

O USO DE RADIOFÁRMACOS NO DIAGNÓSTICO DE ALZHEIMER

THE USE OF RADIOPHARMACS IN THE DIAGNOSIS OF ALZHEIMER

¹ALEXANDRE, Jaqueline Soares; ²MICHELOTO, Fábio Henrique Manso

^{1e2}Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades
Integradas de Ourinhos/Unifio/FEMM

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa caracterizada pelo declínio progressivo de domínios cognitivos, que atinge principalmente idosos acima de 85 anos. Suas alterações neuropatológicas são definidas como placas difusas e neríticas, marcadas por deposição extracelular de beta-amilóide e emaranhados neurofibrilares, compostos pelo acúmulo de proteína tau hiperfosforilada. Embora o padrão ouro para o diagnóstico da DA ocorra através da análise tecidual do cérebro *post-mortem*, estudos apontam que, por meio de técnicas da medicina nuclear, como a Tomografia por Emissão de Pósitrons – Tomografia Computadorizada (PET-CT), é possível detectar precocemente alterações fisiopatológicas, mesmo em pacientes com leves sintomas, ou até mesmo, assintomáticos. Através de biomarcadores aplicados à PET, as chances de postergar o declínio cognitivo e deterioração intelectual aumentam consideravelmente por meio de tratamento precoce e coerente com a patologia do paciente. Esse trabalho consiste em uma pesquisa exploratória, que retrata a possibilidade de diagnóstico de DA através do uso de radiofármacos aplicados à medicina nuclear com base em sua alta sensibilidade de ligação, que permite a visualização de alterações anormais no cérebro. A técnica se mostra segura, pouco invasiva e aplica uma dose baixa de radiação, não interferindo significativamente na homeostase fisiológica do paciente. No entanto, ainda é necessário maior desenvolvimento e visibilidade dessas técnicas quanto a comunidade médica para seu uso mais amplo e efetivo.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Radiofármacos; Medicina Nuclear; PET-CT.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by the progressive decline of cognitive domains, which mainly affects elderly people over 85 years of age. Its neuropathological changes are defined as diffuse and neritic plaques, marked by extracellular deposition of beta-amyloid and neurofibrillary tangles, composed of the accumulation of tau protein hyperphosphorylated. Although the gold standard for diagnosing AD occurs through tissue analysis of the post-mortem brain, studies indicate that, through nuclear medicine techniques, such as Positron Emission Tomography – Computed Tomography (PET-CT), it is possible to detect pathophysiological changes early, even in patients with mild symptoms, or even asymptomatic. Through biomarkers applied to PET, the chances of postponing cognitive decline and intellectual deterioration increase considerably through early treatment consistent with the patient's pathology. This work consists of exploratory research, which portrays the possibility of diagnosing AD through the use of radiopharmaceuticals applied to nuclear medicine based on their high binding sensitivity, which allows the visualization of abnormal changes in the brain. The technique is safe, minimally invasive and applies a low dose of radiation, not significantly interfering with the patient's physiological homeostasis. However, greater development and visibility of these techniques in the medical community is still needed for their wider and more effective use.

Keywords: Alzheimer's Disease; Radiopharmaceuticals; Nuclear Medicine; PET-CT.

INTRODUÇÃO

A medicina nuclear desenvolve um papel fundamental no diagnóstico e tratamento de variadas doenças de forma não invasiva e pontual. Visando a obtenção de imagens que permitem o estudo da química cerebral, da neurotransmissão (neurônios pré e pós-sinápticos), entre outras funções cerebrais, utiliza-se os

chamados Radiofármacos, definidos como todo medicamento que, por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade de radiação emitida, pode ser usada no diagnóstico e tratamento de enfermidades, independentemente de sua via de administração (Araújo, 2001).

