

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA APLICADA

**Modelos farmacocinéticos utilizados em
reconstrução de curvas de atividade temporal**

por

Ramiro Michelon

Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de
Mestre em Matemática Aplicada

Prof. Dr. Julio Cesar Lombaldo Fernandes
Orientador

Prof. Dr. Evandro Manica
Co-orientador

Porto Alegre, dezembro de 2021

CIP - CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

Michelon, Ramiro

Modelos farmacocinéticos utilizados em reconstrução de curvas de atividade temporal / Ramiro Michelon.—Porto Alegre: PPGMAp da UFRGS, 2021.

66 p.: il.

Dissertação (mestrado)— Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada, Porto Alegre, 2021.

Orientador: Cesar Lombaldo Fernandes, Julio;

Co-orientador: Manica, Evandro

Dissertação: Matemática Aplicada: Biomatemática, Biomatemática, Doença de Alzheimer, Modelos Compartimentais, Problemas Inversos

Modelos farmacocinéticos utilizados em reconstrução de curvas de atividade temporal

por

Ramiro Michelon

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Matemática Aplicada do Instituto de Matemática e Estatística da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial
para a obtenção do grau de

Mestre em Matemática Aplicada

Linha de Pesquisa: Biomatemática

Orientador: Prof. Dr. Julio Cesar Lombaldo Fernandes

Co-orientador: Prof. Dr. Evandro Manica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Alexandre Sacco de Athayde
IFM - UFPel

Profa. Dra. Eliete Biasotto Hauser
InsCer - PUCRS

Prof. Dr. Jean Carlo Pech de Moraes
PPGMAp - UFRGS

Prof. Dr. Vilmar Trevisan
PPGMAp - UFRGS

Dissertação apresentada e aprovada em
setembro de 2021.

Prof. Dr. Lucas da Silva Oliveira
Coordenador

“Quem busca, sempre encontra. Não encontra necessariamente aquilo que buscava, menos ainda aquilo que é preciso encontrar. Mas encontra alguma coisa nova, a relacionar à coisa que já conhece.”

(Jacques Rancière, O Mestre Ignorante)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que compreenderam que essa jornada me afastaria de alguns momentos em família, mas que sempre apoiaram e entenderam que os sonhos inspiram as pessoas a seguir em frente. Vocês são minha maior inspiração. Pai, mesmo viajando pelas estradas do país, sempre estás preocupado com meus estudos e meu bem-estar. Mãe, que diariamente mostra à TODOS, não há idade para voltar a estudar, mesmo que demore algum tempo para sua conclusão. São nos momentos de provação que aprendemos com nossos erros e que devemos permanecer unidos acima de tudo. Amanhã é outro dia e tudo passa.

Ao meu orientador, professor Julio Cesar Lombaldo Fernandes, por aceitar a proposta de minha pesquisa. Mesmo não tendo muito contato, esteve sempre disposto a responder dúvidas. Também, ao meu co-orientador, professor Evandro Manica, por guiar os estudos que realizei, introduzindo a pesquisa em neurociência. Agradecimento também à banca, que aceitou avaliar e aprimorar meu trabalho.

Por mais que o caminho da ciência seja solitário, fazemos associações, ao longo do percurso, que nos auxiliam e nos dão suporte nos momentos difíceis. Um agradecimento especial ao Rafael Jacobs Kehl, que se antes já era um amigo, no mestrado passou a ser aquele amigo para todas as horas. Também, Gabriela Teixeira da Silva. Colegas desde o início da graduação, daquelas que sempre tem algum assunto a abordar. E Ana Paula Giussani Mocellin, que conseguiu fazer com que, nos tempos de adversidade, o caminho fosse menos cansativo, falando sobre Matemática, filmes, séries e todos assuntos da internet. Um abraço também aos colegas do PPGMAp que mostram diariamente que não estamos sozinhos. Daniela de Rosso Tolfo, aonde estiver, obrigado pelos ensinamentos de Matemática e por mostrar que não devemos desistir.

Rhuany Andressa Raphaelli Soares Faturi, não me esquecerei de ti. Obrigado por todos os conselhos e avisos que mandastes. Sempre sendo prestativa em nossas demandas.

Não poderia esquecer das muitas professoras e dos muitos professores que me inspiraram e inspiram, a ser um Matemático, todos os dias. Elisete Denise Siben, Elisete Terezinha Ordovás, Maria Ignez Spadari Ártico, Paula Crocoli Sonza, Vandr  Fardin e Viviane Pegoraro, pelo trabalho que realizaram na minha forma o inicial (além de exercerem influência para a escolha de minha profissão). Sei que são muitos os professores, pelos quais tive a honra de ser aluno. Entre tantos, elenco aqueles com os quais ocorreu uma sinergia maior: Alvino Alves Sant'ana, Cilaine Ver nica Teixeira, Elismar da Rosa Oliveira, Leandra Anversa Fioreze e Marilaine de Fraga Sant'ana.

Um agradecimento especial à equipe que gere o sistema ADNI - *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, que disponibilizaram acesso ao banco de dados.

E também ao leitor deste trabalho, que terá a oportunidade de conhecer, ainda que uma pequena parte, um dos problemas que movem a pesquisa da comunidade científica do primeiro terço do século XXI.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS	x
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
2 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	5
2.1 O cérebro e o sistema nervoso	5
2.2 Envelhecimento	6
2.3 Doenças Neurodegenerativas	10
2.4 Doença de Alzheimer	12
3 MODELOS FARMACOCINÉTICOS	16
3.1 Metabolismo da glicose no cérebro	16
3.2 Exames de neuroimagem	17
3.3 Radiofármacos em uso para detecção da D. A.	21
3.3.1 Radiofármaco [¹⁸ F]-FDG	24
3.3.2 Radiofármaco [¹¹ C]-PiB	25
3.4 Função de entrada arterial derivada por imagem	28

3.4.1	Modelo para dois compartimentos	29
3.4.2	Modelo para três compartimentos	34
3.5	Aplicações	42
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

LISTA DE FIGURAS

2.1	Seção transversal do encéfalo.	6
2.2	Diagrama da geração de energia na mitocôndria.	8
2.3	Formação da proteína <i>misfolded</i>	9
2.4	Formação da proteína τ	12
2.5	Clivagem da APP com liberação da proteína β -amiloide na enzima γ -secretase.	13
3.1	Equipamento para realização de exame PET.	20
3.2	Evento de aniquilação no exame PET e sua detecção.	21
3.3	Representação estrutural do $[^{18}\text{F}]$ -FDG.	25
3.4	Representação estrutural do $[^{11}\text{C}]$ -PiB.	26
3.5	Diagrama do modelo para dois compartimentos.	30
3.6	Diagrama do modelo de uma capilaridade.	32
3.7	Diagrama do modelo com três compartimentos.	35
3.8	Esquema do modelo de referência, onde C_r representa a concentração no compartimento de referência.	41

LISTA DE TABELAS

3.1	Alguns radiofármacos utilizados em estudos de neuroimagem.	22
-----	--	----

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

Lista de Siglas

ACD	<i>annihilation coincidence detection</i>
ADNI	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
APP	Proteína precursora amiloide
ATP	adenosina trifosfato
BHE	Barreira Hemato-encefálica
DA	Doença de Alzheimer
DG	Deoxiglicose
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EROS	Espécies reativas com oxigênio
IDAIF	<i>image-derived arterial input function</i> (função de entrada arterial gerada por imagem)
iMRI	Ressonância Magnética Intraoperativa
keV	quilo elétron-Volt
MCI	<i>Mild cognitive impairment</i> (Comprometimento cognitivo leve)
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> (Tomografia por Emissão de Pósitrons)
ROI	<i>region of interest</i> (região de interesse)
SNC	sistema nervoso central

SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único)
TAC	<i>time-activity curve</i> (curva de atividade temporal)
VOI	<i>volume of interest</i> (volume de interesse)

