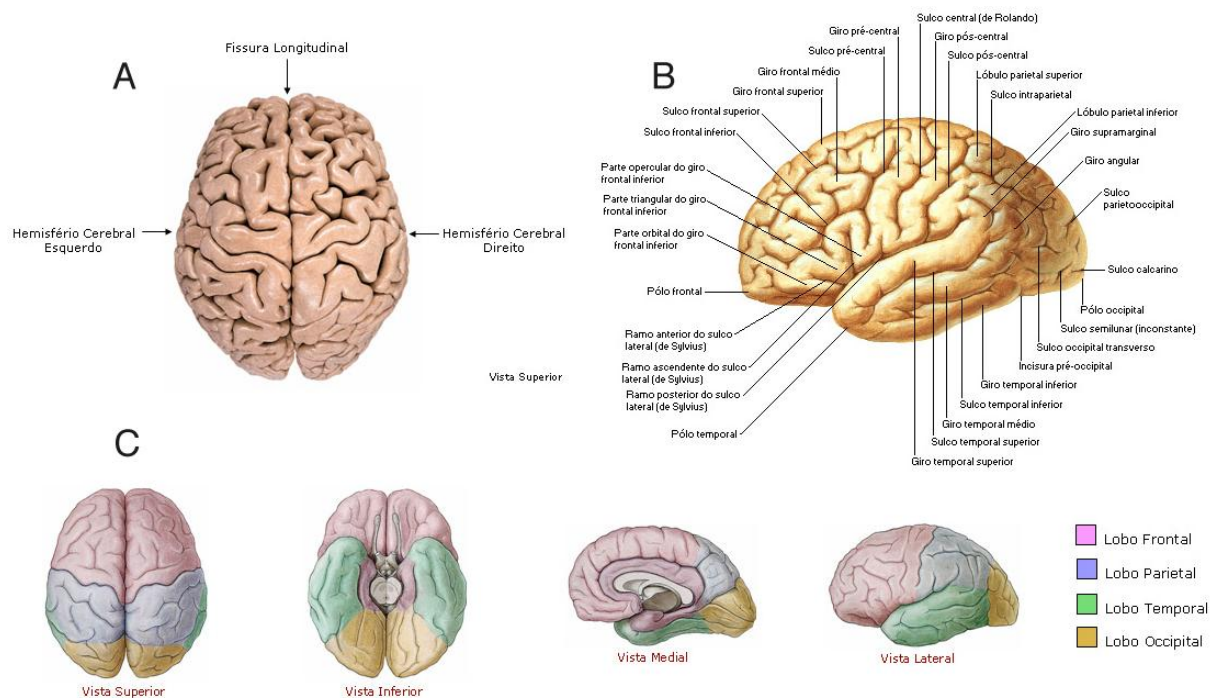


Figura 6: Algumas divisões e classificações do cérebro humano: (A) entre hemisférios, (B) dos giros e sulcos, e (C) dos lobos funcionais. Adaptado de NETTER, 2000 e WECKER, 2001.

A superfície do córtex cerebral não é uniforme, possuindo saliências (giros) e depressões (sulcos) (Figura 6B) (NETTER, 2000). Algumas das principais dessas estruturas incluem o giro pré-central, onde se localiza a área motora principal do cérebro; o giro frontal inferior, onde se localiza o centro cortical da palavra falada; e o

áreas sensitivas do córtex. Para fins didáticos, a superfície do córtex costuma ser dividida em quatro lobos (Figura 6C) (WECKER *et al.*, 2001; RUGHANI *et al.*, 2015).

O lobo occipital é o mais posterior, sendo responsável pela visão. Esse lobo pode ser subdividido em duas áreas, sendo uma de associação visual, cuja função está relacionada ao processamento da informação visual, e o córtex visual, que atua na detecção do estímulo visual simples (HERCULANO-HOUZEL, 2007).

O lobo parietal fica imediatamente por trás do sulco central, a dobra mais profunda do córtex, e acima do lobo occipital, sendo responsável por processar todos os sinais relacionados ao espaço corporal e atenção. Funcionalmente, pode ser dividido em (1) córtex motor primário, ou giro pré-central, que inicia o comportamento motor; (2) córtex sensorial primário, que recebe as informações táteis do corpo, incluindo vibração, temperatura e dor; e (3) a área de associação sensorial, que atua processando a informação multissensorial (HERCULANO-HOUZEL, 2007).

