

# AVANÇOS NA INTERSEÇÃO ENTRE DIABETES TIPO 3, TRATAMENTO METABÓLICO, SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS DE ALZHEIMER E DIAGNÓSTICO POR BIOMARCADORES

Teresa de Sousa Mendonça,<sup>1</sup> João Eduardo de Sousa Mendonça,<sup>2</sup>  
Sávio Caetano de Souza,<sup>3</sup> Heitor Caetano de Souza,<sup>4</sup>  
Thayane dos Santos Vasco Freire,<sup>5</sup> Helen Danyane Soares Caetano de Souza,<sup>6</sup>

## RESUMO

Nos últimos vinte anos, avanços significativos têm sido feitos na interseção entre diabetes tipo 3 (DM3) e a doença de Alzheimer (DA), especialmente no que diz respeito aos sintomas neuropsiquiátricos, tratamentos metabólicos, diagnósticos por PET cerebral com F-FDG e a compreensão da fisiopatologia da DM3. Os sintomas neuropsiquiátricos da DA, que incluem alterações de comportamento e cognição, estão cada vez mais associados à disfunção metabólica cerebral, exacerbada pela resistência à insulina e inflamação. O tratamento da DM3 tem sido explorado com fármacos anti-diabéticos e anti-inflamatórios, com evidências sugerindo que esses tratamentos podem retardar a progressão da DA, modulando os mecanismos patológicos comuns. A PET cerebral com F-FDG tem se consolidado como uma ferramenta valiosa para avaliar o metabolismo cerebral e identificar padrões característicos de hipometabolismo associados à DA, complementando os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR), como A $\beta$  1-42, tTau e pTau, que ajudam a confirmar a presença de depósitos amiloides e alterações tauísticas. Além disso, a fisiopatologia da DM3 destaca a disfunção na sinalização da insulina e alterações no metabolismo lipídico, que contribuem para a neurodegeneração, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas integradas que considerem esses mecanismos inter-relacionados. Essas descobertas enfatizam a importância de um diagnóstico precoce e tratamento personalizado para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com risco ou diagnóstico de DA.

**Palavras-chave:** Alzheimer; Biomarcadores; Diabetes tipo 3; LCR e sintomas neuropsiquiátricos.

## ABSTRACT

Over the past twenty years, significant advances have been made at the intersection of type 3 diabetes (T3D) and Alzheimer's disease (AD), especially with regard to neuropsychiatric symptoms, metabolic treatments, brain PET F-FDG diagnostics, and the understanding the pathophysiology of T3D. The neuropsychiatric symptoms of AD, which include changes in behavior and cognition, are increasingly associated with brain metabolic dysfunction, exacerbated by insulin resistance and inflammation. Treatment of T3D has been explored with anti-diabetic and anti-inflammatory drugs, with evidence suggesting that these treatments can slow the progression of AD by modulating common pathological mechanisms. Brain PET with F-FDG has established itself as a valuable tool to evaluate brain metabolism and identify characteristic patterns of hypometabolism associated with AD, complementing cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, such as A $\beta$  1-42, tTau and pTau, which help confirm the presence of amyloid deposits and tauistic changes. Furthermore, the pathophysiology of T3D highlights dysfunction in insulin signaling and changes in lipid metabolism, which contribute to neurodegeneration, reinforcing the need for integrated therapeutic approaches that consider these interrelated mechanisms. These findings emphasize the importance of early diagnosis and personalized treatment to improve the quality of life of patients at risk for or diagnosed with AD.

**Keywords:** Alzheimer's; Biomarkers; Type 3 Diabetes; CSF and neuropsychiatric symptoms.

<sup>1</sup> Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde - UniRV - Brasil; medteresasousal@gmail.com

<sup>2</sup> Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde - UniRV - Brasil; jedu0256@gmail.com

<sup>3</sup> Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde - UniRV - Brasil; saviocaetanodesouza@gmail.com

<sup>4</sup> Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde - UniRV - Brasil; 49souzahector@gmail.com

<sup>5</sup> Médica pela Universidade de Brasília - UnB, Brasil, thyanefreire57@gmail.com

<sup>6</sup> Doutora em Educação pela Universidade de Brasília - UnB, Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde - UniRV, Brasil - dra.helendesouza@gmail.com

## INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são patologias caracterizadas pela destruição irreversível de certos neurônios, o que leva à perda progressiva e incapacitante de determinadas funções do sistema nervoso. Algumas delas são hoje consideradas as maiores causas de demência no mundo (1). Existem síndromes cognitivas conhecidas como os 4D's. É evidente que a Demência está dentro da categoria. Logo, a Doença de Alzheimer - DA é uma patologia que, atualmente, representa a forma mais comum de demência em idosos. Em 2011, estimativas científicas indicavam que 24 milhões de pessoas em todo o mundo eram acometidas pela Doença de Alzheimer. Projeções demográficas e epidemiológicas sugerem que esse número poderá triplicar, atingindo 72 milhões de casos até o ano de 2030, devido ao envelhecimento da população global e ao aumento da expectativa de vida. (2)