Lista de Símbolos

β^+	pósitron
χ	função objetivo/custo
$\mathcal{L}\{f(t)\}(s)$	transformada de Laplace de $f(t)$
∇	Operador gradiente
\otimes	operação de convolução
$\overline{F}(s)$	transformada de Laplace de $f(t)$
τ	Proteína tau
q_k	<i>gain factor</i> - coeficiente de redução
^{11}C	carbono-11
^{15}O	oxigênio-15
^{18}F	flúor-18
B_2O_3	trióxido de boro
$B_\delta(0)$	bola aberta com centro em 0 e raio $\delta (> 0)$
$C_b(t)$	concentração de um radiofármaco em um tecido ligante
$C_p(t)$	concentração de um radiofármaco no plasma sanguíneo

$C_{ND}(t)$	concentração de um radiofármaco num compartimento móvel
F	perfusão (ou fluxo sanguíneo)
$H(f)$	matriz Hessiana
$J(f)$	matriz Jacobiana
K'_1	taxa de transferência do compartimento sanguíneo para um compartimento de referência
k'_2	taxa de transferência do compartimento de referência para o compartimento sanguíneo
K_{12}	taxa de transferência da concentração de um radiofármaco do sangue para o tecido (depuração plasmática)
k_{21}	taxa de transferência da concentração de um radiofármaco do tecido para o sangue
k_{ij}	taxa de transferência da concentração de um radiofármaco do compartimento i para o compartimento j
k_{ji}	taxa de transferência da concentração de um radiofármaco do compartimento j para o compartimento i
P	coeficiente de permeabilidade em uma barreira de difusão
V_b	volume de distribuição de um radiofármaco no meio
$[^{11}\text{C}]\text{-PiB}$	<i>Pittsburgh Compound-B</i>
$[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$	fluorodeoxiglicose
$A\beta_{42}$	Proteína beta-amiloide
CO_2	dióxido de carbono
H_2O	hidróxido de oxigênio

RESUMO

Pesquisas recentes, na área de neurociências, procuram compreender como o organismo humano funciona, sendo um de seus maiores desafios, o processo de envelhecimento. Alterações de cunho cognitivo e químico agem no sistema nervoso central, e, quando ocorrem em excesso ou em falta, provocam uma desestabilização no metabolismo. Essa é uma das causas da neurodegeneração de células. Neste trabalho, faz-se considerações acerca das suposições que embasam o aparecimento da Doença de Alzheimer, como a contribuição dos dois principais biomarcadores: a hiperfosforilação da proteína τ e o acúmulo de proteínas β -amiloides. A medida que a inserção da tecnologia permite benefícios na investigação de problemas de saúde, exames de neuroimagem foram desenvolvidos, cada vez mais, de modo seguro e minimamente invasivo. Um exemplo é o PET - *positron emission tomography*, que apresenta sensibilidade e resolução maior para o processamento de imagens. Nessa obtenção, desenvolveram-se radiofármacos característicos, como o $[^{18}F]$ - *FDG* e o $[^{11}C]$ - *PiB*, que são ligados aos biomarcadores da doença. A modelagem do processo pode ser feita, matematicamente, através de transportes por compartimentos. A resolução das equações diferenciais ordinárias envolvidas podem ser feitas pelo uso de transformada, e transformada inversa, de Laplace. Nos estudos que vem sendo realizados, utiliza-se um problema inverso, pois, a partir da obtenção de dados de exames reais, das concentrações dos radiofármacos, estima-se, via regressão não-linear, os parâmetros que representam as taxas de variação da concentração entre compartimentos, chegando então às concentrações de entrada. Utiliza-se, então, um método computacional que auxilie nos cálculos dessa estimação para o ajuste de curvas, utilizando método de diferenças finitas.

Palavras-chave: Biomatemática, Doença de Alzheimer, Modelos Compartimentais, Problemas Inversos.

ABSTRACT

Recent researches in neurosciences try to understand how the human organism works, being one of its biggest challenges, the aging process. Cognitive and chemical alterations act on the central nervous system, and when they occur in excess, or lack, can cause a destabilization of the metabolism. This is one of the causes of cell neurodegeneration. In this work, considerations are made about the assumptions that support the appearance of Alzheimer's Disease, such as the contribution of the two main biomarkers: the hyperphosphorylation of the τ protein and the accumulation of the β -amyloid proteins. As the insertion of technology allows benefits in the investigation of health problems, neuroimaging exams have been developed, increasingly, in a safe and minimally invasive way. An example is PET - positron emission tomography, which has higher sensitivity and resolution for image processing. In this way, characteristic radiopharmaceuticals were developed, such as $[^{18}F] - FDG$ and $[^{11}C] - PiB$, which are linked to disease biomarkers. The modeling of the process can be done, mathematically, through transports by compartments. The resolution of the involved ordinary differential equations can be done by the use of transform, and inverse transform, of Laplace. In studies that have been carried out, an inverse problem is used, since, based on data obtained from real exams, the concentrations of radiopharmaceuticals, it is estimated, via non-linear regression, the parameters that represent the rates of variation of the concentration between compartments, reaching the input concentrations. Then, a computational method is used that helps in the calculations of this estimation for curve fitting, using the finite difference method.

Keywords: Biomathematics, Alzheimer's Disease, Compartment Models, Inverse Problems.

1 INTRODUÇÃO

Um dos maiores desafios enfrentados por cientistas têm sido a compreensão sobre o funcionamento do corpo humano, principalmente, as alterações que o processo de envelhecimento produz. Até a primeira metade do século XX, chegar à maturidade com saúde era privilégio para poucos. Apesar de ser mais uma conquista, hoje vive-se uma realidade bem diferente e se torna um desafio, para cientistas e profissionais da saúde, manter a qualidade de vida da população idosa.

Este estudo inicia-se em observações sobre o processo de envelhecer, isto é, sobre as alterações de cunho cognitivo e químico que modificam o organismo do indivíduo. Dentre elas, as que ocorrem de forma natural, em especial, no sistema nervoso central (SNC). Sendo a principal rede de transmissão das informações bioquímicas, quando ocorre a oxidação metabólica em excesso, há a contribuição para a neurodegeneração de células. Pesquisas realizadas na área [104, 124, 40, 106] direcionam que a presença de radicais livres é a principal causa da desregulação de homeostase de íons importantes para o bom funcionamento celular, resultando na má-formação de proteínas. Por sua vez, essas proteínas perdem a sua função orgânica, contribuindo para o processo de degeneração.

Em seguida, numa breve explanação sobre doenças neurodegenerativas, dar-se-á um enfoque na Doença de Alzheimer, que é uma das que mais acometem a população idosa. De caráter progressivo e debilitante a longo prazo, ainda não estão bem esclarecidas as causas da doença, tendo algumas hipóteses que ajudam a explicar o seu desenvolvimento.

A hipótese mais antiga sobre o mal de Alzheimer é a de que a causa da doença deriva de um decréscimo da síntese do neurotransmissor acetilcolina. Na década de 1990 surgiu a hipótese de que a doença provém do acúmulo de placas derivadas da proteína beta-amiloide, que em condições não-patológicas participa do metabolismo celular normal, com funções enzimáticas, transcricionais

e neuroprotetoras. Uma terceira hipótese postula que a causa do mal de Alzheimer é a hiperfosforilação da proteína tau, eu levaria a uma agregação proteica de fibrilas capazes de interromper os sistemas de transporte neuronal via microtúbulos [112].

O presente trabalho é embasado supondo-se a presença das proteínas beta-amiloide e tau, que, atualmente, são constatadas como biomarcadores da doença. Não sendo conhecida uma cura, até então, as pesquisas relacionadas se dão através de um diagnóstico precoce que auxilie no retardo do desenvolvimento da doença.

À medida em que a inserção da tecnologia permite uma melhora nas condições de vida das pessoas, a sua utilização também traz benefícios às áreas que investigam a saúde e o bem estar, sendo através de equipamentos modernos e a cada dia mais precisos. Exames por neuroimagem foram desenvolvidos e utilizados pela Medicina Nuclear para observar o comportamento de entes orgânicos, por processos bioquímicos, de modo seguro. De posse dos conhecimentos da radioatividade, possibilitou-se a produção e a inserção de radiofármacos que podem ser detectados pela máquina a ser utilizada no exame, seja ressonância magnética ou tomografia por emissão de pósitrons (PET - *positron emission tomography*). Este último pode ser utilizado para detecção dos biomarcadores da Doença de Alzheimer pois apresenta uma sensibilidade maior e uma resolução melhor, no processamento de imagens [131].