Os lobos temporais, por sua vez, se localizam nas laterais do cérebro, abaixo do sulco lateral, que processa informações auditivas e visuais, e ainda participa da representação da identidade pessoal e do julgamento moral. Grande parte desses lobos é compreendida pelas denominadas áreas de associação auditiva, que atuam processando a informação auditiva e memória, porém duas outras pequenas regiões, denominadas córtex auditivo e área de Wernicke, também são parte da subdivisão desses lobos, atuando, respectivamente, na detecção da intensidade dos sons e na compreensão da linguagem (HERCULANO-HOUZEL, 2007).

O lobo frontal, por sua vez, corresponde a toda a porção do córtex anterior ao sulco central. Na parte mais à frente, denominada córtex pré-frontal, é onde se localizam as áreas do córtex que organizam o comportamento, desde a elaboração

de metas e estratégias, passando pela representação de valores e tomada de decisões, incluindo julgamentos morais. Mais atrás se localiza córtex de associação motora, ou área pré-motora, que auxilia na organização do comando dos movimentos propriamente ditos. Ainda, há uma pequena área, conhecida como centro da fala, ou área de Broca, cuja função se relaciona à produção da fala e articulação (HERCULANO-HOUZEL, 2007).

Afora os quatro lobos supracitados, há ainda quem identifique um quinto, denominado lobo da ínsula, que consiste em uma dobra interna do córtex responsável por monitorar constantemente o estado funcional do corpo, incluindo as emoções, gerando informações que são conseqüentemente usadas pelo lobo frontal para ajustar o comportamento ao nosso estado interno (HERCULANO-HOUZEL, 2007).

3.3 O uso de RMN no diagnóstico de demência

As técnicas de RMN vêm sendo crescentemente empregadas no auxílio ao diagnóstico de demência. Cabe, aqui, ressaltar que o conceito médico de demência é diferente do significado “popular”, associado à loucura. De fato, as demências compreendem um número grande de enfermidades incuráveis, que apresentam certas características comuns entre si, mas com peculiaridades distintas umas das outras, tendo relação com a perda de funções cognitivas (VARELLA, 2013).

Do ponto de vista da obtenção de imagem por RMN, as clínicas de diagnóstico costumam ter, associados a suas máquinas de RMN, protocolos específicos para demência, inclusive contendo instruções para guiar a obtenção de imagens claras e nítidas (LUCATO, 2009; CRM-CBR, 2014). Por isso, o aspecto dos parâmetros

adequados a esse tipo de exame não será discutido nesse trabalho. Nesses exames, a avaliação da atrofia cerebral vem se mostrando como um bom marcador para o diagnóstico de demência, por exemplo, para diferenciar pacientes com doença de Alzheimer de indivíduos sofrendo dos efeitos naturais do envelhecimento, com sensibilidade e especificidade acima dos 80% (DUARA *et al.*, 2008; BURTON *et al.*, 2009). Por outro lado, uma vez observada tal atrofia em regiões específicas do cérebro (como no caso da doença de Alzheimer, no lobo medial temporal, onde a atrofia costuma ter início), esse marcador não pode mais ser levado em consideração para prever a progressão da doença no que diz respeito a distinguir pacientes com doença de Alzheimer de fato, de pacientes com outras desordens neurológicas (DECARLI *et al.*, 2007).

Nesse sentido, cabe ressaltar a semelhança nos sintomas clínicos entre os vários tipos de demência, incluindo a doença de Alzheimer, a demência vascular, a demência de corpúsculos de Lewy e a demência frontotemporal (JOHNSON *et al.*, 2012). Nas imagens de RMN, o perfil geral de atrofia cerebral observado nos exames de RMN, associado às peculiaridades distintas de cada uma, deve ser levado em consideração para um diagnóstico diferencial. Por exemplo, a atrofia do hipocampo costuma ser mais severa em pacientes com a demência frontotemporal > doença de Alzheimer \geq demência vascular e demência de corpúsculos de Lewy (JOHNSON *et al.*, 2012). Da mesma forma, uma atrofia localizada em ambos os lobos frontal e temporal podem ser indicativo de demência frontotemporal (CHAN *et al.*, 2001; RABINOVICI *et al.*, 2007), enquanto que alterações significativas na substância branca podem sugerir demência vascular (JOHNSON *et al.*, 2012). Fora essas, no contexto da doença de Parkinson, por exemplo, a obtenção de imagens pro RMN é incapaz de visualizar diretamente a perda neuronal dopaminérgica que