Para a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear, essa especialidade através da administração de radionuclídeos por vias pouco invasivas pode oferecer informações diagnósticas de forma segura, praticamente indolor e principalmente de relativo baixo custo. (SBMN, 2019)

Dentre as patologias que podem ser diagnosticadas através da medicina nuclear encontra-se a Doença de Alzheimer (DA), sendo a causa mais frequente de demência do mundo, a DA causa desenvolvimento gradual de sintomas relacionados à perda de funções cognitivas, como linguagem, gnosis, praxias ou funções executivas (BVSMS, 2011)

Biologicamente, alterações patológicas no cérebro provavelmente começam 10 a 20 anos antes do início dos sintomas como estágio assintomático, a visualização dessas alterações possibilita maiores chances de limitar a progressão dos sintomas para preservar a independência e qualidade de vida do paciente por meio de medicamentos que, embora não sejam curativos, podem fornecer melhoras baseados em sintomas apresentados. (Passeri *et al.*, 2022)

Ademais, a doença é causada por neurônios danificados que acionam o sistema imunológico e causa alterações vasculares, sendo desenvolvida a partir da formação e depósito de placas amiloides insolúveis, onde proteínas tau são fosforiladas, resultando em emaranhados neurofibrilares. Além disso, os receptores nas sinapses também são danificados, o que reduz a produção de diversas substâncias neurotransmissoras (Serrano-Pozo; Growdon, 2019).

Atualmente, o diagnóstico é realizado com base em achados clínicos combinados a exames laboratoriais, imagens cerebrais e testes neuropsicológicos, porém o padrão ouro é realizado através de exame histopatológico do tecido cerebral *post-mortem*. Diante disso, muitos estudos têm se desenvolvido para alcançar um diagnóstico *in vivo* que seja seguro, de alta especificidade e sensibilidade. Neste contexto as técnicas de medicina nuclear ganham grande destaque, pois através da combinação de um componente radioativo e de um carreador (molécula não radioativa) quando administrada, permite que os depósitos de A β ou NFT sejam visualizados por meio de imagens adquiridas através de um scanner PET/CT. (Xie; Peng, 2017).

O objetivo deste estudo é analisar os usos da medicina nuclear quanto ao diagnóstico secundário da Alzheimer, buscando avaliar os benefícios do uso de radiofármacos quando aplicados no reconhecimento dessa patologia.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma pesquisa exploratória, sem exigir protocolo rigoroso, considerando ocorrência de viés de seleção. Esta revisão bibliográfica foi elaborada com o uso de 22 trabalhos, incluindo artigos, revistas e livros, providos de pesquisa em SciELO, Pubmed e Biblioteca Virtual

Os trabalhos utilizados como base foram publicados no período de 1998 a 2024, com abordagem de análise qualitativa de cunho dedutivo. Como critérios de inclusão foram utilizadas as palavras chaves: radiopharmaceuticals, Alzheimer, nuclear medicine. Inclui-se artigos publicados em português, inglês e espanhol.

Foram excluídos os estudos sem embasamento científico sólido e com foco não direcionado ao diagnóstico por meio de radiofármacos.

DESENVOLVIMENTO

A primeira aplicação de radionuclídeos em humanos ocorreu em 1927, quando Blumgart e Yens mediram a circulação humana por meio de uma solução salina exposta ao radônio com verificação através de uma câmara de Wilson. Após 11 anos, Hertz, Roberts e Evan estudaram a fisiologia da glândula tireoide com o uso de iodo-121 com base no princípio de que o ânion pertecnetato se comportaria de maneira semelhante ao iodeto, conhecido por ser captado pela tireoide. (Molavipordanjani; Emami; Hosseinimehr, 2018). Assim se iniciou a denominada Fase I dos radiofármacos ou Fase Pré-Tecnécio, marcada pela disponibilidade de radionuclídeos ao setor privado, sem qualquer garantia de esterilidade e apirogenicidade. Mais tarde, a produção de radionuclídeos foi comprada pela Abbot Laboratories, que investiu na segurança e transformação destes em radiofármacos (radionuclídeo devidamente preparado), induzindo a comercialização por demais empresas do Iodo-131 em 1950 para fins médicos.

Com a descoberta do tecnécio (^{99m}Tc) se iniciou a Fase II, na qual houve o anúncio sobre o desenvolvimento do sistema $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -, um gerador de tecnécio, elemento esse o qual não se mostrou promissor no início por sua meia-vida de 6 horas.