Para compreender como são obtidas as imagens geradas das curvas de atividade dos biomarcadores, é imprescindível entender como estes se comportam no organismo e como são identificados pelos detectores da máquina. O cérebro é o principal órgão afetado pela neurodegeneração. Por ser um local onde a glicose é metabolizada em altas quantidades, a redução de sua captação proporciona uma desestabilização da homeostase e contribui para o estresse oxidativo, fator que contribui para a presença de radicais livres. É partindo desse fato que os radiofármacos são desenvolvidos. Os dois mais utilizados são o $[^{18}\text{F}]$ -FDG (fluoro-deoxi-glicose), que

auxilia na indicação da mudança de concentração de substâncias nos compartimentos, e o [11C]-PiB (*Pittsburgh Compound-B*), que se aglutina nas placas proteicas, observadas na doença de Alzheimer. Estes são introduzidos de forma intravenosa, se ligando a um biomarcador e se desintegrando, emitindo um pósitron nas denominadas regiões de interesse, sendo detectados pela máquina.

A cinética que descreve essa evolução, no tempo, pode ser modelada, matematicamente, por meio de transportes por compartimentos. A partir deste momento, será feito um estudo resolutivo, baseado nos trabalhos de Khalil [66] e Hauser [54, 52, 51, 53, 50] das equações diferenciais que regem o sistema de concentração de um radiofármaco no fluxo sanguíneo, através da transformada de Laplace, e sua inversa, para um e dois compartimentos. Também, neste último, será vista a resolução para um modelo reversível e um irreversível.

Por se tratar de um problema inverso, nos estudos encontrados na literatura são feitas estimações dos parâmetros que representam as taxas de variação de concentração entre compartimentos partindo de dados reais. Procura-se então compreender como ocorre a influência de tais parâmetros para os valores das funções de modelos de referência. Um modo de resolver problemas de ajuste de curvas, que envolvem equações diferenciais não lineares, é o uso de diferenças finitas, de modo que os parâmetros possam ser estimados via regressão não-linear.

Nesse sentido, o texto foi construído de modo a:

1. Compreender o processo de envelhecimento, dando enfoque à formação de biomarcadores que, são observados em neurodegeneração e, são característicos da Doença de Alzheimer;
2. Elencar os avanços que a Medicina Nuclear vem proporcionando à comunidade através da confecção: de maquinário para a obtenção de exames de neuroimagem e de radiofármacos que se ligam aos marcadores característicos da doença;

3. Estudar a cinética dos radiofármacos que são utilizados nos exames de neuroimagem, dada por modelos de transporte por compartimentos, bem como a solução analítica das equações diferenciais envolvidas, com o auxílio da transformada e da transformada inversa de Laplace;
4. Fazer considerações sobre possíveis aplicações à teoria.

2 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

2.1 O cérebro e o sistema nervoso

Um dos principais componentes dos seres vivos vertebrados e centro do sistema nervoso é o encéfalo. Nele encontra-se o cérebro, órgão responsável pela regulação e controle do pensamento, da memória e das atividades corporais. Sendo a maior porção do primeiro, sua forma pode ser compreendida em duas concepções. A primeira, em componentes: a massa cinzenta, contendo os corpos principais das células nervosas, e a massa branca, que serve de suporte, isolamento elétrico e tendo função de apoio às células que o compõem. A segunda, em hemisfério esquerdo e hemisfério direito.

Fazendo parte do sistema nervoso central (SNC), tem o neurônio como sua unidade fundamental, com funções básicas de sustentação, isolamento, defesa e modulação da atividade neuronal. São células que se comunicam por meio de linguagem sináptica, através de pulsos, chamados potenciais de ação. De um lado, de forma elétrica, onde as membranas plasmáticas entram em contato, ocorrendo um acoplamento iônico (comunicação entre dois neurônios por canais concentrados em cada membrana), não sendo polarizadas. De outro, de forma química, pela liberação de substâncias denominadas neurotransmissores.

O cérebro é formado por estruturas altamente especializadas, que, para seu metabolismo, necessitam de suprimento elevado de glicose e oxigênio, num processo de oxidação de carboidratos. Requer-se assim, um fluxo intenso e contínuo de sangue para irrigação no órgão. Embora o encéfalo represente 2% da massa corporal, é necessário 20% do oxigênio disponível no corpo, recebendo 15% do fluxo sanguíneo [80, p. 84]. O consumo de oxigênio é maior em áreas em que ocorrem mais atividade metabólica e mais sinapses, ou seja, na massa cinzenta. Sendo irrigado pelas artérias carótidas, advindas do pescoço, e, por haver quase independência de circulação arte-

rial intracraniana e extracraniana, pode-se mensurar o fluxo sanguíneo, nas regiões de alto metabolismo, por exames de neuroimagem, contribuindo para o estudo de diversas doenças que acometem o órgão.

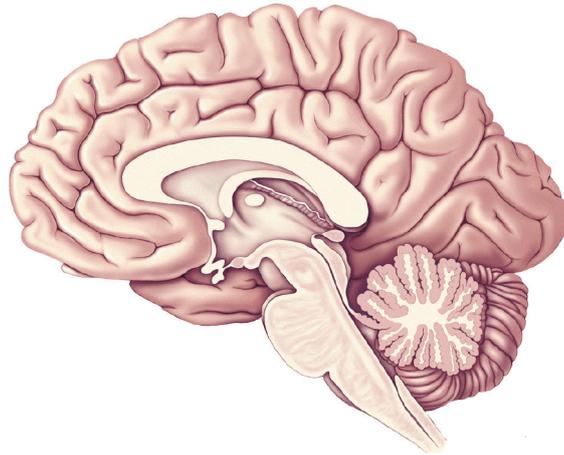


Figura 2.1: Seção transversal do encéfalo.

Fonte: [7].

2.2 Envelhecimento

O corpo humano, ao longo da sua existência, passa por diversas alterações das funções orgânicas, e, com o passar da idade, observa-se uma redução do seu metabolismo. O processo de envelhecimento produz mudanças em todos os sentidos, e, um dos mais afetados, é o sistema nervoso central (SNC), ocorrendo através de processos bioquímicos. Como este fenômeno ocorre em escala mundial, existe uma gama muito grande de padrões de senilidade e a longevidade da população, tornando-se tema de debate entre a comunidade científica. Tanto pela intencionalidade de compreender quais são os mecanismos de funcionamento de pensamentos, emoções, aprendizado, quanto de ações, doenças e outros fenômenos que nos constituem. Os estudos que envolvem neurociência acabam sendo então, a cada dia, de fácil acesso e o envelhecimento, alvo de pesquisa relevante.

O aumento da expectativa de vida implica em um aumento das enfermidades que acometem a população. Algumas mudanças, no corpo encefálico, são percebidas no processo de envelhecimento e podem ser elencadas como alterações físicas, de cunho cognitivo e modificações bioquímicas. Fisicamente, após os 40 anos ocorre a perda de cerca de 5% do volume do cérebro, por década, devido à perda de massa neuronal [100]. Já na parte cognitiva, Garcia (1992) [38, p. 92] elenca que há grande variabilidade intra e interindividual (em idosos), com a primeira dando-se pelas alterações funcionais do organismo, e, a segunda, pela diferença que resultados são encontrados em testes psicológicos. Com relação às modificações bioquímicas, pode-se elencar a oxidação metabólica em excesso (devido ao tamanho de alguns neurônios, que necessitam de manutenção da superfície da membrana, do consumo de energia para transporte de moléculas e organelas ao longo da célula e a atividade elétrica envolvida nos impulsos, requerendo gradações de íons ao longo da membrana axonal) [32, p. 211].