Os Sintomas Neuropsiquiátricos - NPS - são características centrais da Doença de Alzheimer e demências relacionadas. Antes pensado que surgia principalmente em pessoas com doença em estágio avançado, sabe-se atualmente que esses sintomas se manifestam comumente em doenças muito iniciais e em fases prodrômicas, como comprometimento cognitivo leve (3). Na Doença de Alzheimer, é primordial destacar que sua fase inicial é insidiosa, onde normalmente aparecem seus sintomas neuropsiquiátricos de forma mais tardia. O exame da lista de palavras de CERAD, indicam esses sintomas crescentes, onde evidencia os sintomas de perda de memória recente nas fases iniciais da DA. Desse modo, os NPS são evidentes desde as fases iniciais da DA. Uma pesquisa da Associação de Alzheimer foi convocada na primavera de 2010 para revisar o conhecimento existente sobre sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer. O objetivo foi discutir a classificação, a neuropatogênese e as vulnerabilidades subjacentes, além de formular recomendações para novas abordagens terapêuticas personalizadas. (3)

A Doença de Alzheimer representa um desafio significativo de saúde global, caracterizada pela ausência de tratamentos eficazes que revertam seu curso. No entanto, nos últimos anos, avanços significativos têm sido feitos no campo do diagnóstico por meio da identificação e utilização de biomarcadores específicos. Biomarcadores como beta-amiloide e tau, detectáveis através de técnicas avançadas de imagem cerebral e análise do líquido cefalorraquidiano, têm se mostrado promissores na identificação precoce da doença. Estes avanços não apenas permitem um diagnóstico mais preciso e precoce, mas também oferecem insights importantes sobre a progressão da doença e a eficácia de novas intervenções terapêuticas em desenvolvimento. Este parágrafo introdutório destaca a importância dos

biomarcadores no diagnóstico da DA e estabelece a base para explorar como esses avanços estão transformando nosso entendimento e abordagens clínicas em relação a esta doença neurodegenerativa devastadora. Foi estudado o hipometabolismo cortical posterior do resultado da Tomografia por Emissão Pósitrons - PET, e com 18 F-FDG, na forma radioativa de glicose, ou seja, PET-FDG e a alteração dos níveis do peptídeo A $\beta$  1-42 e as proteínas Tau total (Ttau) e Tau fosforilada (pTau) no Líquido Cefalorraquídeo - LCR - que são biomarcadores estabelecidos para o diagnóstico da Doença de Alzheimer. Sendo avaliado para diagnóstico a concordância e a relação entre os resultados do PET-FDG e os biomarcadores no LCR em pacientes sintomáticos com especificação de Doença de Alzheimer. (4)

A Doença de Alzheimer se caracteriza pela deterioração da função cognitiva global, de maneira progressiva e persistente, que resulta em comprometimento das funções corticais. Há alguns anos, a relação entre a DA e o diabetes mellitus tipo 2 - DM2 - vem sendo estudada, resultando no termo diabetes mellitus tipo 3 - DM3. (5)

### **Sintomas Neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer**

Os Sintomas Neuropsiquiátricos - NPS - são características centrais da Doença de Alzheimer e demências relacionadas, como demências por corpos de Lewy e Frontotemporal. Antes era confirmado que esses sintomas surgiam em indivíduos com DA em estágio tardio. Contudo, sabe-se atualmente que esses sintomas se manifestam comumente e doenças muito iniciais e em fases prodrômicas, ou seja, tais sintomas podem surgir ainda quando há perda de memória recente, que é os sintomas insidiosos vistos pelos pesquisadores e principalmente médicos quando se aplica à lista de palavras do CERAD. Apesar dos esforços, não foram encontrados tratamentos para as NPS associadas à demência por Doença de Alzheimer. (6)

De todas as NPS, a depressão e a apatia são os sintomas mais frequentemente observados em pessoas com Doença Cognitiva Leve - DCL - e Doença de Alzheimer precoce (6). Vale destacar que a apatia e as alterações comportamentais são características diferenciais da Demência Frontotemporal. Embora a agitação verbal e física seja frequente em todas as fases do DCL e da DA, à medida que a doença avança, delírios, alucinações e agressividade tornam-se comuns, assemelhando-se à demência por Corpos de Lewy. Assim, é evidente que, apesar das diferentes origens patológicas das demências, o NSP pode apresentar semelhanças (7). Com isso, a agitação, apatia, ansiedade, desinibição, euforia e a irritabilidade podem ter associações mais fortes com o incidente de DCL do que a depressão (8). Os sintomas neuropsiquiátricos também estão ligados a impactos adversos significativos nas atividades diárias, na qualidade de

vida e na diminuição do período de institucionalização. Consequentemente, os NPS também afetam negativamente os cuidadores. (9)

