



## A neuroimagem no diagnóstico da doença de Alzheimer: uma revisão de literatura

Neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a literature review

Neuroimagen en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer: una revisión de la literatura

Gabriel Morais Carvalho Viana<sup>1</sup>, Brenno Barreto Fernandes<sup>1</sup>, Maria Fernanda Leal Freitas Amoy<sup>2</sup>, Bruno Cezario Costa Reis<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar o padrão de neuroimagem para diagnóstico de demência e seus achados. Avaliando, assim, a existência de um padrão diagnóstico. **Métodos:** Uma metodologia para esta revisão abrangente da literatura por meio da National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Directory of Open Access Journals. Os descritores utilizados foram “Neuroimaging”, “Diagnosis” e “Dementia, vascular”. Os critérios de inclusão foram artigos de ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos caso-controle, estudos de coorte, acesso livre, publicados em inglês, português, espanhol entre 2017 e 2022. **Resultados:** Dos dezessete artigos selecionados, 14 artigos relatam a respeito da Ressonância Magnética (RM) como neuroimagem diagnóstica para os quadros demenciais. Já o *Pet Scan* (PS) foi relatado em apenas dois artigos e a Tomografia Computadorizada (TC) de crânio em apenas um artigo. Dentre os diagnósticos fechado, apenas dois artigos não especificaram a demência diagnosticada e 15 artigos tiveram como diagnóstico final a Doença de Alzheimer (DA) independente do achado no exame de imagem. **Considerações finais:** Dessa forma, foi observada como principal método a RM e o achado mais prevalente são a hiperintensidade da substância branca e atrofia cerebral.

**Palavras-chave:** Neuroimagem, Diagnóstico, Demência vascular.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the neuroimaging pattern for the diagnosis of dementia and its findings. Evaluating, thus, the existence of a diagnostic pattern. **Methods:** The methodological approach of this work proposes a compilation of bibliographic research with a qualitative approach and descriptive character through an integrative literature review in the National Library of Medicine, Virtual Health Library and Directory of Open Access Journals databases. The descriptors used were “Neuroimaging”, “Diagnosis” and “Dementia, vascular”. Inclusion criteria were articles from clinical trials, randomized or non-randomized, case-control studies, cohort study, free access, published in English, Portuguese, Spanish and between 2017 and 2021.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes – RJ.

**Results:** Of the seventeen selected articles, 14 articles report on Magnetic Resonance Imaging (MRI) as a diagnostic neuroimaging for dementia. Pet Scan (PS) was reported in only two articles and Computed Tomography (CT) of the head in only one article. Among the closed diagnoses, only two articles did not specify the diagnosed dementia and 15 articles had Alzheimer's Disease (AD) as a final diagnosis, regardless of the finding in the imaging exam. **Final considerations:** Thus, MRI was observed as the main method and the most prevalent finding is white matter hyperintensity and brain atrophy.

**Key words:** Neuroimaging, Diagnosis, Vascular dementia.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar el patrón de neuroimagen para el diagnóstico de demencia y sus hallazgos. Evaluando, así, la existencia de un patrón diagnóstico. **Métodos:** El enfoque metodológico de este trabajo propone una recopilación de investigaciones bibliográficas con enfoque cualitativo y carácter descriptivo a través de una revisión integrativa de la literatura en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual en Salud y Directorio de Revistas de Acceso Abierto. Los descriptores utilizados fueron "Neuroimagen", "Diagnóstico" y "Demencia vascular". Los criterios de inclusión fueron artículos de ensayos clínicos, aleatorios o no aleatorios, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, acceso libre, publicados en inglés, portugués, español y entre 2017 y 2021. **Resultados:** De los diecisiete artículos seleccionados, 14 artículos informan sobre La Resonancia Magnética (RM) como neuroimagen diagnóstica de la demencia. *Pet Scan* (PS) se informó en solo dos artículos y Tomografía Computarizada (TC) de la cabeza en solo un artículo. Entre los diagnósticos cerrados, solo dos artículos no especificaron la demencia diagnosticada y 15 artículos tenían como diagnóstico final la Enfermedad de Alzheimer (EA), independientemente del hallazgo en el examen de imagen. **Consideraciones finales:** Así, la RM se observó como método principal y el hallazgo más prevalente es la hiperintensidad de la sustancia blanca y la atrofia cerebral.