Uma das principais causas do declínio das funções orgânicas do sistema neural e do envelhecimento é proposta pela Teoria dos Radicais Livres. Nela, a produção de energia, para o bom funcionamento do corpo, é advinda de substâncias como glicose, lipídios e aminoácidos, que, com a utilização de oxigênio, são oxidados e transformados em radicais livres [82]. Quando a produção de radicais livres é maior do que a capacidade de degradação por antioxidantes, ou a produção de espécies reativas com oxigênio (EROS), ou ainda, há redução de eficiência de reparo de moléculas danificadas, ocorre um desequilíbrio de moléculas relacionadas à oxidação celular, chamado estresse oxidativo, causando danos ao material genético e reduzindo possíveis reparos [106]. Os neurônios, por consumir altas quantidades de oxigênio e glicose, e, por serem ricos em ácidos poli-insaturados, produzem tais radicais. Como resultado, espécies reativas com o oxigênio estão associadas ao funcionamento mitocondrial e à apoptose (morte celular) [40]. Logo, o cérebro e o sistema nervoso acaba por ser os mais afetados, tendo seus funcionamentos comprometidos.

A ação dos radicais livres pode inibir a produção de neurotransmissores como, por exemplo, a acetilcolina (envolvida na memória e aprendizado), a dopamina (equilíbrio e no movimento físico) e a serotonina (regula o humor e o apetite), entre outros. Distúrbios nas concentrações de neurotransmissores comprometem todo o funcionamento do cérebro [104, p. 29].

Soma-se a essa teoria os estudos das mutações genômicas de mitocôndrias. Elas são responsáveis pela respiração celular (fosforilação oxidativa) e são geradoras de radicais livres, e, assim, podem estar associadas ao processo de envelhecimento, pois tais mutações no genoma alteram o metabolismo da organela, levando à redução de produção de ATP, molécula que auxilia na liberação de energia celular [124]. Entretanto, são poucos os estudos acerca da influência concreta de tais mutações. Embora esteja claro que as mitocôndrias disfuncionais se acumulam em células senescentes e que esta é uma força motriz importante para o envelhecimento acelerado, é menos compreendido como as mitocôndrias se tornam disfuncionais durante o processo de envelhecimento [106, p. 83].

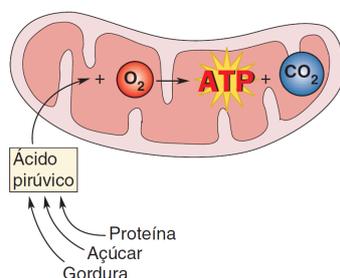


Figura 2.2: Diagrama da geração de energia na mitocôndria.

Fonte: [7].

Íons metálicos, como Ferro, Zinco e Cobre são importantes para o bom funcionamento de processos biológicos, entre os quais, a síntese de neurotransmissores. Entretanto, com o aumento da idade, a presença elevada de radicais livres desregula a homeostase de tais íons, que podem contribuir na alteração genética da codificação de cadeias de proteínas. Tem-se assim um sequenciamento de aminoá-

cidos anômalo, afetando a estrutura proteica e provocando mudanças em processos bioquímicos cerebrais e várias alterações fisiológicas [104].

Destas, Pinto [104] elenca algumas alterações, das quais destaca-se: a hipotrofia neuronal, a degeneração grânulo-vacuolar e o sistema de neurotransmissores. A primeira caracterizada pela perda da substância branca (prolongamentos mielinados de células nervosas), com redução do funcionamento do cérebro e a diminuição do corpo celular. Quanto à segunda, apresenta-se por um acúmulo de estruturas vacuolares ligadas à membrana plasmática que abrigam núcleos densos. Já em relação à terceira, durante o processo de envelhecimento, ocorre uma diminuição da produção e do metabolismo de neurotransmissores no cérebro, bem como uma redução de outros mensageiros e enzimas importantes para a transferência de informação no sistema nervoso. Dos mais afetados, temos a acetilcolina, abundante em todo SNC e responsável pelos processos cognitivos como aprendizagem e memória, e a dopamina, regulamentadora dos sistemas de recompensa, sono e atenção.

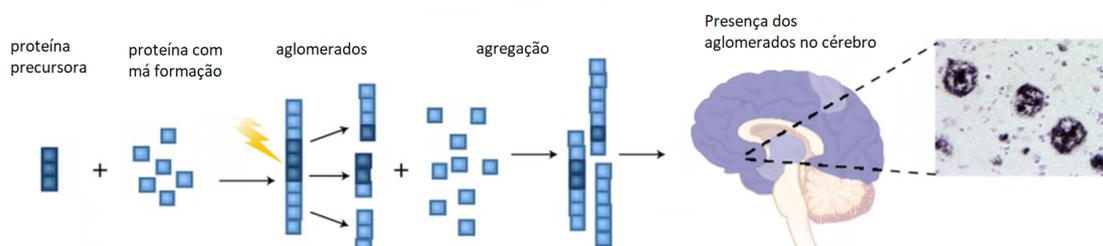


Figura 2.3: Formação da proteína *misfolded*.

Fonte: [126] (adaptado).

Tais proteínas que sofreram modificação na cadeia de aminoácidos têm suas propriedades funcionais alteradas. Logo, a configuração funcional é trocada, num processo chamado desnaturação. Em sua maioria, a solubilidade das proteínas são diminuídas e precipitam em forma de placas insolúveis, tornando-se gatilhos para doenças. Tais proteínas, por terem sua estrutura ou enovelamento modificado,

são chamadas “*misfolded*” (mal dobradas) [104, p. 35]. Quando formadas no cérebro, contribuem para o declínio e a perda de funções nervosas importantes, surgindo um estado de demência, conglomerando sinais e sintomas neurológicos, caracterizados por doenças neurodegenerativas.

2.3 Doenças Neurodegenerativas

Uma doença é dita neurodegenerativa quando, por determinados fatores, afeta o funcionamento e a sobrevivência do sistema nervoso. Como consequência, ocorre a destruição progressiva das células nervosas, tendo a capacidade cognitiva e as funções, motora e fisiológica, comprometidas. São condições que não apresentam cura conhecida e que se apresentam em todas as idades. Muitas neurodegenerações são causadas por mutações genéticas, pois, devido ao cérebro ser rico em íons metálicos e aminoácidos, uma alteração na concentração desses íons, combinada com a presença de radicais livres, geram o estresse oxidativo, modificando a estrutura de proteínas.

São exemplos de doenças neurodegenerativas:

1. **Doença de Parkinson**, resultado da perda de neurônios da substância negra (parte do cérebro responsável pela produção de dopamina), tendo como características a incapacidade de movimento voluntário, hipomimia (diminuição da capacidade de expressões faciais e gestuais) e tremor intenso. [1];
2. **Doença de Alzheimer**, pode ser considerada como um estado de confusão mental, com características de perda da capacidade de aprendizagem de novas informações e de recordação de conhecimentos anteriormente adquiridos;

3. **Esclerose Múltipla**, inflamação crônica causada pela destruição da mielina (proteína que auxilia a transmissão de impulsos nervosos). Em casos avançados, há a presença de atrofia cerebral. Apresenta também características de ser uma doença autoimune. [95];
4. **Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)**, provocada pela degeneração progressiva dos neurônios motores e com sintomas como câimbras e atrofia muscular, progredindo para demência frontotemporal. Segundo Bertazzi et al. [10], a morte seletiva do neurônio motor está relacionada à entrada de cálcio nas células, modificando a ionização deste e elevando a excitotoxicidade no meio;
5. **Doença de Huntington**, doença genética, causada por uma expansão da repetição CAG no gene huntingtina, presente no cromossomo 4, afetando o SNC de forma progressiva, comprometendo habilidades motoras, cognição e alterações de comportamento e linguagem. O gene mutante proporciona alterações de características neurais, como acúmulo dos genes huntingtinos modificados nos neurônios, causando degeneração da célula [130];
6. **Encefalopatia espongiforme bovina**, mais conhecida como Doença da Vaca Louca, é variante da doença de Creutzfeldt-Jakob, lenta e progressiva, causada por proteínas anômalas que proporcionam lesões celulares, provocando sintomas similares a demência. O principal agente é descrito como príon (partícula infecciosa proteica), uma forma modificada de glicoproteína que forma depósitos de proteínas amiloides [123].