Os delírios têm sido associados a um aumento nos receptores muscarínicos no córtex orbitofrontal. A análise da PET com fluordesoxiglicose revelou correlações entre delírios e redução do metabolismo da glicose na região frontal direita do cérebro (10). Há ainda muitos desafios na identificação de correlatos patológicos, incluindo a complexidade da neurodegeneração subjacente e as várias patologias e sintomas frequentemente observados em casos individuais. Por exemplo, uma percepção deficiente aumenta a probabilidade de delírios em pessoas com demência. Estudos com PET usando fluordesoxiglicose sugerem que há sobreposição entre regiões do cérebro, demonstrando metabolismo reduzido durante episódios de delírios e percepção prejudicada. Além disso, o metabolismo alterado da glicose, medido pelo PET, tem sido associado à ansiedade, apatia, agitação e desinibição na Doença de Alzheimer, envolvendo várias regiões cerebrais (11). Devido ao exposto, é importante evidenciar que o metabolismo alterado da glicose, apesar de influenciarem os sintomas neuropsiquiátricos, também estão envolvidos como fator agravante a Diabetes tipo 3. A questão que emerge é que a patologia subjacente à NPS é predominantemente cortical. Embora alguns sintomas possam estar ligados a regiões específicas do cérebro, outros estão associados a alterações metabólicas mais amplas.

Existem dois objetivos clínicos principais para classificar e caracterizar adequadamente o NPS na DA. Uma delas é permitir um diagnóstico de DA versus outras doenças. A segunda é identificar subgrupos de indivíduos com DA. Os sintomas neuropsiquiátricos podem apresentar características fenotípicas que ajudam a distingui-las de outros transtornos (3). O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) III classificou a demência como um diagnóstico primário com subclassificações baseadas na presença de delírio ou delírios (12). Ele também observou que as pessoas podem passar por mudanças de personalidade, incluindo tornar-se apáticas, retraídas, paranoicas e/ou irritáveis. O DSM-IV também subclassificou a DA e outras demências com base no comportamento, incluindo delírio, delírios e problemas de comportamento (13). Uma análise do DSM-V classifica a Doença de Alzheimer apenas como com ou sem distúrbio comportamental. A versão atual propõe duas categorias amplas, provisoriamente denominadas Transtorno Neurocognitivo Maior e Menor (ou Leve) - TNL. A categoria "maior" abrangerá as demências, incluindo DA, demência vascular, demência frontotemporal, demência com corpos de Lewy, entre outras. Já a categoria "menor" (ou leve) incluirá comprometimentos neurocognitivos que não atingem o

limiar da demência, abrangendo o comprometimento cognitivo leve, associado à DA e outros transtornos, nem todos necessariamente progressivos. (3)

Dois critérios que podem ajudar a classificar melhor a NPS são os biomarcadores do sistema nervoso central e periféricos e os polimorfismos genéticos. Atualmente, uma variedade de ligantes está disponível para gerar imagens de receptores de neurotransmissores e avaliar a ocupação dos receptores in vivo. A imagem molecular de outros transtornos psiquiátricos, por exemplo, esquizofrenia e depressão, sugere que a disponibilidade/ocupação do receptor por si só não pode distinguir pessoas com a doença dos controles, mas medidas dinâmicas ou interações entre medidas podem ser informativas (14). Por exemplo, alterações no metabolismo da glicose em resposta ao tratamento com antidepressivos predizem o resultado do tratamento, assim como um aumento na ocupação do transportador de serotonina (15). No futuro, será informativo observar biomarcadores em controles não dementes e pessoas com TNL/DA com e sem NPS. As análises de biomarcadores também devem ser combinadas com marcadores de resposta aos medicamentos para compreender o impacto da NPS no risco e na progressão da demência.

A genotipagem pode ajudar a desenvolver modelos preditivos de quem está em risco de NPS. A genética também pode ajudar na nosologia, mudando a classificação da fenomenologia para a etiologia para ajudar a compreender esta última. Atualmente, não se sabe muito sobre a genética do NPS na demência, mas estudos de associação sugerem que há algum grau de herdabilidade na psicose e na depressão (16, 17).

Sobre a relação do NPS na DA prodrômica, diz que vários estudos mostraram que sintomas neuropsiquiátricos são comuns em pessoas com comprometimento cognitivo leve em contextos clínicos e populacionais. Por exemplo, o Estudo de Envelhecimento da Clínica Mayo encontrou diferenças significativas na prevalência de agitação, ansiedade, apatia, delírios, depressão, desinibição e irritabilidade entre indivíduos com TNL e controles. Além disso, correlações fracas foram observadas entre a retenção de compostos de Pittsburgh e pontuações no Inventário Neuropsiquiátrico-Questionário. Estudos longitudinais sugerem que NPS como delírios, agitação e depressão podem acelerar a progressão para demência em indivíduos com TNL. A ansiedade também foi associada a um maior risco de desenvolver Alzheimer, evidenciado por estudos como o Estudo de Função Cognitiva e Envelhecimento na Grã-Bretanha (18). A depressão e a apatia, especialmente em combinação com diabetes, também aumentam o risco de demência. A gestão adequada desses sintomas pode desempenhar um papel crucial na retardação da progressão da doença, utilizando tratamentos como

antidepressivos e medicamentos específicos para melhorar os resultados neuropsiquiátricos em pacientes com TNL. (19)