**Palabras clave:** Neuroimagen, Diagnóstico, Demencia vascular.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, representando mais da metade de todos os casos em pessoas com 65 anos ou mais. A doença é caracterizada por um processo degenerativo que se inicia com a formação do hipocampo e progride para o comprometimento dos córtices associativos e a preservação dos córtices primários. Essa distribuição de processos patológicos resulta em uma manifestação clínica da DA caracterizada por alterações cognitivas e comportamentais, com funções motoras e sensoriais preservadas nos estágios mais avançados da doença. (WALSH P, et al., 2021).

O primeiro sintoma da DA é geralmente a perda de memória, principalmente para eventos recentes (memória episódica), bem como a desorientação espacial, ambos aspectos cognitivos que dependem em grande parte da formação hipocampal. Esses sintomas aparecem de forma insidiosa, com progressão lenta de deterioração, mesmo que haja períodos de estabilidade clínica. Com a evolução do quadro, surgem mudanças na linguagem (principalmente anomia), discrepâncias de planejamento (funções executivas) e habilidades visuo-espaciais (LITVINENKO IV, et al., 2019).

Distúrbios de linguagem podem ser uma manifestação predominante do processo demencial na faixa pré-senil, antes de 65 anos, enquanto sintomatologia psicótica como ideias delirantes, especialmente de caráter persecutivo, e alucinações, é comum nos pacientes (ATRI A, 2019). O diagnóstico clínico da DA baseia-se na observação de um quadro clínico compatível e na exclusão de outras causas de demência através de exames laboratoriais e neuroimagem estrutural. Esses pacientes atendem aos critérios diagnósticos para o denominado DA provável (BRAGATTO VSR, et al., 2017).

Outra possibilidade é um possível diagnóstico de DA, que ocorre quando os pacientes apresentam variações em sua apresentação clínica ou evolução, bem como quando outras condições que podem levar à produção de demência estão presentes, mas não são levadas em consideração, com base no julgamento

clínico e experiência. Somente um exame anatomopatológico pode fornecer um diagnóstico definitivo (CEREJA PM, et al., 2019).

Apesar de o estabelecimento da síndrome demencial ainda ser baseado principalmente em critérios clínicos, o diagnóstico de neuroimagem no exame dos pacientes é obrigatório, e a interpretação dos dados muitas vezes causa dificuldades significativas. A interpretação incorreta de imagens de neuroimagem muitas vezes leva a uma superestimação do significado das alterações identificadas tradicionalmente associadas à patologia cerebrovascular. Ao mesmo tempo, a característica mais significativa das mudanças estruturais no cérebro para DA é negligenciada, a relativa seletividade da atrofia cerebral, principalmente devido às regiões temporo-parietais do cérebro (LIMA MMM e CADER SA, 2018)

Dentre os diversos problemas atuais da neurologia moderna, os Déficits Cognitivos (DC) ocupam um lugar especial devido à maior importância médica e social e à necessidade de trabalho coordenado de médicos de diversas especialidades. A prevalência é tão alta que um número crescente de especialistas fala de uma epidemia silenciosa desses distúrbios. Ao mesmo tempo, o termo também pode ser entendido como uma característica do quadro clínico da maioria das doenças manifestadas pelo desenvolvimento, e ainda insuficiente atenção da sociedade, inclusive, infelizmente, médica, para este problema (SOUZA SK, et al., 2020).

Enquanto isso, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2015 havia 47,47 milhões de pacientes com demência registrados oficialmente no mundo. Além disso, espera-se que o número desses pacientes aumente para 75,63 milhões até 2030, e até 2050 o número de pacientes com demência pode chegar a 135,46 milhões (TVARIJONAVICIUTE A, et al., 2020).

O uso de neuroimagem sempre fez parte do diagnóstico de doenças. O objetivo principal do estudo radiológico do encéfalo era procurar causas secundárias de declínio cognitivo, como doença vascular cerebral, processos inflamatórios, tumores e infecções. A ausência de achados sugestivos de outros processos degenerativos fortaleceria o caso de tratamento de uma condição demencial primária (WELLER J e BUDSON A, 2018).

De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar o padrão de neuroimagem para diagnóstico de demência e seus achados. Avaliando, assim, a existência de um padrão diagnóstico.

## MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho sugere a compilação de estudos bibliográficos com métodos qualitativos e características descritivas por meio de uma revisão abrangente da literatura. Os bancos de dados usados foram *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Directory of Open Access Journals* (DOAJ).