está relacionada com o dito “parkisonismo”, porém a RMN é capaz de prover vários dados complementares (TUIE *et al.*, 2013). Da mesma forma, no contexto específico da doença de Alzheimer, não é possível visualizar os marcadores moleculares responsáveis pelas perdas neuronais e dendríticas, porém as imagens de RMN podem ser empregadas de forma complementar no diagnóstico, bem como no acompanhamento da evolução da doença, como será discutido a seguir.

3.4 O uso de RMN no diagnóstico da doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer acomete majoritariamente pessoas idosas, e se apresenta com perda de funções cognitivas, incluindo memória, orientação, atenção e linguagem, causada pela morte de células cerebrais (WAGONER, 2015). Seu nome oficial refere-se ao médico Alois Alzheimer, o primeiro a descrever a doença, em 1906, e publicá-la no ano seguinte (ALZHEIMER, 1907). As principais alterações que se apresentam, além das perdas neuronais e atrofia cerebral (Figura 7), são a formação de placas senis, decorrentes ou do depósito de agregados da proteína beta-amilóide, e/ou de emaranhados neurofibrilares, frutos da hiperfosforilação da proteína *tau* (ABRAZ, 2016). A confirmação do diagnóstico ainda só pode ser feita através de teste histopatológico após a morte do paciente. Dessa forma, atualmente, o diagnóstico é clínico, baseado no histórico do paciente e de exames de sangue e de imagem, como tomografia e, preferencialmente, de RMN do crânio (ABRAZ, 2016).

Desde que foi introduzida como uma ferramenta auxiliar no diagnóstico de doença de Alzheimer, a obtenção de imagens do cérebro deixou de ter um papel meramente de exclusão de pacientes com declínio cognitivo, de um potencial

tratamento cirúrgico (JOHNSON *et al.*, 2012). Assim, a obtenção de imagens por tomografia computadorizada e RMN passou a ter uma função principal, dando suporte positivo para o diagnóstico de doença de Alzheimer em pacientes sintomáticos, na qual determinadas alterações estruturais e funcionais do cérebro são observadas nas imagens (JOHNSON *et al.*, 2012). Com isso, é possível separar pacientes que, de fato, estão desenvolvendo doença de Alzheimer daqueles que possuem um declínio cognitivo causado por outras desordens, tais como demência vascular.