Ao longo dos anos, o tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos em condições neurológicas passou por diversas evoluções, desde o uso inicial da penicilina para encefalite até os modernos medicamentos antipsicóticos atípicos. Diversos tratamentos foram testados em casos de demência, incluindo ensaios recentes que compararam os efeitos de antipsicóticos com placebos por um período de 6 a 12 semanas. No entanto, os resultados geralmente indicam apenas pequenas melhorias em relação ao placebo. Por exemplo, a risperidona apresentou uma ligeira melhora na psicose associada à demência, mas não muito superior ao placebo. Estudos do Instituto Nacional de Saúde Mental sugerem que esses medicamentos têm efeitos limitados e podem até causar mais danos do que benefícios para pessoas com demência (20). Em contrapartida, há evidências promissoras de que abordagens não farmacológicas, como música para reduzir a agitação e exercícios para diminuir a depressão, podem ser eficazes. No entanto, a maioria desses estudos foi de curto prazo e é necessário investigar mais profundamente como essas abordagens se relacionam com a progressão da doença e seus subtipos específicos. (21)

### **Fisiopatologia e desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 3 e sua relação com a Doença de Alzheimer**

Há alguns anos, a relação da DA e a diabetes mellitus tipo 2 se tornou no termo diabetes mellitus tipo 3. Essa relação está ligada a vários mecanismos, como o metabolismo lipídico, o metabolismo da insulina e fatores associados ao seu funcionamento, como o alelo ApoE $\epsilon$ 4, o peptídeo C, a enzima glicogênio sintase quinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) e a beta-amiloide (A $\beta$ ). Essas alterações, especialmente no metabolismo da insulina, podem afetar negativamente a função cognitiva e potencialmente desencadear a DA. Estudos sugerem que compreender melhor o papel do DM2, e possivelmente do conceito emergente de diabetes tipo 3, é crucial para desenvolver tratamentos que possam retardar ou mitigar a progressão da DA, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes. Pesquisas futuras serão fundamentais para explorar essas interações e identificar estratégias terapêuticas eficazes. Essa relação entre diabetes tipo 2 e Doença de Alzheimer, destacado como a resistência à insulina e deficiências no fator de crescimento semelhante à insulina podem desempenhar papéis importantes na patogênese da DA. Estudos recentes revelaram que, nos estágios iniciais da DA, há uma redução na utilização de glicose pelo cérebro, o que contribui para o comprometimento cognitivo. A conexão entre DM2 e DA tem sido investigada há anos através de estudos experimentais em animais. Um

marco significativo foi o estudo onde a administração de estreptozotocina em ratos demonstrou neurodegeneração semelhante à observada na DA (22).

Este agente, é um agente antineoplásico alquilante de ocorrência natural que é conhecido por sua toxicidade às células beta pancreáticas, induziu uma doença neuroendócrina intrínseca, evidenciando deficiências nos mecanismos de sinalização e na produção local de insulina e IGF. Esse achado levou à proposição do termo "diabetes mellitus tipo 3", sugerindo uma visão integrada dos mecanismos patogênicos compartilhados entre DM2 e DA. Esses estudos sublinham a importância de investigar mais a fundo como a resistência à insulina cerebral pode estar envolvida na origem e progressão da DA, potencialmente abrindo novas estratégias de tratamento para ambas as condições (23). Logo, o que deve ser entendido é que desenvolvimento de demência e sua relação com o DM2 e resistência à insulina, denomina o que é chamado de DM3.

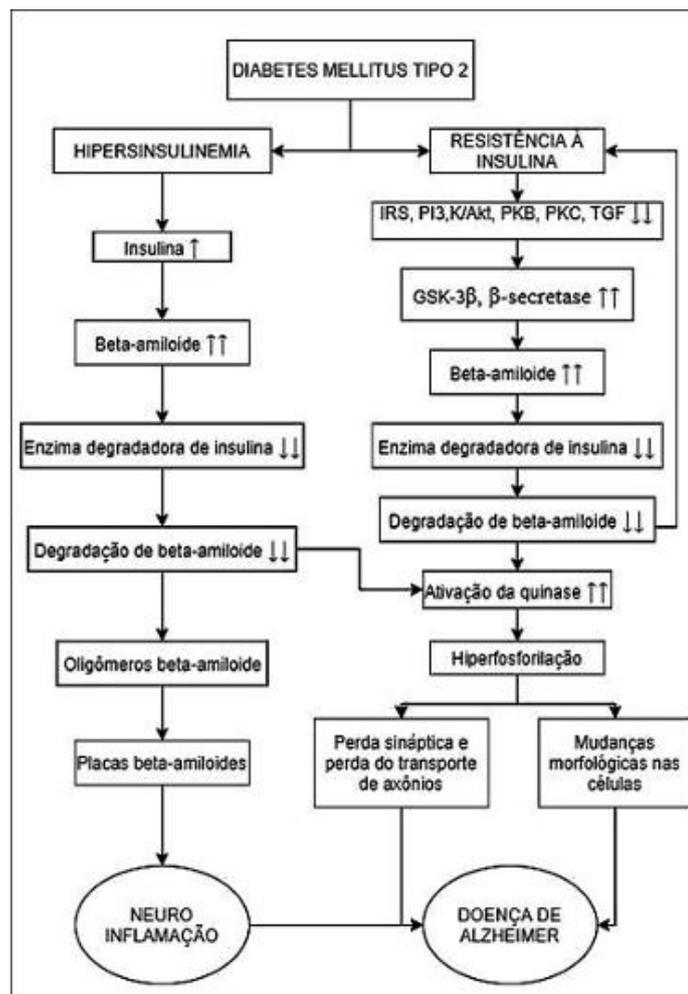
A conexão entre diabetes mellitus tipo 3 e Doença de Alzheimer, é a resistência à insulina que afeta o cérebro. A insulina desempenha papéis cruciais no sistema nervoso central, não apenas regulando o metabolismo da glicose, mas também influenciando a neurotransmissão e a plasticidade sináptica, essenciais para memória e cognição (24). Quando ocorre resistência à insulina, a habilidade do cérebro em metabolizar a glicose é prejudicada, causando um desequilíbrio energético que intensifica o estresse oxidativo e promove a formação de compostos nocivos, como produtos de glicação avançada e espécies reativas de oxigênio. Esses danos celulares desempenham um papel crucial na neurodegeneração associada à Doença de Alzheimer. (22)