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “*Neuroimaging*”, “*Diagnosis*” e “*Dementia, vascular*” utilizando o operador booleano “*and*”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão da literatura foi realizada de acordo com as seguintes etapas: identificação do tema, definição dos parâmetros de elegibilidade, definição dos critérios de inclusão e exclusão, validação das publicações na base de dados, exame das informações encontradas, análise dos achados do estudo e interpretação dos resultados. De acordo com esse sistema, os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos após busca de descritores no site.

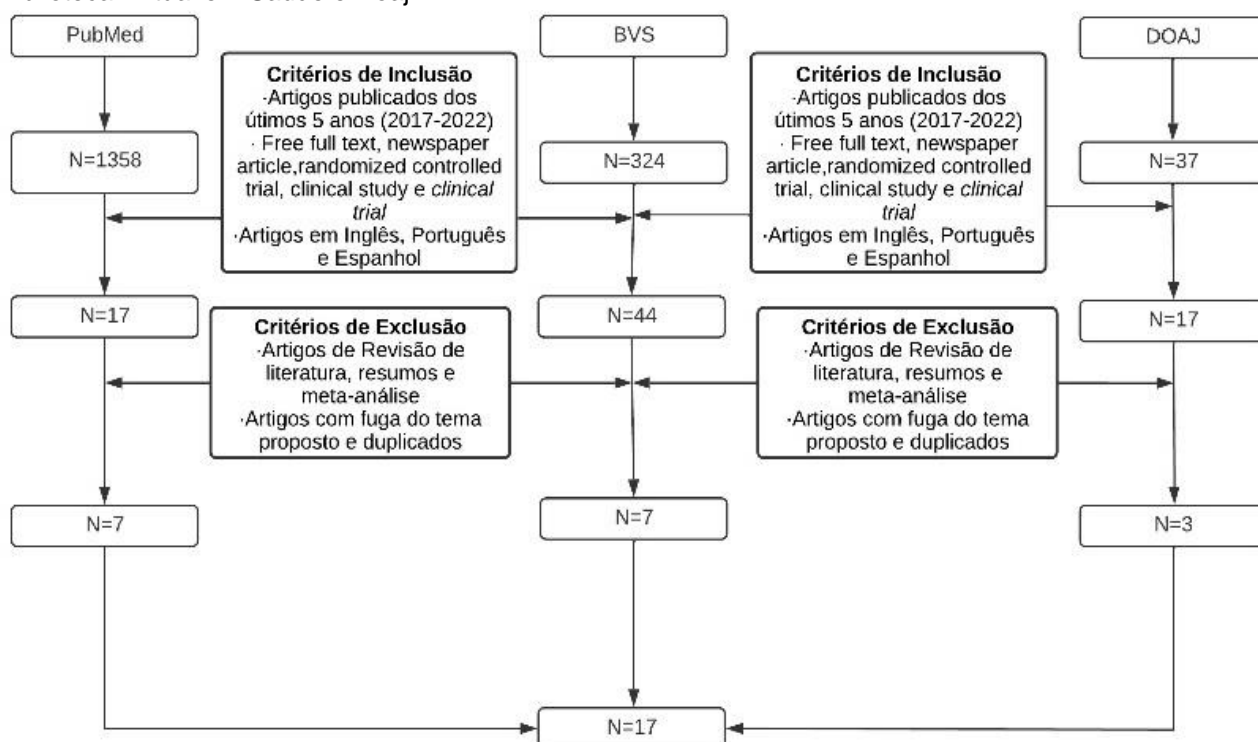
Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como *newspaper article, randomized controlled trial, clinical study e clinical trial*. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português e espanhol. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2017 a 2022. Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e metanálise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de

inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática.

## RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 1719 artigos. Foram encontrados 1358 artigos na base de dados PubMed, 324 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e 37 artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados sete artigos na base de dados PubMed, três artigos no DOAJ e sete artigos na BVS, totalizando para análise completa 22 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1** - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Viana GMC, et al., 2022.

Os 17 artigos selecionados, foram avaliados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, qual exame radiológico utilizado como Ressonância Magnética (RM), *Pet Scan* (PS) e Tomografia Computadorizada (TC), principais achados, diagnóstico e faixa etária conforme apresentado no **Quadro 1**.

Dos dezessete artigos selecionados, 14 artigos relatam a respeito da RM como neuroimagem diagnóstica para os quadros demenciais. Já o PS foi relatado em apenas dois artigos e a TC de crânio em apenas um artigo.