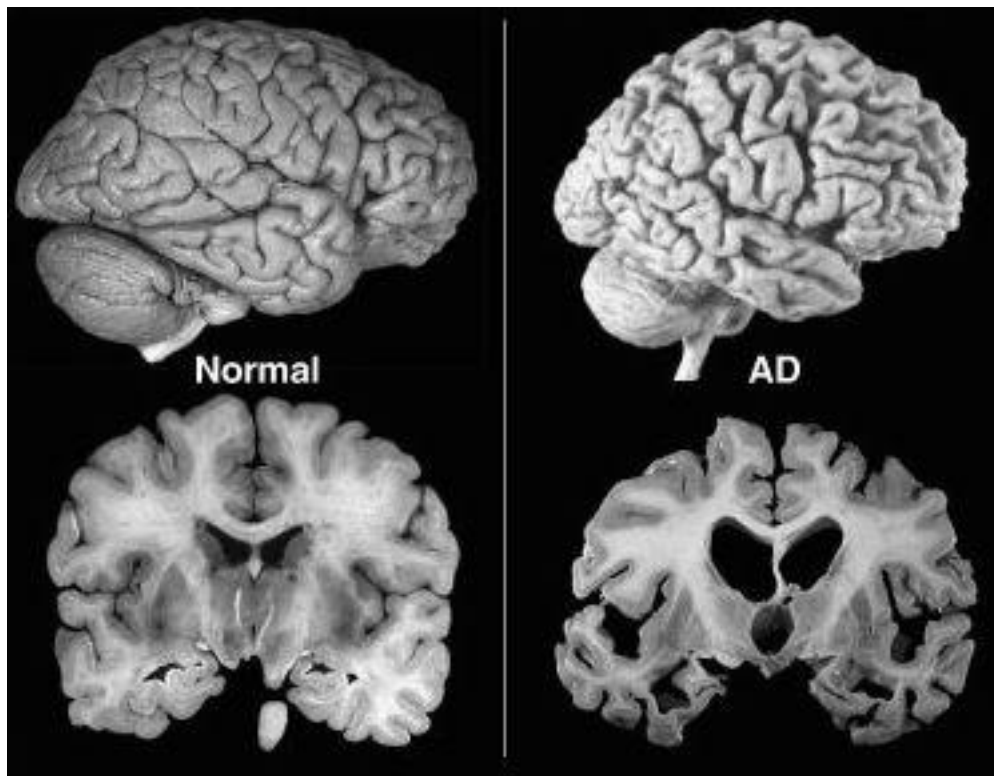


Figura 7: Representações da dissecação e de exames de imagem de cérebros normais e acometidos pela doença de Alzheimer. Retirado de WAGONER, 2015.

Ainda, e de grande importância em termos de perspectivas futuras, a obtenção de imagens por RMN possibilitou observar que existe um longo período pré-clínico e pré-assintomático da doença onde os efeitos patológicos da doença de Alzheimer já

são detectáveis (JOHNSON *et al.*, 2012). Com isso, exames de RMN poderiam ser recomendados a indivíduos com histórico familiar de doença de Alzheimer, a fim de iniciar o tratamento de desaceleração da doença e melhorar sua qualidade de vida.

A doença de Alzheimer, em nível cerebral, se reflete como uma atrofia que geralmente se manifesta inicialmente no lobo temporal medial (SCAHILL *et al.*, 2002). Tipicamente, o córtex entorrinal é o primeiro sítio de atrofia, seguido do hipocampo, o que os torna grande foco de pesquisa e análises em pacientes em fase de pré-demência (Figura 8), e mesmo já com doença de Alzheimer em estágios avançados. Subsequentemente, a atrofia segue para a amígdala e para o hipocampo, e em seguida para o néo-cortex temporal (LEHERICY *et al.*, 1994; CHAN *et al.*, 2001; DICKERSON *et al.*, 2001; KILLIANY *et al.*, 2002). Tal atrofia progressiva é mais bem visualizada, por RMN, através de imagens em T1, possibilitando, inclusive, o acompanhamento da doença em pacientes precocemente diagnosticados e tratados (Figura 9).

Por outro lado, a RMN clássica não possui especificidade ou resolução molecular, sendo, portanto, incapaz de detectar, ou visualizar diretamente, as placas amilóides ou os emaranhados neurofibrilares causadores da doença. Da mesma forma, embora exista uma correlação na qual a atrofia cerebral geralmente se inicia na mesma região (lobo temporal medial), tal processo é um resultado não-específico de dano neuronal, que pode variar de indivíduo para indivíduo (JOHNSON *et al.*, 2012).