Além disso, o metabolismo lipídico desregulado pode resultar no acúmulo de lipídios tóxicos no cérebro, exacerbando a inflamação e a resistência à insulina através da barreira hematoencefálica, o que prejudica ainda mais a função neuronal e pode levar à morte celular (25). Em pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer, é observada uma marcante diminuição no metabolismo da glicose, especialmente em áreas cerebrais relacionadas à memória e aprendizado. Fatores genéticos, como o alelo ApoE $\epsilon$ 4, estão associados a um aumento significativo no risco de desenvolvimento da DA, enquanto altos níveis de peptídeo C também estão ligados a um agravamento da função cognitiva, mesmo em indivíduos sem diagnóstico de diabetes. (26)

Estudos recentes identificaram vários genes associados à DA, incluindo aqueles que influenciam a formação de beta-amiloide, uma característica patológica da Doença de Alzheimer. A hiperinsulinemia e a resistência à insulina podem promover a morte neuronal e

facilitar a acumulação de beta-amiloide, contribuindo para a progressão da doença. Em conjunto, esses mecanismos fornecem uma visão abrangente de como a disfunção metabólica, especialmente relacionada à insulina, pode desempenhar um papel crucial na patogênese da DA, sugerindo novas estratégias terapêuticas focadas no controle metabólico para mitigar seus efeitos adversos no cérebro. (27)

Figura 1- Associação da enzima degradadora de insulina com os sintomas clínicos da Doença de Alzheimer, assim como o risco de diabetes mellitus tipo 2



Adaptado de Jha et al.7. IRS = substrato do receptor de insulina; PI3K/ Akt = fosfatidilinositol 3-quinase / serina-treonina proteína quinase; PKB = proteína quinase B; PKC = proteína quinase C; TGF = fator de crescimento transformador; GSK3β: glicogênio sintase quinase 3β, (28)

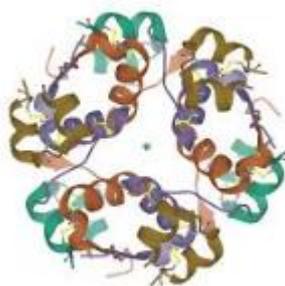
A função cerebral na Doença de Alzheimer é afetada por vários fatores, como mudanças no metabolismo da insulina, influência de genes específicos e problemas no metabolismo dos lipídios. Estudos recentes exploram a conexão entre diabetes tipo 2 e DA, introduzindo o conceito de "diabetes mellitus tipo 3". A pesquisa nessa área é ainda emergente, e mais estudos

são necessários para compreender melhor essa condição. Um maior entendimento da fisiopatologia pode levar ao desenvolvimento de tratamentos que ajudem a retardar a progressão da doença, oferecendo uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

### **Fármacos para tratamento de diabetes no controle da progressão da Doença de Alzheimer**

Ao longo dos últimos anos, diferentes estudos propuseram, com base na correlação entre o diabetes e a DA, o uso de fármacos contra o diabetes para o tratamento da progressão da doença (28). Em 2011, um estudo de revisão examinou ensaios clínicos de terapias farmacológicas para Diabetes tipo 2. Foi investigado o uso de antagonistas do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma  $\gamma$ , que são elevados no cérebro de pacientes com Doença de Alzheimer. O estudo sugeriu que esses antagonistas podem oferecer benefícios terapêuticos em fases iniciais da DA. Além disso, avaliou-se o efeito da administração de insulina intranasal, que aproveita a capacidade da insulina de alcançar rapidamente o cérebro através do canal olfativo, trigêmeo e via axonal. A eficácia dessa abordagem depende diretamente do genótipo ApoE4 dos pacientes estudados (29). É importante entender que o ApoE4 é o gene do fator de risco mais forte para a Doença de Alzheimer, embora herdar a ApoE4 não signifique que uma pessoa irá desenvolver a doença definitivamente. Desse modo, o uso de insulina intranasal é eficaz no genótipo ApoE4, mesmo o gene sendo uma fator de risco esporádico ou hereditário de início tardio.