Entretanto, sua energia gama era ideal para formação de imagens (140 keV),

além do relativo baixo custo do gerador, se enquadrando perfeitamente no projeto de desenvolvimento de metodologia para a criação de radionuclídeos de meia-vida curta, liderado pelo Brookhaven National Laboratories. (Santos-Oliveira; Carneiro- Leão, 2008)

Atualmente, os radiofármacos se encontram na Fase III, caracterizada pelo alcance da maturidade no novo campo descoberto. Os geradores desenvolvidos por Brookhaven National Laboratories continuam em uso, sendo um sistema composto por uma coluna cromatográfica empacotada com óxido de alumínio (Al_2O_3), onde é depositado o molibdato ($^{99}MoO_2-4$), o qual decai a ^{99m}Tc que pode ser eluído preferencialmente com soro fisiológico (0,15euNaCl)₄ (Luiz *et al.*, 2001), representando atualmente, cerca de 90% dos radiofármacos utilizados para fins diagnósticos (Oliveira *et al.*, 2006)

Em relação aos equipamentos para captação dos traçadores, estes começaram a serem desenvolvidos a partir de 1946 com o objetivo de transformar as informações fornecidas pelos traçadores em imagens. Entretanto, apenas em 1951 houve o primeiro avanço significativo: Benedict Cassen desenvolveu uma câmara de cintilação, ou gama-câmara, com cristal de iodeto de sódio, também chamado de cristal de cintilação e deste se deriva o termo “cintilografia”, onde imagens eram obtidas com o detector posicionado em diversos ângulos ao redor do paciente. Através da emissão de luz gerado por cristais de iodeto de sódio ativado por partículas de tálio, que absorve a energia do feixe incidente de radiação direcionado pelo colimador, a energia da radiação incidente é convertida em sinal elétrico pelas fotomultiplicadoras e então este sinal é enviado ao sistema eletrônico associado para determinar contagens por área e pontos luminosos, detectados nos eixos X e Y para enfim, formação de imagens cintilográficas (Perkins, 1996).

Um novo avanço foi registrado em 1963, com a criação de Anger as imagens cintilográficas agora tinham maior definição pela melhor relação sinal/ruído e futuramente serviriam como base para equipamentos de tomografia cintilográfica ainda utilizados atualmente, como o Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), criado por Jaszczak em 1979.

DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa caracterizada pelo intransigente declínio progressivo em dois ou mais domínios cognitivos, sendo responsável por até 80% dos casos de demência. Seus sintomas incluem perda de memória, dificuldades de pensamento, linguagem e habilidades de resolução de problemas, comprometendo tarefas cotidianas e gerando alterações comportamentais como agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e sintomas depressivos. (Khan; Barve; Kumar, 2020)

No Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas são acometidas pela DA e 100 mil novos casos são diagnosticados por ano, chegando a 50 milhões de pessoas ao redor do mundo. Segundo estimativas da Alzheimer's Disease International, os números poderão chegar a 74,7 milhões em 2030 e a 131,5 milhões em 2050, ou seja, a tendência é uma crise global de saúde que se aproxima cada vez mais (Biblioteca Virtual em Saúde MS, [s.d.]). Além disso, assim como a maior parte das patologias neurodegenerativas, a DA tem como fator de risco a idade, tendo prevalência de 23,4% em indivíduos com mais de 85 anos, principalmente mulheres e brancos (Araújo *et. al*, 2022)

Alterações neuropatológicas são definidas como placas difusas e neuríticas marcadas por deposição extracelular de beta-amilóide e emaranhados neurofibrilares compostos pelo acúmulo intracelular de proteína tau hiperfosforilada (p-tau) (Knopman *et al.*, 2021). O padrão-ouro para o diagnóstico da DA é a patologia do tecido cerebral, geralmente uma autópsia do cérebro realizada após a morte do paciente. Apesar disso, essas alterações começam possivelmente até duas décadas antes do aparecimento de sinais e sintomas demenciais, em uma fase denominada “doença de Alzheimer pré-clínica”, o diagnóstico in vivo e precoce da patologia permitiria postergar o declínio cognitivo e deterioração intelectual. (Tan *et al.*, 2014)

Estudos clínico-patológicos afirmam que o substrato patológico da demência não é DA pura, mas sim patologias mistas, como alguma proporção de DA e doença isquêmica cerebrovascular (CVID), ou então com doença de corpos de Lewy e esclerose hipocampal com patologia da proteína de ligação ao DNA do alcatrão 43 KDa (TDP-43) (Serrano-Pozo; Growdon, 2019), o que dificulta ainda mais o diagnóstico considerando que estas também estão associadas a patologia amilóide.

