

Atualização Rápida

PET do amilóide cerebral e da proteína Tau no transtorno cognitivo leve

PET of brain amyloid and Tau in mild cognitive impairment

N Engl J Med 355 (25):2652-63, 2006

COMENTADO POR TÂNIA CORRÊA DE TOLEDO FERRAZ ALVES¹

¹Pesquisadora do LIM-21 "Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Recebido: 27/02/2007 - Aceito: 28/02/2007

Alves, T.C.T.F. / *Rev. Psiq. Clín.* 34 (2); 102-103, 2007

O transtorno cognitivo leve (TCL) é um estágio intermediário entre o envelhecimento normal e a demência. Segundo DeCarli *et al.* (2007), aproximadamente um terço dos sujeitos com TCL apresentam comprometimento da memória. Entre os indivíduos com TCL amnésico, a maioria evolui para quadro demencial em cinco anos. A explicação atualmente mais aceita para a fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA) baseia-se na hipótese da cascata amilóide. Segundo essa hipótese, o acúmulo do beta-amilóide cerebral desencadearia uma série de eventos que culminaria na morte neuronal e precipitação de proteínas, mediante a formação das placas amiloidais e dos emaranhados neurofibrilares.

A associação das técnicas de neuroimagens estrutural e funcional com metodologias de análise automatizadas voxel a voxel das imagens cerebrais vem demonstrando alterações desde os estágios iniciais de DA localizadas em regiões cerebrais específicas, particularmente o hipocampo, cíngulo posterior e o pré-cuneus. Price e Morris (1999) relataram que em amostras de sujeitos com TCL foram observadas alterações anatômicas e funcionais localizadas no hipocampo, e nos sujeitos que evoluíram para DA, essas alterações se estenderam para os córtices parietal e frontal. Além disso, DeCarli *et al.* (2007) verificaram que as medidas de atrofia cortical da região temporal medial também foram associadas a um maior risco de evolução para DA nos sujeitos com TCL independentemente de sexo, idade e escolaridade. Por sua vez, Mosconi *et al.* (2007) descreveram que as reduções do metabolismo cerebral do hipocampo de indivíduos normais foram associadas ao desenvolvimento de déficit cognitivo. Desta forma, com o desenvolvimento de novas técnicas de neuroimagem e utilização de ligantes específicos, verifica-se uma perspectiva de detecção precoce da DA e dos sujeitos de risco, bem como a quantificação dos depósitos de beta-amilóide cerebral.

Small *et al.* (2006), por meio da utilização de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e um ligante específico para o amilóide cerebral, denominado de 2-(1-{6-[(2-[F-18]fluoroethyl) (methyl) amino]-2-naphthyl)ethylidene]malononitrile ([¹⁸F]FDDNP), avaliaram a presença de placas e emaranhados neurofibrilares em 28 sujeitos com TCL, 25 pacientes com DA e 30 controles normais. Todos os sujeitos também foram submetidos a um exame de metabolismo cerebral (flúor-¹⁸-D-glicose [FDG] PET) e de neuroimagem estrutural. Os autores relataram que os valores globais de ligação do [¹⁸F]FDDNP-PET (média dos valores de ligação das regiões temporal, parietal, cíngulo posterior e frontal) foram significativamente menores tanto nos sujeitos do grupo controle em comparação aos sujeitos com TCL ($p < 0,001$); como nos sujeitos com TCL em comparação aos sujeitos com DA ($p < 0,001$). Observaram também uma correlação inversa entre valores globais de captação mais elevados observados pelo [¹⁸F]FDDNP-PET e mais baixos por FDG-PET no córtex parietal e cíngulo posterior; e entre a captação mais elevada do [¹⁸F]FDDNP-PET e o volume cerebral (avaliado por RM) reduzido na região temporal medial. Além disso, mediante a comparação dos dados obtidos com o [¹⁸F]FDDNP-PET, FDG-PET, RM e a autópsia de um sujeito com DA, Small *et al.* (2006) sugeriram que o [¹⁸F]FDDNP-PET permitiu separar os três grupos (TCL, DA e voluntários normais), localizar e quantificar as placas amiloidais e os emaranhados neurofibrilares. Apesar de os autores sugerirem que o [¹⁸F]FDDNP-PET possa separar melhor os sujeitos com TCL, DA e voluntários normais em comparação ao FDG-PET e RM, deve-se recordar que a amostra estudada foi pequena e houve uma diferença significativa na idade dos controles quando comparados aos grupos com TCL e DA. Dessa forma, apesar dos resultados iniciais promissores, estudos futuros são necessários, com amostras maiores, a fim de confirmar os achados.

Cai *et al.* (2007) estudaram outros ligantes específicos para beta-amilóide e compararam seus resultados. Além do [¹⁸F]FDDNP, há mais duas moléculas disponíveis atualmente para utilização por meio do PET, que são, respectivamente, o [¹¹C]PIB e o [¹¹C]SB-13. A distribuição cerebral do [¹¹C]PIB é similar àquela verificada pelos depósitos de beta-amilóides em estudos *post-mortem* de sujeitos com DA, além de apresentar correlação inversa com os achados observados por FDG-PET, particularmente no córtex parietal. Da mesma forma, os sítios de ligação e a afinidade do [¹¹C]SB-13 são semelhantes ao do [¹¹C]PIB.

A implicação deste estudo se deve ao fato de que, com o desenvolvimento de um marcador específico para as alterações neuropatológicas características da DA (depósitos de amilóide e de proteína Tau), permitiria-se o desenvolvimento de novas ferramentas para diagnóstico e identificação dos sujeitos de risco para desenvolvimento da doença. Além disso, a utilização de um ligante específico para proteína amilóide poderia contribuir para o desenvolvimento de uma abordagem terapêutica mais direcionada à fisiopatologia da DA, bem como aprimorar o seguimento dos sujeitos com essa patologia.

Atualmente, o diagnóstico da DA baseia-se na história clínica do paciente associada a um exame de RM estrutural. Essa abordagem é suficiente para avaliação de casos moderados e graves. Desta forma, a perspectiva de um método confiável para avaliar a presença de beta-amilóide cerebral *in vivo*, de forma não invasiva, em estágios muito iniciais da DA e eventualmente em estágios pré-clínicos, mostra-se promissora.

Referências

- Cai, L.; Innis, R.B.; Pike, V.W. Radioligand development for PET imaging of beta-amyloid (Aβ) – Current status. *Curr Med Chem* 14:19-52, 2007.
- DeCarli, C.; Frisoni, G.B.; Clark, C.M.; Harvey, D.; Grundman, M.; Petersen, R.C.; Thal, L.J.; Jin, S.; Jack Jr., C.R.; Scheltens, P. Alzheimer's Disease Cooperative Study Group – Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol* 64:108-15, 2007.
- Mosconi, L.; De Santi, S.; Li, J.; Tsui, W.H.; Li, Y.; Boppana, M.; Laska, E.; Rusinek, H.; de Leon, M.J. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. *Neurobiol Aging* [Epub ahead of print] Jan 10, 2007.
- Price, J.L.; Morris, J.C. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45:358-68, 1999.