**Figura 2** - Estrutura tridimensional da insulina humana RCSB PDB - 44EY1



Recentemente, uma análise sugeriu o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a Doença de Alzheimer e diabetes. Essas estratégias exploram correlações moleculares entre síndromes inflamatórias, desregulação da sinalização da insulina e disfunção mitocondrial. A proposta inclui o uso potencial de agentes antidiabéticos e/ou anti-inflamatórios. No entanto, destacou-se a necessidade de mais estudos para compreender melhor

os mecanismos subjacentes à inflamação cerebral e à desregulação da sinalização da insulina na Doença de Alzheimer. (30)

### **Biomarcadores de líquido cefalorraquídeo no diagnóstico de Doença de Alzheimer e a concordância da entre a PET cerebral e F-FDG**

Antes de entender como a concordância entre os biomarcadores cerebrais F-FDG PET e o LCR no diagnóstico da Doença de Alzheimer, é importante saber o que são o PET e o F-FDG. A concordância entre a PET cerebral e a PET com F-FDG (fluorodeoxiglicose) refere-se à consistência ou semelhança dos resultados obtidos por esses dois tipos de exames de imagem funcional do cérebro: **1. PET cerebral:** É um exame que utiliza substâncias radioativas para avaliar a atividade metabólica e o fluxo sanguíneo no cérebro. Ele pode ser usado para detectar áreas de alta atividade metabólica, que podem ser indicativas de distúrbios como tumores ou epilepsia, por exemplo; **2. PET com F-FDG:** Também conhecida como PET-FDG, é uma forma específica de PET que usa a F-FDG, uma forma radioativa de glicose, para medir a atividade metabólica das células cerebrais. A F-FDG é captada pelas células que consomem mais glicose, como as áreas ativas do cérebro durante a realização de tarefas cognitivas.

A concordância entre esses dois exames é importante em pesquisas e na prática clínica para validar a precisão dos resultados obtidos. Por exemplo, em estudos de doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer, a concordância entre a PET cerebral e a PET-FDG pode indicar consistentemente áreas do cérebro com atividade metabólica reduzida, que é uma característica comum nesses distúrbios. Em resumo, a concordância entre a PET cerebral e a PET com F-FDG refere-se à consistência das informações fornecidas por esses exames, especialmente em relação à atividade metabólica e aos padrões de fluxo sanguíneo no cérebro, sendo crucial para o diagnóstico e o acompanhamento de condições neurológicas e psiquiátricas.

Biomarcadores de medição de amiloide e neurodegeneração obtidos no líquido cefalorraquídeo por punção lombar ou com o uso de técnicas de neuroimagem, como Ressonância Magnética - RM - e PET, são importantes para obter o diagnóstico etiológico da Doença de Alzheimer. (31)

A utilização combinada de biomarcadores para o diagnóstico da Doença de Alzheimer, focando na comparação entre biomarcadores no líquido cefalorraquídeo ( $A\beta 1-42$ , tTau, pTau) e na PET com FDG. Enquanto a FDG-PET revela padrões de hipometabolismo associados à DA, os biomarcadores no LCR estão ligados à fisiopatologia da doença, embora a falta de valores de referência padronizados e a resistência dos pacientes à punção lombar sejam desafios

(32). O estudo busca entender como essas técnicas podem complementar-se no diagnóstico da DA, avaliando se seu uso combinado é mais eficaz do que cada uma isoladamente na prática clínica, especialmente em pacientes com sintomas de demência.

Em um estudo feito para analisar a concordância entre PET cerebral com F-FDG e biomarcadores do líquido cefalorraquidiano no diagnóstico da Doença de Alzheimer, foi realizada uma revisão retrospectiva de pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve - CCL e demência leve a moderada internados na unidade de Neurologia Cognitiva, para a determinação de biomarcadores de DA, no Líquido Cefalorraquidiano - LCR e realização de FDG-PET cerebral. Todos os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas, incluindo exame neuropsicológico e ressonância magnética - RM cerebral, com persistência de dúvidas diagnósticas sobre a etiologia do comprometimento cognitivo, devido à DA. O estudo incluiu apenas pacientes onde o intervalo máximo entre a determinação do biomarcador no LCR e o FDG-PET foi de seis meses. As amostras de LCR foram obtidas por punção lombar, seguidas de centrifugação e armazenamento a  $-80^{\circ}\text{C}$  até a análise dos biomarcadores. As concentrações de  $\text{A}\beta$  1-42, tTau e pTau foram medidas utilizando um ensaio ELISA comercial, garantindo alta precisão com baixos coeficientes de variação entre os testes. Os pontos de corte para cada biomarcador foram estabelecidos com base nos protocolos adaptados do estudo de Sjögren et al., definindo valores normais para  $\text{A}\beta$  1-42 ( $<550$  pg/ml), tTau ( $>375$  pg/ml) e pTau ( $>60$  pg/ml). (4)