Para Uzuegbunam *et al.*, (2020), a patogênese da DA é consequência de uma disfunção na síntese e secreção da proteína precursora amilóide (APP). Em um processo não patológico na cascata amilóide, a clivagem da APP pela α -secretase

dentro do domínio A β libera APP-a solúvel, já na patologia, A β é gerado a partir da APP através de clivagens sucessivas pela β -secretase seguida pelo complexo γ -secretase, produzindo A β ₁₋₄₂ e A β ₁₋₄₀, que posteriormente formam placas de baixa solubilidade β -amilóide através de agregação. (Uzuegbunam; Librizzi; Yousefi, 2020)

Ainda segundo Uzuegbunam *et al.*, o ideal para identificação de Alzheimer seria o uso de um radiotraçador que quantificasse NFTs, já que esses também estão presentes em outros subtipos de demência, onde a presença de NFTs e A β indicam DA e presença de NFTs com ausência de A β indica demência não-DA. Além disso, as imagens A β podem excluir DA de pacientes com comprometimento cognitivo, mas PET-amilóide negativo. (Uzuegbunam; Librizzi; Yousefi, 2020)

Diversos traçadores A β PET foram desenvolvidos e aprovados pela FDA, entre eles se encontram ¹⁸F-flutemetamol (¹⁸F-FMM), C-PIB, F-AV⁴⁵ e ¹⁸F-florbetabeno. Segundo estudos de Souza *et al.*, o uso dos novos traçadores levou a uma mudança moderada a significativa no diagnóstico, podendo diagnosticar com precisão pacientes normais e com DA, entretanto sem boa distinção de pacientes com DA e MCI (Cruz De Souza *et al.*, 2022)

Recentemente, Lee *et al.* (2022) propuseram a teoria de que a morte celular neuronal ocorre primeiro e a formação de placas A β são consequências de restos de células neuronais mortas misturadas com β amiloides. Além disso, os pesquisadores concluíram que níveis de A β ₄₂ solúvel no LCR estão associados a uma resposta mais eficaz ao comprometimento cognitivo do que a deposição de A β . Houve posteriormente, avanço significativo no desenvolvimento anti-A β que reduzem seus depósitos, entretanto, apesar de induzirem pequenas melhorias clínicas não é capaz de interromper a degeneração cognitiva ou postergar a progressão. (Avgerinos; Ferrucci; Kapogiannis, 2021)

Outro fator chave na patogenia são as proteínas tau, altamente expressa no sistema nervoso central, a proteína está associada a microtúbulos (MAP), os quais são definidos como uma estrutura dinâmica, fundamental para o processo de divisão celular, manutenção da estrutura celular e nos processos de plasticidade neurítica, além do transporte axonal de organelas e de vesículas (DE PAULA; GUIMARÃES; FORLENZA, 2009). Estabilizar os microtúbulos no citoesqueleto neuronal é uma função da proteína tau, que a realiza por meio de fosforilação e desfosforilação. Em processos neurodegenerativos, a tau hiperfosforila e acumula-se em forma de filamentos helicoidais emparelhados, desestabilizando os microtúbulos (Benadiba *et al.*, 2012).

Adicionalmente, devido a danificação e perda neuronal, há uma perda da síntese de acetilcolina (ACh), que conseqüentemente reduz a atividade colinérgica, podendo gerar alterações do estado mental, perda de memória, entre outros fatores. Uma das formas de tratamento visa inibir esta degradação de ACh, com o propósito de estabilizar parcialmente a progressão da patologia. (Vale *et al.*, 2011)

OBTENÇÃO DE IMAGEM

Diferentemente das técnicas de imagem convencionais onde imagens são obtidas através de radiação externa, na medicina nuclear a radiação é emitida pelos radiofármacos presentes no organismo e geralmente as doses de radiação são menores do que em técnicas como o raio-X, e.g., por exemplo. (Vital, 2019).