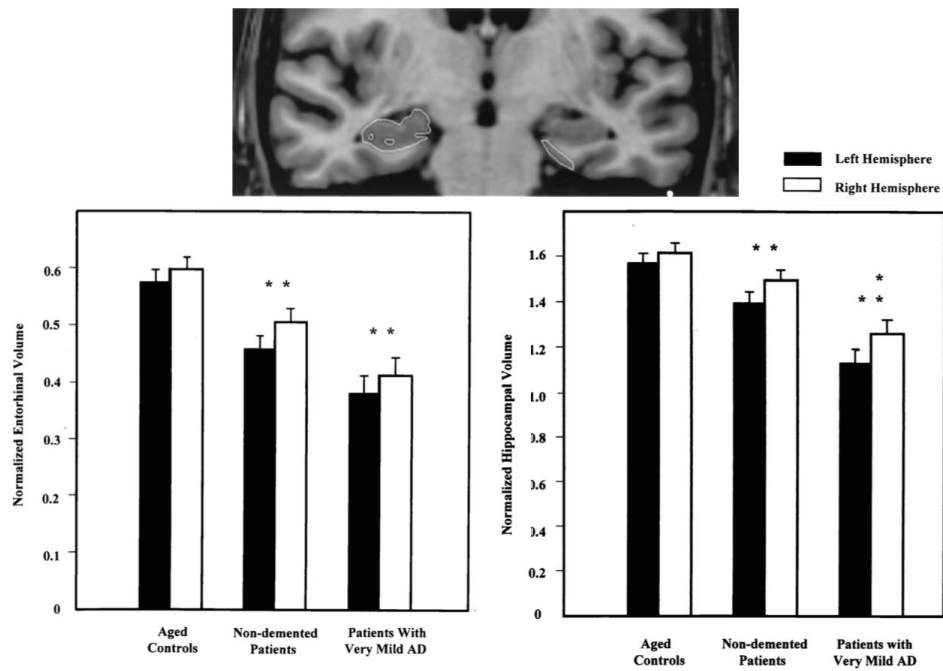


Figura 8: Imagem T1 coronária destacando por traços o volume do córtex entorrinal (à direita) e do hipocampo (à esquerda), junto com a medida do volume dessas estruturas em pacientes saudáveis e em fase de pré-demência. Adaptado de DICKERSON et al., 2001.

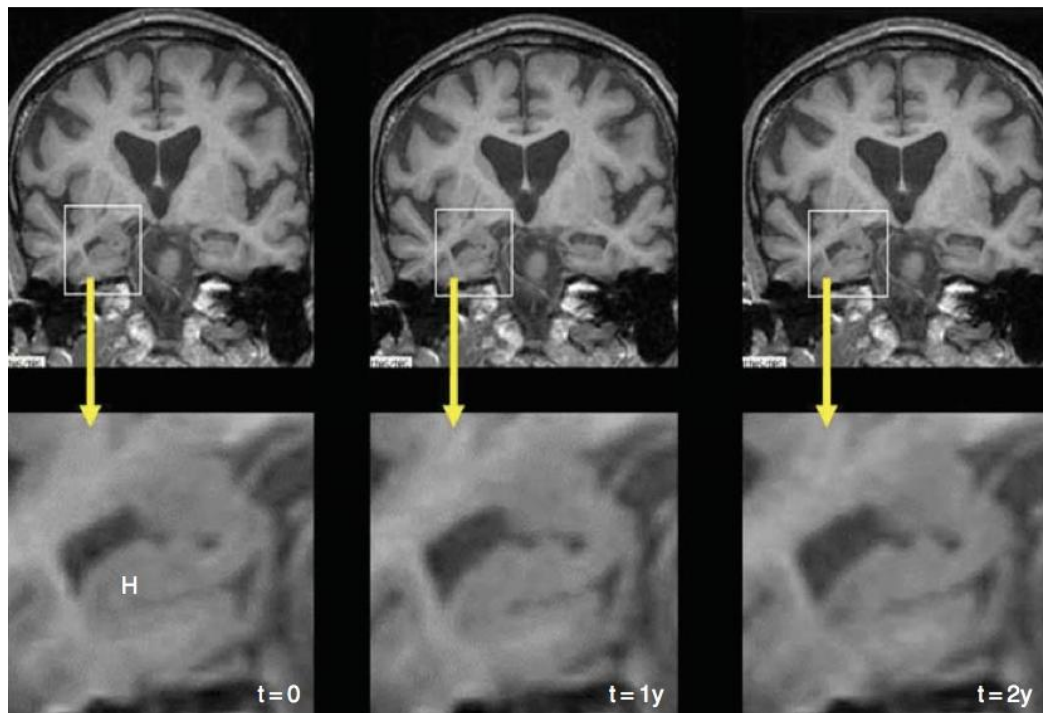


Figura 9: Imagens T1 coronárias de um paciente com doença de Alzheimer comprovada por autópsia, mostrando a evolução da atrofia do hipocampo ao longo de dois anos. Retirado de JOHNSON et al., 2012.