2.4 Doença de Alzheimer

Em 1907 o psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer descreveu no artigo “*A characteristic serious disease of the cerebral cortex*” o relatório clínico de um paciente que apresentava sinais de demência como:

No centro de uma célula quase normal, destacam-se uma ou várias fibrilas devido à sua espessura característica e impregnabilidade peculiar. Numerosos pequenos focos miliares são encontrados nas camadas superiores. Eles são determinados pelo armazenamento de uma substância peculiar no córtex cerebral. Apesar de tudo, temos que enfrentar uma doença peculiar. (Alzheimer (apud [19, p. 277])) .¹

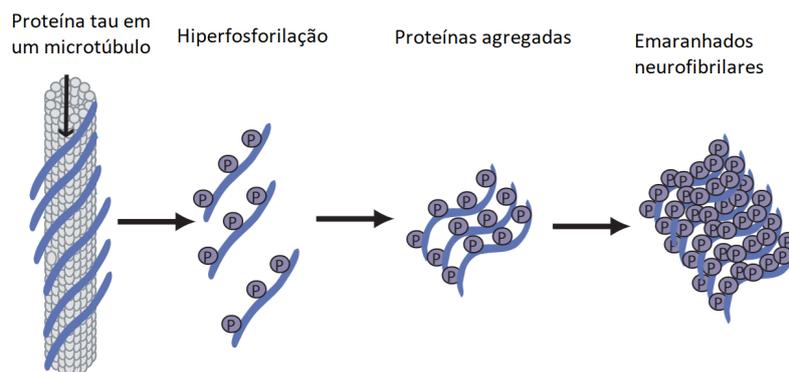


Figura 2.4: Formação da proteína τ .

Fonte: [43] (adaptado).

Em terminologia atual, Alzheimer falava em emaranhados neurofibrilares e placas proteicas, que são estruturas constituídas por proteínas “*misfolded*” (mal dobradas). Os emaranhados neurofibrilares são degenerações do espessamento e tortuosidade da proteína tau (τ). Sintetizada a partir de um gene presente no cromossomo 17, em células sadias é encontrada nos axônios e auxilia no controle da

¹in the center of an otherwise almost normal cell, there stands or one or several fibrils due to their characteristic thickness and peculiar impregnability. Numerous small military foci are found in the superior layers. They are determined by the storage of a peculiar substance in the cerebral cortex. All in all we have to face a peculiar disease. (tradução do autor).

dinâmica de microtúbulos (estruturas importantes para o processo de divisão celular) durante a maturação e o crescimento de neuritos [99, p. 214-215]. Quando apresenta estado de hiperfosforilação (adição excessiva de fosfato à glicose para transformação de ATP), altera suas funções básicas, levando a uma instabilidade da estrutura dos microtúbulos, comprometendo o transporte intraneuronal. Também, favorece-se a agregação de proteínas funcionais, ocorrendo perda de transporte axonal, tendo como resultado uma progressiva degeneração de neurônios.

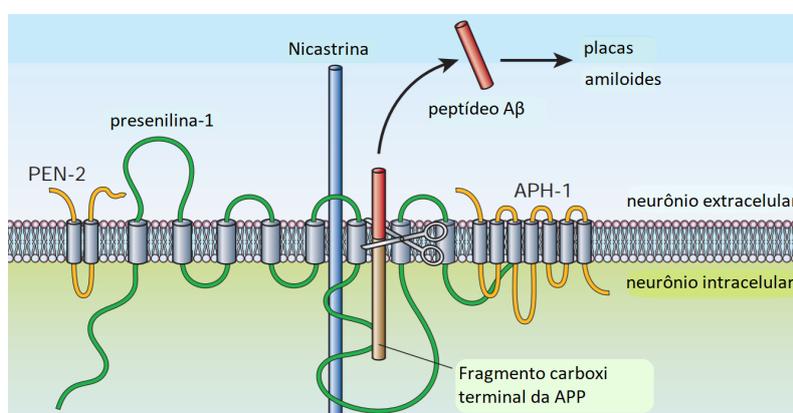


Figura 2.5: Clivagem da APP com liberação da proteína β -amiloide na enzima γ -secretase.

Fonte: [29] (adaptado).

Com relação a formação de placas proteicas, comumente denominadas amiloides, são aglomerados insolúveis que se depositam nos corpos celulares como axônios e dendritos, provocando inativação e morte neuronal. Presente em diversas doenças neurodegenerativas, o sinal histopatológico, em questão, é o peptídeo $A\beta$, que constitui a proteína β -amiloide ($A\beta_{42}$) (isto é, composta por sequência de 39-42 aminoácidos), derivada da clivagem enzimática da proteína precursora amiloide (APP) [33]. Quando se depositam, em neurônios, na forma de cascatas moleculares, estes apresentam aumento de toxicidade, comprometendo a vida celular [46].

Os emaranhados neurofibrilares e as placas proteicas β -amiloides contribuem para o desenvolvimento de atrofia e perda da função neuronal, desordem cerebral, levando à perda de memória e demência, progredindo para o comprometi-

mento de função motora e diminuição da capacidade cognitiva. Em estágios avançados ocorre a morte do ser. Essas são as características comuns da Doença de Alzheimer. Entretanto, estes não são os únicos biomarcadores. Podem ser encontrados também:

1. **Degeneração granulovacuolar**, acúmulo intraneuronal de vacúolos grandes e ligados à membrana que abriga um grânulo central. Perceptível em células do hipocampo, com poucos estudos de compreensão do seu funcionamento [37];
2. **Corpos de Hirano**, estruturas encontradas no citoplasma de células piramidais do hipocampo em idosos com idade superior a 60 anos bem como em tecidos cerebrais de pacientes falecidos por doenças neurodegenerativas. Há ainda poucos estudos acerca [127];
3. **Corpos de lipofuscina**. Lipofuscina é um pigmento presente em células, sendo mais evidenciada nas células mais velhas. Está relacionada com a formação de estresse oxidativo e placas senis [41].

A doença se desenvolve de modo lento e contínuo e os fatores de risco são o histórico familiar e a idade. Num primeiro momento, o diagnóstico é feito clinicamente por avaliações, físicas e neurológicas, observando, o estado mental para identificação dos deficits, de memória, de linguagem e visão espacial [13]. Alguns sintomas podem ser observados de modo:

- Precoces: dificuldade de recordar eventos recentes, como conversas, lugares, nomes e eventos, além de apatia e depressão, troca de letras ou palavras.
- Moderados: comunicação deficiente, desorientação, confusão mental, alterações de humor e personalidade, progredindo para a dificuldade de fala, deglutição e movimento [96, p. 865].

Do ponto de vista neuropatológico, a morte neuronal, que contribui para a atrofia cerebral, e a presença dos biomarcadores característicos, podem ser confirmadas através de exames de neuroimagem, como eletroencefalograma e mapeamento cerebral, ressonância magnética intraoperativa (iMRI - *Intraoperative magnetic resonance imaging*), utilizando regiões de interesse, e tomografia computadorizada (PET - *positron emission tomography*) produzindo imagens tridimensionais de processos orgânicos, dados pela evolução e declínio da glicose [28, p. 82].

Como a cura para a doença ainda não é conhecida, a maioria das pesquisas que estão sendo realizadas se dá pelos estudos de medidas preventivas que possibilitem o retardo da doença, além da procura de novos biomarcadores que possibilitem novas abordagens terapêuticas [96, p. 868]. Isto possibilita a detecção precoce da doença e o tratamento que retarde a sua evolução.

3 MODELOS FARMACOCINÉTICOS

3.1 Metabolismo da glicose no cérebro

Encontrada na natureza com a configuração D-glicose e popularmente conhecida como dextrose, a glicose, junto com o lactato, são as principais fonte de energia para o metabolismo do cérebro, através da sua oxidação, e o transporte ao encéfalo está relacionado com a sua concentração no sangue, regulados pela barreira hemato-encefálica (BHE)[67, p. 1314]. Captados pelos neurônios, na glicólise são metabolizados, transformando-se em piruvato, e este, por oxidação fosforilada, gera ATP, tendo como subproduto CO_2 e H_2O . ([117]; PELLERIN & MAGISTRETTI (apud [134])).

Circuitos neuronais presentes no hipocampo têm papéis importantes, tanto na formação da memória quanto na aprendizagem, e necessitam de altos consumos de energia para o seu bom funcionamento.