Há duas técnicas principais que fornecem imagens através dos radiofármacos: a SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) e a de PET (Positron Emission Tomography). Na primeira técnica os radiofármacos utilizados têm em sua composição radionuclídeos emissores de radiação g (e.g., ^{99m}Tc, ⁶⁷Ga, ¹²⁷Xr, ¹³³Xe, ¹²³I, ¹¹¹In) e serão captados por gama-câmaras. A técnica mostra alterações no fluxo sanguíneo. (Vital, 2019).

Por sua vez, para obtenção das imagens PET utiliza-se os radiofármacos que têm em sua composição emissores de b+ ou pósitrons (e.g., ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ¹²⁴I, ⁶⁴Cu, ⁶⁸Ga), que reagem instantaneamente com elétrons no organismo e através da reação de aniquilação emitem dois fótons y de alta energia (511keV), os quais se disseminam em sentidos diametralmente opostos e simultaneamente são detectados em um aparelho circular que coleta e gera imagens tridimensionais, chamado câmara PET. A imagem gerada pela técnica tem a vantagem de maior sensibilidade e resolução espacial. (Vital, 2019).

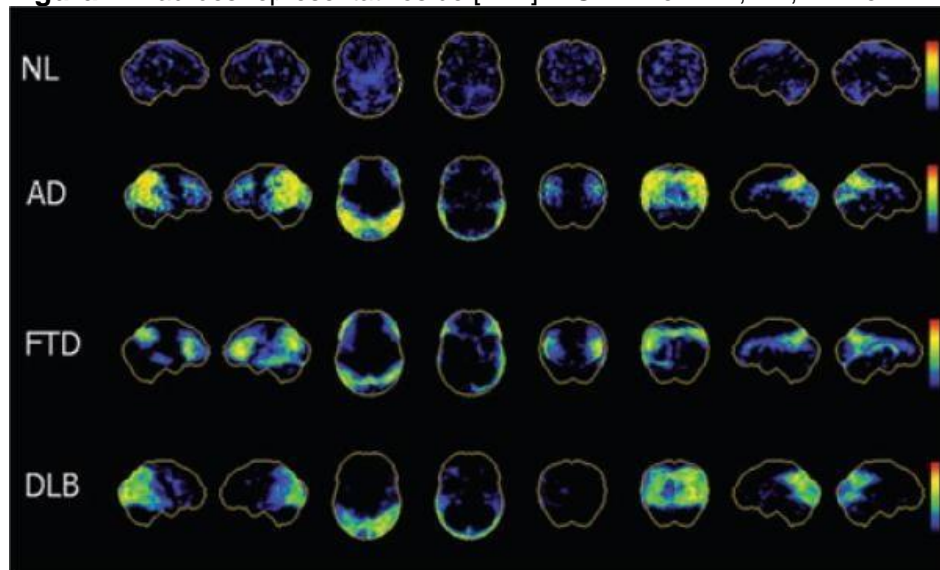
O PET combinado a tomografia computadorizada (CT) tem sido utilizado há mais de duas décadas na neurologia pois, através dela obtém-se imagens *in vivo* de caráter neuroquímico e informações anatômicas do cérebro, o que permite investigação da glicose nas regiões temporoparietal e cingulada posterior (MCKHANN *et al.*, 2011) fornecendo assim, informações sobre a distribuição de morte neuronal e disfunção de sinapses, que resulta na diminuição do metabolismo da glicose.

Os radiofármacos mais utilizados atualmente no Brasil para o diagnóstico precoce da DA são o [¹⁸F]FDG e o [¹¹C]PIB (Benadiba *et al.*, 2012).

[¹⁸F]IMAGEM PET FDG

As imagens geradas através deste biomarcador são capazes de medir taxas metabólicas cerebrais de glicose (CMR_{glc}). Estudos associados à DA mostram consistentemente déficits metabólicos generalizados em áreas de associação neocortical com preservação dos gânglios da base, tálamo, cerebelo, córtex sensório-motor primário e córtex visual. O hipometabolismo em áreas de associação parietotemporais, córtex cingulado posterior e precuneus, bem como lobos temporais mediais e córtex entorrinal, reflete diretamente a perda de atividade sináptica e densidade, característico da DA. Através do uso deste radiofármaco, ainda é possível o monitoramento da doença, pois com seu avanço o hipometabolismo estende-se ao córtex pré-frontal. Além disso, provou ser útil no diagnóstico diferencial da DA com outras demências por seu hipometabolismo em áreas características. (Berti.; Pupi; Mosconi, 2013).