Dentre os diagnósticos fechado, apenas dois artigos não especificaram a demência diagnosticada e 15 artigos tiveram como diagnóstico final a DA independente do achado no exame de imagem.

Dos 14 artigos que relatam a RM, os achados em seis artigos foram a hiperintensidade da substância branca, sete artigos a atrofia cerebral e apenas um artigo o aumento ventricular. Já os dois artigos que relatam PS, obtiveram como achado do exame dois artigos com atrofia cerebral. Por fim, o artigo que revela a TC de crânio, possui como resultado do exame atrofia cerebral.

**Quadro 1** - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados, exame de imagem, diagnóstico e principais achados.

Autor e ano	N	Neuroimagem	Achados	Dianóstico
REFFO A e GABELLI C (2022)	1	<i>Pet Scan</i>	Atrofia cerebral	Doença de alzheimer
LAM S, et al. (2021)	216	Ressonância Magnética	Hiperintensidades da substância branca	Doença de alzheimer
GERTJE EC, et al. (2021)	490	Ressonância Magnética	Atrofia cerebral	Doença de alzheimer
STEPHEN R, et al. (2021)	112	Ressonância Magnética	Atrofia cerebral	Doença de alzheimer
WALSH P, et al. (2021)	163	Ressonância Magnética	Hiperintensidades da substância branca	Doença de alzheimer
ESTEBAN AE, et al. (2021)	97	Ressonância Magnética	Hiperintensidades da substância branca	Doença de alzheimer
RITIKA M, et al. (2021)	427.705	Tomografia Computadorizada de crânio	Atrofia cerebral	Doença de Alzheimer
BUCHANAN SM, et al. (2020)	389	Ressonância Magnética	Atrofia cerebral	Doença de alzheimer
CECATO JF, et al. (2019)	285	Ressonância Magnética	Atrofia cerebral	Doença de Alzheimer
KAPOOR A, et al. (2020)	210	Ressonância Magnética	Hiperintensidades da substância branca	Doença de alzheimer
TITHERADGE D, et al. (2020)	250	Ressonância Magnética	Atrofia cerebral	Demência
WEST NA, et al. (2019)	279	Ressonância Magnética	Aumento ventricular	Demência
TRIPATHI M, et al. (2019)	87	<i>Pet Scan</i>	Atrofia cerebral	Doença de alzheimer
STEPHEN R, et al. (2019)	1.260	Ressonância Magnética	Atrofia cerebral	Doença de alzheimer
SUNDERLAND KM, et al. (2019)	520	Ressonância Magnética	Atrofia cerebral	Doença de alzheimer
MORETON FC, et al. (2018)	22	Ressonância Magnética	Hiperintensidades da substância branca	Doença de Alzheimer
JI F, et al. (2017)	226	Ressonância Magnética	Hiperintensidade da substância branca	Doença de Alzheimer

Fonte: Viana GMC, et al., 2022.

## DISCUSSÃO

A DA é o subtipo mais comum de demência, responsável por dois terços de todos os casos. O sintoma inicial mais comum é o comprometimento da memória, com ou sem disfunção executiva e visuoespacial. Os depósitos de peptídeo beta-amilóide e proteína resultam em perda neuronal seletiva no hipocampo e giros para-hipocampais (REFFO A e GABELLI C, 2022).

Como resultado, há redução do volume do lobo temporal medial desproporcional à atrofia do parênquima cerebral remanescente; este é o achado mais característico na doença. A escala de atrofia do lobo temporal medial é uma escala de classificação visual capaz de quantificar o grau de atrofia do hipocampo e tem alta sensibilidade para o diagnóstico de demência por DA, embora sua especificidade seja baixa (LAM S, et al., 2021).

Para avaliar todos os pacientes com suspeita de DA, recomenda-se um exame de imagem cerebral, preferencialmente a RM em 3 Tesla. Outras causas de comprometimento cognitivo e demência, como



Acidente Vascular Cerebral (AVC), tumor cerebral e hidrocefalia, entre outras, são prevenidas pela ressonância. Os diagnósticos mais comuns na DA incluem atrofia cerebral, ou redução do volume cerebral causada por morte neuronal, que pode ser generalizada ou específica. Em geral, essas conclusões não são muito específicas. A característica mais marcante é a redução do volume do hipocampo ou lobo medial temporal, que são partes do cérebro responsáveis pela nossa memória (GERTJE EC, et al., 2021).