Como a glicose é a principal fonte de energia para a atividade neural, mudanças em sua disponibilidade podem alterar o metabolismo cerebral local, e, portanto, a atividade neural. Além disso, os produtos do metabolismo da glicose são substratos para muitos neuroquímicos, incluindo neurotransmissores envolvidos no aprendizado e na memória. duas linhas de pesquisa em laboratório enfocam essas áreas: uma sobre o metabolismo da glicose e contribuições para a atividade neural, a outra sobre as interações da glicose com outros sistemas neurotransmissores [68, p. 469S].²

A falta de suplemento de energia, isto é, o baixo metabolismo de glicose, proporciona uma desestabilização da homeostase, contribuindo para a presença de

²*Because glucose is the main source of energy for neural activity, changes in its availability might alter local cerebral metabolism and, hence, neural activity. In addition, the products of glucose metabolism are substrates for many neurochemicals, including neurotransmitters involved in learning and memory. two lines of research in the laboratory focus on these areas: one on glucose metabolism and contributions to neural activity, the other on interactions of glucose with other neurotransmitter systems. (tradução do autor).*

estresse oxidativo. Tem-se assim a diminuição de sinapses e a vulnerabilidade da célula, aumentando a excitotoxicidade e conseqüente perda neuronal em áreas afetadas, sendo observada em estudos relacionados à Doença de Alzheimer[5, p. 20]. Porém, para os cientistas, ainda não está claro como o comportamento do fluxo de sanguíneo no cérebro e o metabolismo da glicose se relacionam. Koepsell [67] expõe que “foi observado que a DA é sempre associada com a redução de captação de D-glicose em regiões cerebrais específicas que podem ser causadas pela diminuição do fluxo sanguíneo e/ou diminuição expressiva de transportadores de glicose na BHE.”.

Ainda, a detecção do estágio avançado da doença pode ser considerado como uma deficiência da produção de energia, sendo observado hipometabolismo em algumas regiões cerebrais e que são descritas por hipóteses neurogenéticas da sua patogênese[67, p. 1318]. Nos esforços para se obter um diagnóstico, se tornam importantes a utilização de exames de neuroimagem como forma de aproveitar a tecnologia, não só para detecção de biomarcadores, mas de visualização de regiões afetadas pela doença.

3.2 Exames de neuroimagem

Os trabalhos realizados por cientistas para auxiliar a Medicina vem evoluindo ao longo do tempo. A Medicina Nuclear utiliza métodos seguros para obtenção de imagens através de quantidades pequenas de radiação para observação do metabolismo e da fisiologia de órgãos do corpo.

Porque o tratamento de muitas doenças é químico, torna-se cada vez mais apropriado que a química seja a base do diagnóstico, do planejamento e monitoramento de um tratamento específico. A Medicina Nuclear, portanto, é uma especialidade médica que se

baseia no exame químico de uma região do corpo humano vivo [132, p. 1].³

Nomeado, pelo médico húngaro George de Hevesy durante a década de 1920, o termo radiotraçador, ou radiofármaco, é utilizado para facilitar os estudos envolvendo a homeostase do sangue sem modificação de sua função. As descobertas em radioatividade contribuíram para que radiofármacos fossem desenvolvidos para processos bioquímicos específicos [131]. Mais recente, a imagiologia molecular ganhou expansão no meio médico e científico, pois é possível visualizar, caracterizar e quantificar processos bioquímicos a nível molecular e celular em organismos vivos, possibilitando a individualização do tratamento dados pela presença de receptores específicos. [47].

Identificar a presença, ou ausência, de um radiofármaco bem como as modificações moleculares é importante para seleção de pacientes para certas terapias [47]. Para tanto, ao longo do tempo foram sendo desenvolvidos equipamentos e tecnologias que auxiliassem na obtenção de tais imagens. Alguns exemplos são:

1. **Ressonância Magnética:** proporciona alta resolução de imagem e com habilidade de obter informações anatômicas, metabólicas e psicológicas em uma única sessão. Utiliza ondas eletromagnéticas para alinhamento, excitação e detecção de radiofrequência de núcleos de hidrogênio presentes nas células do órgão a ser analisado.
2. **Imagem ótica:** utiliza a luz e propriedades de fótons para obter imagens detalhadas de órgãos, tecidos e moléculas. São exemplos de exames de imagem ótica a endoscopia, as tomografias: fotoacústica, de coerên-

³*Because the treatment of many diseases is chemical, it becomes more and more appropriate that the chemistry be the basis of diagnosis and the planning and monitoring of a specific treatment. Nuclear medicine, therefore, is a medical specialty that is based on the examination of the regional chemistry of the living human body.* (tradução do autor).

cia óptica e ótica difusa, a espectroscopia Raman e o Laser Doppler Imaging.

3. **Imagem por Ultrassom:** ao invés de radiação, emprega-se ondas sonoras com alta frequência, que produzem ecos ao encontrar órgãos. As imagens não são detalhadas.
4. **SPECT:** sigla de Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único), é o exame usado para obter imagens através da radiação de raios gama.
5. **PET:** sigla de Positron Emission Tomography (Tomografia por Emissão de Póstron), semelhante à anterior, utiliza radiofármacos que emitem um póstron quando ocorre sua desintegração no órgão a ser estudado, sendo este detectado pela máquina.

A vantagem de se utilizar esses dois últimos exames é que são minimamente invasivos e têm uma sensibilidade maior, permitindo a detecção dos radiofármacos com ordem de grandeza menor [131]. Dentre eles, adiciona-se ao PET a qualidade de percepção total dos bioquímicos, obtendo assim, uma resolução espacial melhor [131]. No presente estudo dar-se-á um enfoque ao exame PET/CT (tomografia computadorizada).

Um típico scanner PET consiste em muitos anéis detectores de cintilação que circundam um objeto. Seguindo a interação do póstron com o tecido, dois fótons de aniquilação (511 keV) são emitidos, isotropicamente. O scanner PET usa o método de detecção de coincidência de aniquilação para obter imagens de projeção da distribuição do radiotraçador. As imagens são primeiro corrigidas para atenuação, dispersão, etc. e, em seguida, processadas matematicamente, ..., para obter imagens transversais de várias fatias do corpo em um determinado campo de visão [131, p. 70].⁴

⁴*A typical PET scanner consists of many rings of scintillation detectors which surround the subject. Following the interaction of the positron with the tissue, two annihilation (511keV) coin-*



Figura 3.1: Equipamento para realização de exame PET.

Fonte: [139].

O exame utiliza radioisótopos, administrados nos pacientes, que apresentarão maior captação onde a molécula tiver maior afinidade, como órgão, tecido ou processo bioquímico [15, p. 14], que no seu decaimento (meia-vida), emitem um pósitron (β^+), que se aniquila com um elétron do meio. A energia associada nesse processo divide-se em dois fótons com direções opostas e são então detectados pelo anel de detectores presente no equipamento. Barroca [5, p. 15] exprime que “a qualidade e quantidade de uma emissão traduz as interações bioquímicas que nos revelam mecanismos moleculares cujas alterações são responsáveis por um determinado sinal.”.

Essa detecção é então transformada em projeções de imagens e, então, enviadas a um computador associado. A partir disso, correções no exame e no equipamento são feitas para que, matematicamente, os dados forneçam uma imagem mais definida. Essa quantificação dos sinais envolve modelagem cinética de radio-

vidence detection (ACD) method to obtain projection images of the radiotracer distribution. The images are first corrected for attenuation, scatter, etc. and then mathematically processed, . . . , to obtain transverse images of several slices of the body in a given field of view. (tradução do autor).

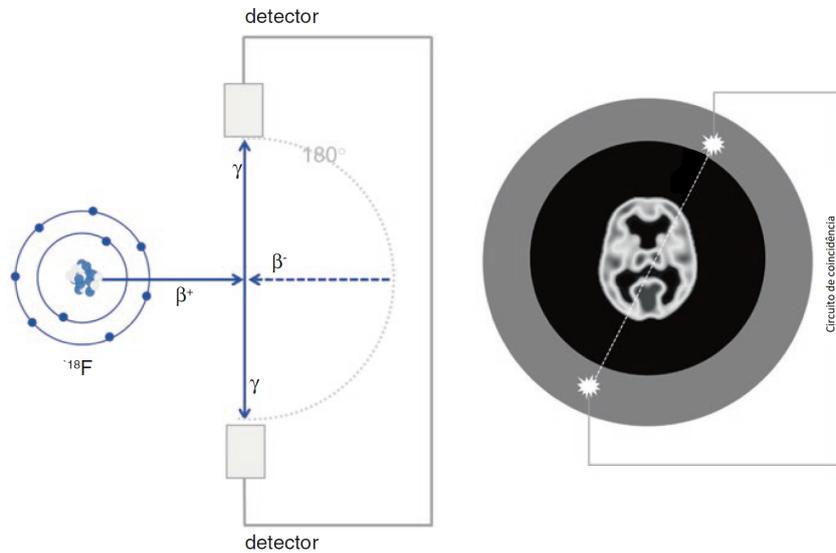


Figura 3.2: Evento de aniquilação no exame PET e sua detecção.