Figura 1- Padrões representativos de [¹⁸F]FDG PET em NL, AD, DLB e FTD.



Fonte: Berti; Pupi; Mosconi (2013)

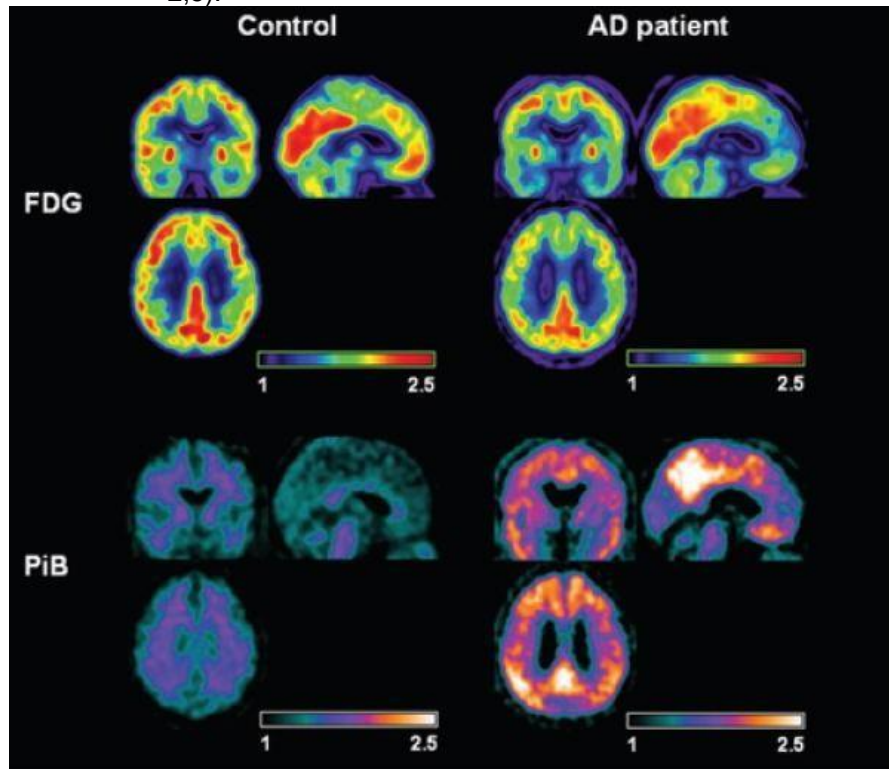
[¹¹C]PIB IMAGENS PET

O biomarcador PET amiloide ([¹¹C]PiB) de meia-vida curta possui alta sensibilidade na detecção de patologia amiloide *in vivo* ao se ligar a placas A β neuríticas, mas não a placas difusas e NFTs, possibilitando a identificação e visualização das alterações anormais do cérebro. Seu resultado negativo descarta o diagnóstico de DA. (Berti; Pupi; Mosconi, 2011)

Sua observação não é considerada útil no acompanhamento da patologia, pois não demonstraram alterações significativas na retenção em pacientes com DA ao longo

do tempo, indicando que a deposição de amiloide atinge um pico antes do diagnóstico de DA e depois se estabiliza. (Berti; Pupi; Mosconi, 2011).

Figura 2 - Exames PET [18 F]FDG e [11 C]PiB de um indivíduo normal representativo (ladoesquerdo da figura) e um paciente com DA (lado direito). Para ambos os exames, as proporções padronizadas dos valores de captação para o cerebello são exibidas usando uma escala codificada por cores (intervalo: 1–2,5).



Fonte: Berti; Pupi; Mosconi (2013)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, o uso de radiofármacos, principalmente através do PET/CT, é uma técnica confiável e sensível quanto ao diagnóstico da DA, tanto em fase pré-clínica quanto em seu acompanhamento, permitindo a detecção *in vivo* da presença ou ausência de proteínas características de pacientes com diagnóstico definitivo de DA.