De acordo com pesquisas recentes, a DA tem um estágio pré-sintomático em que a doença já está presente, mas ainda assintomática, e o estágio de demência é considerado sintomático. Para melhorar o diagnóstico da doença na fase pré-clínica, foram desenvolvidas técnicas e biomarcadores que podem analisar quaisquer alterações na estrutura do cérebro, o que pode ajudar a alterar o curso da doença e retardar sua progressão, com base na análise estrutural de ressonância magnética, ao avaliar o volume do hipocampo é um biomarcador importante e eficaz para a detecção precoce desse estágio da doença (STEPHEN R, et al., 2021).

Um biomarcador, também conhecido como marcador biológico, pode servir como um sinal de uma doença, uma atividade biológica normal ou respostas farmacológicas a um curso de tratamento. Por conseguirem identificar precocemente a doença, são utilizados na AD como método de prevenção. Como é sabido, um dos primeiros indicadores da doença de Alzheimer é o acúmulo da proteína  $\beta$ -aminoglicano, que cria as placas senis e é encontrada em testes (WALSH P, et al., 2021).

A RM possui um marcador de lesões neurais que envolve uma varredura cerebral volumétrica minimamente invasiva que pode avaliar as alterações e a morfologia tecidual. Na fase pré-sináptica, o marcador de lesão neuronal pode determinar se há alterações anatômicas como atrofia cerebral, expansão ventricular ou atrofia hipocampal (ESTEBAN AE, et al., 2021). Para concluir com sucesso o exame de RM, é necessário aderir a um protocolo fundamental para aquisição de imagens. Para permitir a programação das demais séries de exames, são adquiridas imagens axiais, coronais e sagitais do cérebro usando o dispositivo axial a partir de imagens localizadas, proporcionando uma visão do cérebro em três planos (axial, coronal e sagital) em T1 e T2, respectivamente (RITIKA M, et al., 2021; DAMASIO JPF, et al., 2021).

As principais características que podem ser examinadas no RM são as alterações na conectividade estrutural e morfológica, bem como no volume do córtex cerebral, onde são obtidas as diversas transformações que acomodam potenciais pacientes pré-sintomáticos. Além de ajudar a distinguir a fase pré-sintomática da fase em que a doença já se desenvolveu, a ressonância magnética auxilia na identificação de pacientes com comprometimento cognitivo leve que, se não diagnosticados, podem evoluir para transtornos associados à DA devido a compartilhar características notavelmente semelhantes, particularmente no que diz respeito aos sintomas (BUCHANAN SM, et al., 2020).

Esses testes revelarão áreas de baixo metabolismo e hipoperfusão (baixo fluxo sanguíneo) no cérebro, principalmente nos hipocampos, lobos parietais e lobos temporais, de acordo com o DA. Vale ressaltar a importância desses testes em casos leves ou estágios iniciais da doença (CECATO JF, et al., 2019).

De acordo com as recomendações do *American Institute for the Study of Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA), a detecção de atrofia predominantemente no córtex temporal mediobasal e córtex parietal medial pode ser considerada um biomarcador da neurodegeneração do tipo Alzheimer. O envolvimento predominante das estruturas mediobasais do lobo temporal (córtex entorrinal e hipocampo) no processo patológico é confirmado por inúmeros estudos utilizando RM, que mostram uma diminuição do volume da substância cinzenta do hipocampo em pacientes com DA em comparação com o grupo controle, ao mesmo tempo, a análise dos cortes coronais parece ser a mais informativa (KAPOOR A, et al., 2020).

Ao mesmo tempo, mesmo uma avaliação visual de cortes coronais nem sempre permite avaliar com segurança a gravidade das alterações atroficas no córtex cerebral. A escala *Global Cortical Atrophy* (GCA) é um sistema de pontuação semiquantitativo projetado para verificar a atrofia cerebral, especialmente em doenças neurodegenerativas (TITHERADGE D, et al., 2020).

Os processos degenerativos que levam ao declínio cognitivo e à demência começam anos, senão décadas, antes de qualquer manifestação clínica. O depósito amiloide, que está associado à DA, pode ser

visto no tecido cortical cerebral muito antes da perda sensorial e da morte celular (WEST NA, et al., 2019). Estudos de imagem molecular, como o PS, são capazes de detectar precocemente essas alterações, permitindo intervenções terapêuticas. No entanto, o desafio de interpretar esses achados permanece, uma vez que até 30% dos adultos podem ter uma carga cerebral amiloide elevada que não aparece nos sintomas clínicos (TRIPATHI M, et al., 2019).