Nesse contexto, atualmente, é possível, em termos de RMN, obter melhores informações, que incluem medidas indiretas da atividade neuronal, a partir de ressonância magnética nuclear funcional (RMNf) (JOHNSON *et al.*, 2012). Essa técnica é baseada em mudanças no sinal de RMN dependentes dos níveis de oxigênio no sangue (OGAWA *et al.*, 1990; KWONG *et al.*, 1992), associados a mudanças no fluxo e no volume sanguíneos, bem como da razão entre oxihemoglobina e deoxihemoglobina (LOGOTHETIS *et al.*, 2001). Considerando que a RMNf ainda é uma técnica em desenvolvimento, amplamente focada em pesquisa da anatomia e fisiologia do cérebro, a obtenção de imagens do cérebro, tal como a conhecemos atualmente por RMN, deverá ser bastante empregada para fins de confirmação de diagnóstico de doença de Alzheimer e acompanhamento nos próximos anos, considerando a maior disponibilidade de equipamento e menores custos, em comparação com RMNf.

4 Considerações Finais

A RMN, quando aplicada em pacientes com sintomas de doenças neurodegenerativas, possui protocolos e sequências bem estabelecidas e de ampla utilização em clínicas de diagnóstico. Quanto a esse grupo de enfermidades, denominadas globalmente de “demência”, apesar da semelhança nos sintomas, o perfil geral de atrofia cerebral observado nos exames de RMN, associado às peculiaridades distintas de cada uma, pode ser levado em consideração para um diagnóstico diferencial. Algumas das regiões cerebrais de interesse, nesse sentido, são os lobos frontais e temporais (de ambos os hemisférios direito e esquerdo) e a substância branca. Com relação à doença de Alzheimer, foco do presente trabalho, a RMN possui papel fundamental na confirmação da doença e para facilitar a exclusão de outros tipos de demência com sintomas semelhantes. Da mesma forma, a partir de um acompanhamento feito através de imagens de RMN, é possível avaliar a evolução da doença e do grau de atrofia cerebral. Finalmente, considerando a revisão bibliográfica realizada neste trabalho, e em especial aos recentes trabalhos publicados na literatura da área, recomenda-se a elaboração de programas de divulgação e conscientização da importância de um diagnóstico precoce para iniciar um tratamento de retardo da atrofia cerebral associada à doença de Alzheimer na população. Nesse sentido, a RMN seria empregada a fim de observar a potencial atrofia de áreas cerebrais, tais como o córtex entorrinal e o hipocampo, em pacientes acima dos 50 anos com histórico familiar da doença. Com isso, visa-se evitar o desenvolvimento dos estágios avançados da doença e aumentar o conhecimento sobre a fase dita “pré-demência” da doença, na qual a

atrofia neuronal começa a ocorrer. Isso, inclusive, pode encorajar e facilitar a busca e descoberta de novos tratamentos efetivos para barrar a doença de Alzheimer.

5 Referências

- ABRAZ. O que é Alzheimer, 2016. Disponível em <<http://abraz.org.br/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer>>. Acesso em 12 de maio de 2016.
- ALZHEIMER, A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. **Allg. Z. Psychiatr.**, v.64, p.146-148, 1907.
- BLOCH, F., HANSEN, W. W., PACKARD, M. The nuclear induction experiment. **Phys. Rev.**, v.70, p.474-485, 1946.
- BURTON, E. J., BARBER, R., MUKAETOVA-LADINSKA, E. B., ROBSON, J., PERRY, R. H., JAROS, E., KALARIA, R. N., O'BRIEN, J. T. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: A prospective study with pathological verification of diagnosis. **Brain**, v.132, p.195-203, 2009.
- CHAN, D., FOX, N. C., SCAHILL, R. I., CRUM, W. R., WHITWELL, J. L., LESCHZNER, G., ROSSOR, A. M., STEVENS, J. M., CIPOLLOTI, L., ROSSOR, M. N. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. **Ann. Neurol.**, v.49, p.433-442, 2001.
- CRM-CBR. Protocolos Iniciais de Ressonância Magnética, 2014. Disponível em <<http://cbr.org.br/wp-content/uploads/2014/08/DIRETRIZES-RM-PADI-CBR-set14.pdf>>. Acesso em 9 de junho de 2016.
- DECARLI, C., FRISONI, G. B., CLARK, C. M., HARVEY, D., GRUNDMAN, M., PETERSEN, R. C., THAL, L. J., JIN, S., JACK, C. R., SCHELTENS, P. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. **Arch. Neurol.**, v.64, p.108-115, 2007.
- DICKERSON, B. C., GONCHAROVA, I., SULLIVAN, M. P., FORCHETTI, C., WILSON, R. S., BENNET, D. A., BECKETT, L. A., DETOLEDO-MORRELL, L. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. **Neurobiol. Aging**, v.22, p.529-539, 2001.
- DUARA, R., LOEWENSTEIN, D. A., POTTER, E., APPEL, J., GREIG, M. T., URS, R., SHEN, Q., RAJ, A., SMALL, B., BARKER, W. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. **Neurology**, v.71, p.1986-1992, 2008.
- GOVEAS, J., O'DWYER, L., MASCALCHI, M., COSOTTINI, M., DICIOTTI, S., DE SANTIS, S., PASSAMONTI, L., TESSA, C., TOSCHI, N., GIANELLI, M. Diffusion-MRI in neurodegenerative disorders. **Magn. Reson. Imaging**, v.33, p.853-876, 2015.
- HAGE, M. C. F. N. S., IWASAKI, M. Imagem por ressonância magnética nuclear: princípios básicos. **Cienc. Rural**, v.46, p.1287-1295, 2009.
- HERCULANO-HOUZEL, S. O cérebro nosso de cada dia, 2007. Disponível em