Os resultados classificaram os pacientes em quatro grupos: (1) normal, com todos os biomarcadores dentro dos limites normais; (2) A+/Tau-, com queda de  $\text{A}\beta$  1-42 mas tTau e pTau normais; (3) A-/Tau+, com elevação de tTau ou pTau e  $\text{A}\beta$  1-42 normal; e compatível com DA, caracterizado por diminuição de  $\text{A}\beta$  1-42 e elevação de pelo menos um dos marcadores Tau. (4)

Essa classificação permitiu correlacionar os achados do LCR com os padrões observados na tomografia por emissão de pósitrons (PET) com FDG cerebral, uma técnica que mostra o metabolismo regional da glicose no cérebro. A combinação dessas informações pode melhorar a precisão diagnóstica da Doença de Alzheimer, especialmente na distinção entre diferentes estágios da doença e na orientação de estratégias terapêuticas mais específicas para cada paciente. (4)

Este estudo investigou a relação entre biomarcadores cerebrais obtidos por FDG-PET e LCR em pacientes de uma Unidade de Neurologia Cognitiva. Foram analisados biomarcadores como  $\text{A}\beta$  1-42, tTau e pTau no LCR, e padrões de hipometabolismo cerebral pelo FDG-PET.

Os resultados indicaram uma concordância moderada entre essas técnicas no diagnóstico de Doença de Alzheimer. Em uma análise qualitativa, observou-se que alguns pacientes com resultados inconclusivos no FDG-PET apresentaram biomarcadores no LCR compatíveis com DA, sugerindo formas atípicas da doença. Além disso, pacientes com padrões específicos de hipometabolismo no FDG-PET foram associados a alterações neurodegenerativas sem evidência de patologia amilóide, possivelmente indicando síndromes neurodegenerativas não-Alzheimer (33, 34).

A análise quantitativa destacou que os biomarcadores A $\beta$  1-42 e tTau no LCR têm capacidade preditiva significativa para o padrão de hipometabolismo cerebral no FDG-PET, independentemente da gravidade do comprometimento cognitivo. Limitações do estudo incluíram a falta de um padrão-ouro para o diagnóstico de DA e variações nos pontos de corte dos biomarcadores do LCR entre diferentes laboratórios. Em conclusão, os resultados sugerem que o uso combinado dessas técnicas pode melhorar a precisão diagnóstica e orientar estratégias terapêuticas personalizadas para pacientes com comprometimento cognitivo. (4)

## **METODOLOGIA**

Neste estudo, adotou-se uma abordagem qualitativa e descritiva para a pesquisa sobre Alzheimer. A coleta de dados baseou-se em uma revisão bibliográfica abrangente. A revisão bibliográfica foi conduzida utilizando as plataformas PubMed, Scielo, ScienceDirect, Elsevier e a National Library of Medicine utilizando palavras-chave como "Alzheimer", "biomarcadores", "diagnóstico", "tratamento", "sintomas neuropsiquiátricos". Foram aplicadas combinações dessas palavras-chave, utilizando os operadores AND e OR para maximizar a inclusão de estudos relevantes. Os critérios de inclusão para os artigos selecionados foram que eles abordassem diretamente os avanços recentes no diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer. Artigos que não estavam disponíveis em texto completo, não escritos em inglês ou que não abordavam especificamente os aspectos diagnósticos e terapêuticos do Alzheimer foram excluídos. A combinação dessas estratégias de busca bibliográfica e a análise crítica dos artigos selecionados permitiram obter uma visão abrangente e atualizada dos avanços recentes no entendimento e manejo da Doença de Alzheimer.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nos últimos vinte anos, avanços significativos foram alcançados na compreensão da interseção entre o diabetes tipo 3, o tratamento metabólico, os sintomas neuropsicológicos do

Alzheimer e o diagnóstico por biomarcadores. Estudos recentes destacam a importância do metabolismo alterado da insulina e da disfunção mitocondrial como fatores cruciais na progressão da Doença de Alzheimer. A introdução de novos biomarcadores e a combinação de técnicas como a análise de LCR e FDG-PET têm proporcionado maior precisão diagnóstica, permitindo intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas. No entanto, a necessidade de pontos de corte padronizados para biomarcadores e a variabilidade na resposta ao tratamento metabólico sublinham a importância de pesquisas futuras. O desenvolvimento contínuo de estratégias terapêuticas baseadas em agentes antidiabéticos e anti-inflamatórios promete melhorar a qualidade de vida dos pacientes, destacando a relevância de uma abordagem integrada para abordar essas condições complexas e interrelacionadas.