Apesar de todos os avanços no campo da pesquisa funcional e do córtex amiloide, a neuroimagem estrutural continua desempenhando um papel crítico na investigação e diagnóstico de doenças. Uma descoberta recente é que as causas secundárias de declínio cognitivo são menos comuns do que se pensava anteriormente. Este fato justifica a busca e identificação de elementos radiológicos que, quando combinados com um fenótipo clínico, melhoram a acurácia do diagnóstico da doença primária (STEPHEN R, et al., 2019).

Em termos de pesquisa do crânio utilizando a TC, seu valor ainda é prejudicado pela falta de recursos sofisticados. Ao utilizar um método isolado, recomenda-se um corte axial paralelo aos lobos, permitindo a mensuração da atrofia temporal no DA (SUNDERLAND KM, et al., 2019).

A RM é hoje o método mais utilizado para completar um diagnóstico em doenças. No entanto, para que o método alcance todo o seu potencial, recomenda-se que sejam levadas em conta as seguintes considerações: os hipocampus merecem atenção específica devido ao seu envolvimento na AD. Uma sugestão é realizar um estudo coronal em T1 utilizando a escala de Schelten para atrofia hipocampal e atrofia cortical. A escala de Pasquier também pode ser usada, mas tem utilidade limitada (MORETON FC, et al., 2018).

Atenção à ocorrência de atrofia lobulares específicas. A não relação de atrofia frontal ou temporal, marca de demências fronto-temporais e atrofia parietal, presente na degeneração ganglionar cortical e atrofia cortical posterior (variante da DA), não é incomum; a escala de Koedam pode ser utilizada na descrição da atrofia parietal, neste caso, o corte sagital (JI F, et al., 2017).

Finalmente, no caso de sintomas relacionados à doença de Parkinson, a forma do mesencéfalo, da ponte e do cerebelo pode ajudar no diagnóstico. A DA é a causa mais comum de declínio cognitivo degenerativo, sendo importante conhecer os fatores que favorecem essa hipótese diagnóstica. No entanto, também é importante avaliar a presença de sintomas sugestivos de outras doenças degenerativas. Principalmente se essa investigação apontar para uma causa secundária tratável, que seria a contribuição mais significativa que um radiologista poderia dar ao tratamento do paciente (STEPHEN R, et al., 2021; TRIPATHI M, et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA como principal etiologia das demências, seu diagnóstico fidedigno por meio de exames radiológicos como neuroimagem. Dessa forma, foi observada como principal método a RM e o achado mais prevalente são a hiperintensidade da substância branca e atrofia cerebral. A conscientização dos profissionais responsáveis pelo diagnóstico e a capacitação necessária para traçar tratamento seja ele ou não farmacológicos, mas precoce e em fases iniciais. Os diagnósticos devem ser feitos pelo médico geriatra associado a equipe multidisciplinar de forma individualizado e bem atento a toda apresentação clínica. Além disso, informações simples sobre o diagnóstico precoce podem melhorar a qualidade de vida do indivíduo acometido.

## REFERÊNCIAS

1. ATRI A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin N Am*, 2019; 263–293.
2. BRAGATTO VSR, et al. Dupla tarefa durante a marcha entre idosos com comprometimento cognitivo leve e Alzheimer: revisão sistemática. *Fisioter. mov.*, 2017; 30(4): 849-57.
3. BUCHANAN SM, et al. O teste olfativo não prevê  $\beta$ -amilóide, medidas de ressonância magnética de neurodegeneração ou patologia vascular na coorte de nascimento britânica de 1946. *J Neurol*, 2020; 267(11): 3329–3336.
4. CECATO JF, et al. Propriedades psicométricas de instrumentos cognitivos em demência vascular e doença de Alzheimer: um estudo neuropsicológico. *Clínicas*, 2020;75: 1435.