<<http://www.cerebronosso.bio.br/divises-principais/>>. Acesso em 6 de abril de 2016.

HNILICOVA, P., DOBROTA, D. Nuclear magnetic resonance as a diagnostic tool in breast cancer. **Acta Med. Mart.**, v.12, p.22-30, 2012.

HOCHHEGGER, B., MARCHIORI, E., SEDLACZEK, O., IRION, K., HEUSSEL, C. P., LEY, S., LEY-ZAPOROZHAN, J., SOARES-SOUZA, A., KAUCZOR, H.-U. MRI in lung cancer: a pictorial essay. **Br. J. Radiol.**, v.84, p.661-668, 2011.

JOHNSON, K. A., FOX, N. C., SPERLING, R. A., KLUNK, W. E. Brain imaging in Alzheimer disease. **Cold Spring Harb. Perspect. Med.**, v.2, p.a006213, 2012.

KILLIANY, R. J., HYMAN, B. T., GOMEZ-ISLA, T., MOSS, M. B., KIKINIS, R., JOLESZ, F., R., T., JONES, K., ALBERT, M. S. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. **Neurology**, v.58, p.1188-1196, 2002.

KWONG, K. K., BELLIVEAU, J. W., CHESLER, D. A., GOLDBERG, I. E., WEISSKOFF, R. M., PONCELET, B. P., KENNEDY, D. N., HOPPEL, B. E., COHEN, M. S., TURNER, R. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. **Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.**, v.89, p.5675-5679, 1992.

LAUTERBUR, P. C. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. **Nature**, v.242, p.190-191, 1973.

LEHERICY, S., BAULAC, M., CHIRAS, J., PIEROT, L., MARTIN, N., PILLON, B., DEWEER, B., DUBOIS, B., MARSAULT, C. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. **Am. J. Neuroradiol.**, v.15, p.929-937, 1994.

LOGOTHETIS, N. K., J., P., AUGATH, M., TRINATH, T., OELTERMANN, A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. **Nature**, v.412, p.150-157, 2001.

LUCATO, L. T. Manual de protocolos - Ressonância Magnética, 2009. Disponível em <<http://www.imagenologia.com.br/pdf/protocolos-rm-2009.pdf>>. Acesso em 09 de junho de 2016.

LUFKIN, R. L. Manual de ressonância magnética. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1999. 338 p.

MAGALHÃES, A. C. A. Ressonância magnética do sistema nervoso central. São Paulo: Atheneu. 1999

MAZZOLA, A. A. Princípios físicos da ressonância magnética, 2012. Disponível em <http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/images/documentos/Principios_fisicos_da_ressonancia_magnetica.pdf>. Acesso em 12 de abril de 2016.

NETTER, F. H. Atlas de Anatomia Humana. Porto Alegre: Artmed. 2000. 624 p.