Fonte: [30], adaptado.

fármacos, podendo ser tomada como referência a concentração derivada pelo sangue arterial ou tecido de referência desprovido de ligação específica a um determinado ligante[105] .

3.3 Radiofármacos em uso para detecção da D. A.

Na Medicina Nuclear, a maior dificuldade para se obter um panorama do cérebro, em exames de neuroimagem como o PET, é a obtenção de radiofármacos que entrem em contato com o alvo desejado, penetrando a BHE, em uma região específica, a ser estudada. Radiofármacos são moléculas providas de elemento radioativo em sua composição e que são utilizados conforme o contexto, como, por exemplo, a imagem do fluxo sanguíneo, o metabolismo cerebral da glicose e a caracterização de determinados receptores ou biomarcadores que caracterizam patologias [5, p. 26]. Existem diversos radiofármacos que são produzidos para a imagem cerebral, com decaimento por emissões de pósitrons (β^+), mas especialmente, por serem isótopos de

elementos com massa atômica pequena, que estão presentes em moléculas orgânicas [20, p. 13].

Como são expostos imediatamente após a injeção no meio venoso, Pike [103, p. 2] e Barroca [5, p. 27] fazem observações sobre alguns critérios para que radiofármacos possam ser utilizados no exame PET, dentre os quais pode-se elencar:

- Alta afinidade com o biomarcador e baixa ligação não específica;
- Elevada porcentagem de decaimento β^+ ;
- Capacidade de penetração da BHE;
- Não-substrato para transportadores de efluxo;
- Não ser metabolizado durante o tempo de aquisição da imagem;
- Induzir a menor atividade de exposição do indivíduo;
- Farmacocinética cerebral adequada em relação ao período de meia-vida do radiofármaco;
- Produção economicamente viável.

Tabela 3.1: Alguns radiofármacos utilizados em estudos de neuroimagem.

Isótopo	Meia-vida (min)	Processo Biológico	Alvo	Radiofármaco - PET
^{15}O	2	fluxo sanguíneo cerebral	-	$[^{15}\text{O}]\text{-H}_2\text{O}$
^{18}F	110	metabolismo da glicose	transporte de glicose	$[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$
^{11}C	20	biomarcadores de demência	proteína tau	$[^{11}\text{C}]\text{-PiB}$

Fonte: [30, 132], (adaptado)

No caso da Doença de Alzheimer, os biomarcadores biológicos (tomados com o nome de receptores) mais comumente empregados são os associados à deposição das placas β -amiloides e o acúmulo da proteína tau, destacando-se o flúor-18 (^{18}F) e o carbono-11 (^{11}C), o primeiro com meia-vida de 110 minutos e o segundo com 20 minutos. Já entre os biomarcadores de lesão neuronal, que investiga a degeneração cerebral através do declínio do metabolismo da glicose, estão, novamente, o flúor-18 (^{18}F) e o oxigênio-15 (^{15}O), este com meia-vida de 2 minutos. As imagens geradas com o uso destes auxiliam no fornecimento de informações sobre mudanças fisiológicas associadas à doença [15].

Quanto ao [^{15}O]- H_2O , pode ser considerado um agente potente pois a tempo de retenção e depuração são diretamente proporcionais ao fluxo sanguíneo, independentemente do seu metabolismo (RAICHLE et al., apud [20, p. 8]). A sua utilização para o fluxo sanguíneo cerebral em estudos relacionados aos estágios de sono é a mais indicada, pois, conforme Braun et al. [14], “o tempo de aquisição é rápido, sendo possível a visualização da atividade cerebral durante estágios discretos do sono.”.

Administrado por injeção intravenosa no paciente e modelada como um marcador livremente difusível que entra no tecido cerebral, mas não é metabolizado. O equilíbrio é alcançado dentro de alguns minutos, de modo que o sinal da PET reflete o estado de perfusão do cérebro naquele exato momento de aquisição das imagens [15, p. 15].

Nesse sentido, Ishii et al. [63] cita o estudo feito por Powers et al. (1992, [107]) sobre a acurácia do radiofármaco [^{15}O]- H_2O para o diagnóstico da doença de Alzheimer, reportando uma sensibilidade de 38% e especificidade de 88% na identificação de pacientes com possibilidade de ter a doença num grupo heterogêneo, de idosos normais e com demência. Soma-se a este relato o trabalho feito pelos próprios autores, identificando o declínio do metabolismo de oxigênio e fluxo de sangue regional no córtex lateral temporal e no córtex parietal. Assim, o radiofármaco au-

xiliou na detecção do comprometimento funcional da região temporal, sugerindo um significado clínico de alterações metabólicas no diagnóstico.

3.3.1 Radiofármaco [^{18}F]-FDG

Nos estudos realizados por Kety e Schmidt (1948, [65]), sobre o fluxo sanguíneo cerebral com o uso de óxido nítrico, propôs-se a determinação da taxa média de uso da glicose a partir da diferença arteriovenosa cerebral, aumentando o conhecimento do metabolismo cerebral em estados normais e patológicos. A partir desse trabalho, Reivich et al., (1979, [110]) desenvolveram uma técnica que proporciona a geração de imagens tridimensionais com o uso de um radiofármaco que satisfizesse algumas condições.

1. O marcador deve ser captado pelo cérebro a uma taxa proporcional à da glicose, e seus produtos metabólicos devem permanecer dentro do tecido em uma forma conhecida, como no caso da DG (deoxiglicose);
2. O marcador deve ser tido como um radionuclídeo emissor de raios gama, quimicamente estável in vivo e que pode ser detectado através do crânio usando tomografia por emissão;
3. A exposição à radiação resultante do uso deste marcador deve ser segura [110].⁵

Sendo um dos radiofármacos mais usados em PET, a [^{18}F]-FDG (fluoro-deoxi-glicose) é ministrada de forma intravenosa, não invasiva, com a finalidade de avaliar alterações cerebrais através do metabolismo da glicose. Requer-se então o conhecimento acerca de ambos, a glicose no sangue arterial e as concentrações

5

1. *The tracer must be taken up by the brain at a rate proportional to that of glucose, and its metabolic products must remain within the tissue in a known form, as is the case with DG.*
2. *The tracer must be labelled with a -emitting radionuclide which is chemically stable in vivo and which can be detected through the skull using emission tomography.*
3. *The radiation exposure resulting from the use of this tracer must be safe.*
(tradução do autor).

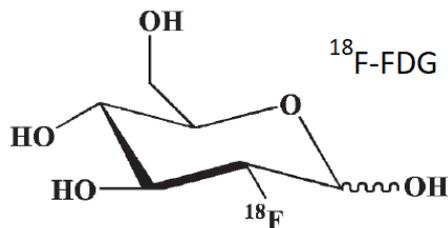


Figura 3.3: Representação estrutural do $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$.

Fonte: [131, p. 157], adaptado.

de $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ em função do tempo após injeção intravenosa do radiofármaco [110, p. 130]. Sua estrutura possibilita a fosforilação no interior da célula, estando então relacionada com a atividade neuronal. Entretanto não ocorre a sua metabolização, acumulando-se e sendo detectada pelo exame. (Varrone apud [5]). Tem-se assim uma evidência, pelo exame PET, da correlação entre o decréscimo do metabolismo da glicose e a perda da função cognitiva e a sua progressão, contribuindo para a detecção da Doença de Alzheimer.