5. CEREJA PM, et al. Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer: um futuro próximo? *RBAC*, 2019; 51(4): 277-85.
6. DAMASIO JPF, et al. Doença de Alzheimer: uma atualização sobre a conduta diagnóstica. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(5): e6920.
7. ESTEBAN AE, et al. BIOFACE: Um estudo prospectivo de fatores de risco, cognição e biomarcadores em uma coorte de indivíduos com comprometimento cognitivo leve de início precoce. *Fundamentação do Estudo e Protocolos de Pesquisa. J Alzheimers Dis*, 2021; 83(3): 1233–1249.
8. GERTJE EC, et al. Associação de Espaços Perivasculares Alargados e Medidas de Pequenos Vasos e Doença de Alzheimer. *Neurologia*, 2021; 193–202.
9. JI F, et al. Distintas anormalidades microestruturais da substância branca e aumentos de água extracelular relacionam-se ao comprometimento cognitivo na doença de Alzheimer com e sem doença cerebrovascular. *Terapia Alz Res*, 2017; 9(1): 63.
10. KAPOOR A, et al. Ressonância magnética cerebral estrutural para descartar comorbidades na avaliação da demência da doença de Alzheimer: resultados do estudo e ensaios clínicos da Iniciativa de Pesquisa de Doenças Neurodegenerativas de Ontário (ONDRI) nos últimos 10 anos. *J Alzheimers Dis*, 2020; 74(3): 747–757.
11. LAM S, et al. Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer. Hiperintensidades da substância branca e cognição em diferentes perfis de biomarcadores de Alzheimer. *J Am Geriatr Soc*, 2021; 69(7): 1906–1915.
12. LIMA MMM, CADER SA. Caracterização e correlação do estado mental e da capacidade funcional de idosos asilados com mal de Alzheimer no Brasil e no Paraguai. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 2018; 22(2).
13. LITVINENKO IV, et al. Técnicas de neuroimagem para o diagnóstico da doença de Alzheimer e doenças cerebrovasculares com comprometimento cognitivo. *Neurologia, Neuropsiquiatria, Psicossomática*, 2019; 11(3): 18–25
14. MORETON FC, et al. Vasoreatividade em CADASIL: Comparação com RM estrutural e neuropsicologia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018; 38(6): 1085–1095.
15. REFFO A, GABELLI C. Hiperhomocisteinemia e demência associada a atrofia cortical grave, mas sem carga amilóide. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2022; 35(1): 57–61.
16. RITIKA M, et al. Imagens do cérebro em pacientes com demência que visitam os departamentos de emergência dos EUA. *American Journal of Roentgenology*, 2021; 216(5): 1378-1386
17. SOUZA SK, et al. Espectroscopia por ressonância magnética no diagnóstico da doença de Alzheimer. *Research, Society and Development*, 2020; 9: 11.
18. STEPHEN R, et al. Mudança na pontuação de risco de demência CAIDE e biomarcadores de neuroimagem durante um estudo controlado randomizado de estilo de vida multidomínio de 2 anos: resultados de uma análise de subgrupo post-hoc. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021; 76(8): 1407–1414.
19. STEPHEN R, et al. Volumes cerebrais e espessura cortical na ressonância magnética no Estudo de Intervenção Geriátrica Finlandês para Prevenir Deficiência e Deficiência Cognitiva (FINGER). *Alzheimer Res Ther*, 2019; 11(1): 53.
20. SUNDERLAND KM, et al. A utilidade de técnicas multivariadas de detecção de outliers para avaliação da qualidade de dados em grandes estudos: uma aplicação dentro do projeto ONDRI. *BMC Med Res Methodol*, 2019; 19(1): 102.
21. TITHERADGE D, et al. Cambridge Cognitive Examination e Hachinski Ischemic Score como preditores de patologia confirmada por ressonância magnética na demência: um estudo transversal. *Int J Clin Pract*, 2020; 74(2).
22. TRIPATHI M, et al. Predição baseada em biomarcadores de progressão para demência: F-18 FDG-PET em MCI amnésico. *Neurology India*, 2019; 67(5): 1310.
23. TVARIJONAVICIUTE A, et al. Salivary biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin Oral Invest.*, 2020; 24: 3437–3444.
24. WALSH P, et al. As associações dependentes da idade de hiperintensidades da substância branca e luz de neurofilamentos na doença de Alzheimer em estágio inicial e tardio. *Neurobiol Envelhecimento*, 2021; 10–17.
25. WELLER J, BUDSON A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *Res.*, 2018; 1161.
26. WEST NA, et al. Achados de neuroimagem na meia-idade e risco de demência tardia ao longo de 20 anos de acompanhamento. *Neurologia*, 2019; 92(9): 917–e923.