OGAWA, S., LEE, T. M., NAYAK, A. S., GLYNN, P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic field. **Magn. Reson. Med.**, v.14, p.68-78, 1990.

OLIVA, M. R., SAINI, S. Liver cancer imaging: role of CT, MRI, US and PET. **Cancer Imaging**, v.4, p.S42-S46, 2004.

ORMEROD, I. E. C., DE BOULAY, E. P. G. H., CALLANAN, M. M., JOHNSON, G., LOGSDAIL, S. J., MOSELEY, I. S., RUDGE, P., ROBERTS, R. C., MCDONALD, W. I., HALLIDAY, A. M., *et al.* NMR in multiple sclerosis and cerebral vascular disease. **The Lancet**, v.324, p.1334-1335, 1984.

PERGHER, G. K., GRASSI-OLIVEIRA, R., DE ÁVILA, L. M., STEIN, L. M. Memória, emoção e humor. **Rev. Psiquiatr. RS**, v.1, p.61-68, 2006.

PREUL, M. C., CARAMANOS, Z., COLLINS, D. L., VILLEMURE, J.-G., LEBLANC, R., OLIVIER, A., POKRUPA, R., ARNOLD, D. L. Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. **Nature Medicine**, v.2, p.323-325, 1996.

PURCELL, E. M., TORREY, H. C., POUND, R. V. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. **Phys. Rev.**, v.69, p.37-38, 1946.

PYKETT, I. L., NEWHOUSE, J. H., BUONANNO, F. S., BRADY, T. J., GOLDMAN, M. R., KISTLER, J. P., POHOST, G. M. Principles of nuclear magnetic resonance imaging. **Radiology**, v.143, p.157-168, 1982.

RABINOVICI, G. D., FURST, A. J., O'NEIL, J. P., RACINE, C. A., MORMINO, E. C., BAKER, S. L., CHETTY, S., PATEL, P., PAGLIANO, T. A., KLUNK, W. E. ¹¹C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. **Neurology**, v.68, p.1205-1212, 2007.

RUGHANI, A. I., PENAR, P. L., GEST, T. R. Brain anatomy, 2015. Disponível em <<http://emedicine.medscape.com/article/1898830-overview>>. Acesso em 4 de junho de 2016.

SCAHILL, R. I., SCHOTT, J. M., STEVENS, J. M., ROSSOR, M. N., FOX, N. C. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. **Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.**, v.99, p.4703-4707, 2002.

SMITH, H., RANALLO, F. N. A non-mathematical approach to basic MRI. Wisconsin: Medical Physics. 1989. 203 p.

TECH, R. Magnetic resonance imaging, 2010. Disponível em <<http://pt.slideshare.net/jdtomines/mri-3>>. Acesso em 10 de maio de 2016.

THOMSON, C. E., KORNEGAY, J. N., BURN, R. A., DRAYER, B. P., HADLEY, D. M., LEVESQUE, D. C., GAINSBURG, L. A., LANE, S. B., SHARP, N. J. H., WHEELER, S. J. Magnetic resonance imaging - a general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis. **Vet. Radiol. Ultrasound**, v.34, p.2-17, 1993.

TUITE, P. J., MANGIA, S., MICHAELI, S. Magnetic resonance imaging (MRI) in Parkinson's disease. **J. Alzheimers Dis. Parkinsonism**, v.S1, p.001, 2013.

VARELLA, D. Demências frontotemporais, 2013. Disponível em <<http://drauziovarella.com.br/envelhecimento/demencias-frontotemporais-2/>>. Acesso em 14 de maio de 2016.

VILLAFANA, T. Fundamental physics of magnetic resonance imaging. **Radiol. Clin. North Am.**, v.26, p.701-715, 1988.

WAGONER, L. Research shows new Alzheimer's treatment fully restores memory function, 2015. Disponível em <<http://futurism.com/research-shows-new-alzheimers-treatment-fully-restores-memory-function/>>. Acesso em 18 de maio de 2016.

WECKER, J., SOARES, M. M., LENZ, D. Aula de anatomia, 2001. Disponível em <<http://www.auladeanatomia.com/novosite/sistemas/sistema-nervoso/telencefalo/>>. Acesso em 20 de maio de 2016.