## REFERÊNCIAS

1. Burns, A.; Iliffe, S. Demência. *BMJ*, [S.l.], v. 338, n. 7697, p. b75, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b75>.
2. Reitz, C.; Brayne, C.; Mayeux, R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, [S.l.], v. 7, n. 3, p. 137-152, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.10>.
3. Lyketsos CG, et al. Desenvolvendo novos tratamentos para a Doença de Alzheimer: quem, o quê, quando e como das terapias guiadas por biomarcadores. *Int Psychogeriatr*. 2011;20:871-889.
4. Ribí, S. et al. Concordância entre PET cerebral com 18 F-FDG e biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico da Doença de Alzheimer. *Revista Espanhola de Medicina Nuclear e Imagem Molecular*, v. 37, n. 1, p. 3-8, jan.-fev. 2018.
5. Oliveira, G. J. M. de et al. Psychological aspects of obesity: a narrative review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [S.l.], v. 66, n. 8, p. 1138-1144, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1138>.
6. Lyketsos CG, et al. Prevalência de sintomas neuropsiquiátricos na demência e comprometimento cognitivo leve: resultados do estudo de saúde cardiovascular. *JAMA*. 2002;288:1475-1483. doi:10.1001/jama.288.12.1475.
7. Taragano FE, et al. Comprometimento comportamental leve e risco de demência: um estudo de coorte prospectivo de 358 pacientes. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:584-592.
8. Geda YE, et al. Sintomas neuropsiquiátricos basais e o risco de comprometimento cognitivo leve incidente: o estudo da clínica Mayo sobre o envelhecimento; Reunião Anual da AAN; Honolulu, Havaí.
9. Allegri RF, et al. Sintomas neuropsiquiátricos como preditores de sobrecarga do cuidador na Doença de Alzheimer. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2:105-110.

10. Sultzer DL, et al. Pensamentos delirantes e metabolismo regional do córtex frontal/temporal na Doença de Alzheimer. *Am J Psychiatry*. 2003;160:341-349.
11. Hashimoto H, et al. Ansiedade e metabolismo regional da glicose cortical em pacientes com Doença de Alzheimer. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18:521-528.
12. American psychiatric association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*. 3. ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
13. American psychiatric association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. 4. ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
14. Lyketsos, C. G. et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, [S.l.], v. 4, n. 4, p. 231-239, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.04.008>.
15. Smith GS, et al. Modulação da serotonina no metabolismo cerebral da glicose em idosos deprimidos. *Biol Psychiatry*. 2009;66:259-266.
16. DeMichele-Sweet MA, Sweet RA. Genética da psicose na Doença de Alzheimer: uma revisão. *J Alzheimer Dis*. 2010;19:761-780.
17. Sweet RA, et al. Avaliação e agregação familiar de psicose na Doença de Alzheimer do Instituto Nacional de Envelhecimento Late Onset Alzheimer's Disease Family Study. *Brain*. 2010;133(Pt 4):1155-1162.
18. Folstein MF, et al. "Mini-estado mental" Um método prático para o médico avaliar o estado cognitivo dos pacientes. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
19. Kaufer DI, et al. Validação do NPI-Q, uma breve forma clínica do Inventário Neuropsiquiátrico. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:233-239.
20. Livingston G, et al. Revisão sistemática de abordagens psicológicas para o gerenciamento de sintomas neuropsiquiátricos de demência. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1996-2021.
21. Gitlin LN, et al. Direcionamento e gerenciamento de sintomas comportamentais em indivíduos com demência: um ensaio randomizado de uma intervenção não farmacológica. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1465-1474.
22. De La Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2005;7(1):45-61.
23. De la monte, S. M.; Tong, M.; Lester-coll, N.; Plater, M. Jr.; Wands, J. R. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, [S.l.], v. 10, n. 1, p. 89-109, 2006. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2006-10112>.

24. Formiga, F.; Pérez-maraver, M. Diabetes mellitus y deterioro cognitivo: ¿existe una relación bidireccional? *Medicina Clínica*, [S.l.], v. 143, n. 9, p. 408-412, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.12.014>.
25. De La Monte SM, Tong M, Wands JR. The 20-year voyage aboard the journal of Alzheimer's disease: docking at 'type 3 diabetes', environmental/exposure factors, pathogenic mechanisms, and potential treatments. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1381-1390.
26. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(5):1078-1089.
27. Vacínová, G. et al. Cognitive impairment and neuroimaging markers in nondemented patients with type 2 diabetes mellitus. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, [S.l.], v. 13, p. 2571-2578, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S141376>.
28. Oliveira, G. J. M. de et al. Fisiopatologia e desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 3 e sua relação com a doença de Alzheimer. *BRASPEN Journal*, [S.l.], v. 35, n. 4, p. 361-366, 2020. DOI: 10.37111/braspenj.2020354015.
29. Olde Rikkert MG, et al. *J Alzheimers Dis*. 2014;41:261.
30. Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:365.
31. De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. *Alzheimer 's Dementia*. 2014;10:S26.
32. Dubois B, et al. Critérios de pesquisa para o diagnóstico da Doença de Alzheimer: revisão dos critérios NINCDS-ADRDA. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-746.
33. Jack, C. R. et al. Fisiopatologia suspeita de Doença não-Alzheimer — conceito e controvérsia. *\*Revista Neurológica Nacional\**, v. 12, p. 117-124, 2016.
34. Mormino EC, et al. Heterogeneidade na fisiopatologia da suspeita de Doença não-Alzheimer entre idosos clinicamente normais. *JAMA Neurol*. 2016;73:1185-1191.
35. Villeneuve S. Causa da suspeita de fisiopatologia da Doença não-Alzheimer: se não for patologia tau, então o quê? *JAMA Neurol*. 2016;73:1177-117.