Dessa forma, seus usos são de grande relevância na busca da avaliação da DA, pois mesmo pacientes assintomáticos podem buscar diagnóstico precoce quando inseridos em grupos de alto risco, como casos familiares ou idade, que lhes permitiria a chance de postergar o declínio cognitivo e deterioração intelectual através de tratamentos medicamentosos.

É importante ressaltar os benefícios alcançados através da técnica, que se mostra segura, pouco invasiva e não demonstra interferências significativas à homeostase fisiológica do paciente, devido à baixa dose de radiação aplicada. O uso do método é crescente tanto no uso clínico quanto na pesquisa, entretanto, ainda é necessário desenvolvimentos quanto a visibilidade e compreensão destes pela comunidade.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, S. R. M. et al. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, 2023.
- AVGERINOS, K. I.; FERRUCCI, L.; KAPOGIANNIS, D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid- β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: a systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. **Ageing Research Reviews**, v. 68, p. 101339, 1 jul. 2021.
- BENADIBA, M. et al. Novos alvos moleculares para tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) em doenças neurodegenerativas. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 34, suppl. 2, p. 125-148, out. 2012.
- BERTI, V.; PUPI, A.; MOSCONI, L. PET/CT in diagnosis of dementia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1228, n. 1, p. 81, 2011.
- CONHEÇA a Medicina Nuclear. **SBMN**, c2019. Disponível em: <https://sbmn.org.br/comunicacao/conheca-a-medicina-nuclear/>. Acesso em: 25 de março de 2024.
- CONHECER a Doença de Alzheimer – juntos podemos fazer muito: setembro, Mês Mundial do Alzheimer. **Biblioteca Virtual em Saúde MS**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/conhecer-a-doenca-de-alzheimer-juntos-podemos-fazer-muito-setembro-mes-mundial-do-alzheimer/>. Acesso em: 3 maio 2024.
- CRUZ DE SOUZA, L. et al. Diagnóstico da demência frontotemporal: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dement Neuropsychol**, v. 16, n. 3, p. 40–52, [s.d.], 2022.
- DE PAULA, V. J. R.; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, n. 5, p. 197–202, 2009.
- DOENÇA DE ALZHEIMER. **Biblioteca Virtual em Saúde**, 2011. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/doenca-de-alzheimer-3/>. Acesso em: 01 de abril de 2024.
- KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 11, p. 1106, 28 maio 2020.

LUIZ, F. et al. Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio-99m e seus controles de qualidade. **Radiologia Brasileira**, v. 34, n. 4, p. 233–239, ago. 2001.

MOLAVIPORDANJANI, S.; EMAMI, S.; HOSSEINIMEHR, S. J. ^{99m}Tc-labeled Small Molecules for Diagnosis of Alzheimer's Disease: Past, Recent and Future Perspectives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 12, p. 2166–2189, 11 abr. 2018.

OLIVEIRA, R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 151–165, 2006.

PASSERI, E. et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. **International Journal of Molecular Sciences**, 2022.

PERKINS, A. Nuclear Medicine: Science and Safety. **John Libbey Ed.**, First Edition, London, 1996.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; CARNEIRO-LEÃO, A. M. D. A. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, p. 377–382, jul. 2008.

SERRANO-POZO, A.; GROWDON, J. H. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable?. **Journal of Alzheimer's Disease: JAD**, v. 67, n. 3, p. 795, 2019.

TAN, C. C.; YU, J. T.; TAN, L. Biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, 2014.

UZUEGBUNAM, B. C.; LIBRIZZI, D.; YOUSEFI, B. H. PET Radiopharmaceuticals for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Diagnosis, the Current and Future Landscape. **PubMed**, v. 25, n. 4, 21 fev. 2020.

VALE, F. A. C. et al. Treatment of Alzheimer's Disease in Brazil. **Dementia Neuropsychologia**, v. 5, n. 3, p. 178-188, jun. 2011.

VITAL, K. D. et al. Radiofármacos e suas aplicações. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 1, n. 2, p. 71, 2019.

XIE, F.; PENG, F. Radiopharmaceuticals for Assessment of Altered Metabolism and Biometal Fluxes in Brain Aging and Alzheimer's Disease with Positron Emission Tomography. **Journal of Alzheimer's Disease: JAD**, v. 59, n. 2, p. 527, 2017.