3.3.2 Radiofármaco $[^{11}\text{C}]\text{-PiB}$

Outro radiofármaco estudado para auxiliar no diagnóstico da Doença de Alzheimer teve suas origens no trabalho feito por Crane e Lauritsen em 1934 [23], através do bombardeamento de deuteronos em B_2O_3 (trióxido de boro), conseguindo o isótopo ^{11}C . Mathis et al. [84, 85] sintetizaram, a partir deste, um composto com alta afinidade às proteínas β -amiloides. Devido as pesquisas terem sido feitas na Universidade de Pittsburgh (em parceria com a Universidade de Uppsala na Suécia e testados nesta), o radiofármaco passou a ser intitulado como *Pittsburgh Compound-B*, simplificado por $[^{11}\text{C}]\text{-PiB}$.

Por ter meia-vida curta (aproximadamente 20 minutos), a sua produção deve ser feita num local próximo ao local do exame. O biomarcador $[^{11}\text{C}]\text{-PiB}$ é

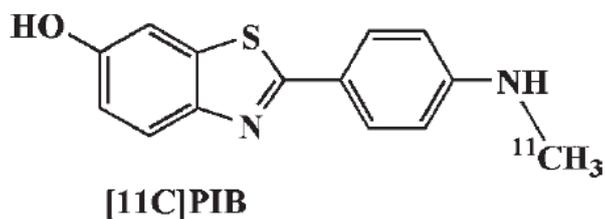


Figura 3.4: Representação estrutural do $[^{11}\text{C}]$ -PiB.

Fonte: [131, p. 173], adaptado.

enviado, pelo fluxo sanguíneo, ao cérebro e, por ter uma estrutura lipofílica, isto é, apresenta constituição solúvel com gorduras, consegue penetrar na BHE e associar-se à concentração de placas de proteínas β -amiloides [120, p. 4]. Isso o torna um marcador que identifica a presença da Doença de Alzheimer em seres vivos. Diversos trabalhos têm sido realizados acerca da sua captação no encéfalo, tendo sido observada a presença nas superfícies corticais [22, p. 5], permitindo diferenciar pacientes com a DA ou com comprometimento cognitivo leve (MCI – *mild cognitive impairment*) de sujeitos saudáveis [20, p. 12].

Apesar de as propriedades farmacocinéticas serem consideradas excelentes para o exame PET, a meia-vida do isótopo é um fator limitante para aplicações na maioria dos centros de pesquisa que não tenham ciclotrons em suas proximidades [120, p. 4]. Além disso, a sua retenção é elevada na doença, mas o grau de ligação é variável e não se correlaciona com a gravidade da demência [30].

Por muito tempo o diagnóstico da doença de Alzheimer foi confirmado pelos exames nos quais utilizou-se o radiofármaco $[^{18}\text{F}]$ -FDG, avaliando a sensibilidade e especificidade do exame através do hipometabolismo. Entretanto, podem aparecer anormalidades nos exames de pacientes com cognição normal [49]. Nos estudos realizados por Edison et al. [31], Ng et al. [92] e Cohen & Klunk [22, p. 4], concluiu-se que a análise visual das imagens geradas pelo exame PET através do

[¹¹C]-PiB pode fornecer diagnósticos melhores, sobre medidas como o hipometabolismo, do que as geradas pelo uso do [¹⁸F]-FDG. Soma-se a isso, no mesmo trabalho feito em 2007 por Edison et al. [31] que:

Nossos achados com [¹¹C]-PiB e [¹⁸F]-FDG PET, juntamente com observações neuropatológicas, são importantes, pois sugerem que a deposição de amiloides não está necessariamente associada à disfunção neuronal, conforme refletido pelo metabolismo reduzido da glicose nessas áreas, ou o desempenho prejudicado em testes de *recall*. Esse ponto de vista é reforçado pela detecção do aumento da carga amiloide em regiões frontais, sem reduções associadas ao metabolismo da glicose [31, p. 595].⁶

Entretanto, autores como Forsberg et al. (2008) [36] relatam que a realização do exame tem seus problemas e limitações para um bom diagnóstico, além de não haver correlação entre os dois radiofármacos nos resultados observados em pacientes com a doença, mas que ambos auxiliam na determinação desta em grupos de comprometimento cognitivo leve (MCI). Para Lowe et al. (2009) [79], ambos ligantes mostraram acurácias similares na separação entre comprometimento cognitivo e confirmação clínica, com o [¹¹C]-PiB gerando melhores resultados para o primeiro grupo.

Esses estudos permitem inferir que os radiofármacos auxiliam no fornecimento de informações complementares, com o PiB na quantificação da patologia molecular e o FDG na demonstração da disfunção neuronal, refletindo nos guias para diagnóstico de pessoas com comprometimento cognitivo e com a doença [22, p. 5]. Já Carneiro (2019) [15] faz interessantes considerações sobre o uso dos dois radiofármacos em diferentes grupos, observando a constatação e concentração desses

⁶ *Our [¹¹C]-PiB and [¹⁸F]-FDG PET findings coupled with neuropathologic observations are important as they suggest that amyloid deposition is not necessarily associated with neuronal dysfunction, as reflected by the reduced glucose metabolism in these areas, or impaired performance on tests of recall. This viewpoint is reinforced by the finding of increased amyloid load in frontal regions without associated reductions in glucose metabolism.* (tradução do autor).

em diferentes regiões cerebrais e, tendo também, a confirmação de uma complementaridade entre as imagens geradas.

3.4 Função de entrada arterial derivada por imagem

Como relatado anteriormente, a fim de confirmar uma patologia, utiliza-se o exame PET para mensurar a concentração de um biomarcador através da presença de determinado radiofármaco. Porém, o exame utiliza valores quantitativos de parâmetros que determinam um processo farmacocinético. A modelagem utilizada para a cinética dos ligantes contribui para o levantamento de informações da sua distribuição espacial e eliminação no corpo.

A mensurabilidade da atividade temporal tem influência de vários fatores, como locais específicos de ocorrência ou o fluxo sanguíneo. Tal processo requer uma tradução das medidas de radioatividade em valores quantitativos destes parâmetros biológicos. Entretanto, estes necessitam de acurácia das concentrações de radioatividade presente no sangue arterial e em uma região de interesse (ROI – *region of interest*) ou volume de interesse (VOI – *volume of interest*) para extração de informações quantitativas da cinética do traçador [131, p. 205].

Nos exames realizados por PET, o radiofármaco é introduzido, ao longo do tempo, de forma intravenosa, entrando na circulação sanguínea e se ligando a um receptor específico. Ao fazer correções para atenuação, decaimento radioativo entre outros, os dados obtidos representam a concentração do marcador num determinado tempo, sendo localizado em diferentes regiões de interesse [27, 45, 138]. A cinética desse processo pode ser descrita utilizando-se diversos métodos, dentre eles, o mais utilizado é o modelo de transporte por compartimentos [91].

Um dos primeiros trabalhos associados ao tema é de Harvey & Brothers (1962) [48], para medição da concentração de substâncias no plasma sanguíneo, em

artérias e veias renais de cachorros. Conforme explana Morris et al. [88, p. 500], modelos de compartimentos são usados para descrever sistemas que variam no tempo, não no espaço. Esses compartimentos, denominados por *voxels*, recebem uma concentração uniforme de um radiofármaco e contribuem para o sinal radioativo detectado pela máquina. Por sua vez, a descrição é feita por uma única equação diferencial ordinária. Esses modelos são obtidos pela dinâmica de dois, três ou mais compartimentos. Por ser um processo que, na prática, utiliza medidas observadas na realização do exame, para reconstrução de imagem, recorre-se então aos conhecimentos de problemas inversos.

Um problema matemático é do tipo inverso quando é procurada uma solução aproximada para um operador, que representa a modelagem do problema em si. Na maioria dos casos, tais equações contêm parâmetros específicos a serem encontrados [6]. Assim, a partir de dados obtidos, procura-se ajustar a curva de atividade temporal com a finalidade de encontrar uma função de entrada de sangue arterial, no órgão ou local que se deseja detectar, bem como uma condição inicial através do ajuste dos parâmetros.

3.4.1 Modelo para dois compartimentos

A modelagem segue o princípio de que a taxa de variação da concentração do radiofármaco no compartimento é igual a taxa de entrada do radiofármaco subtraída a taxa de saída. Conhecido também como modelo de Kety-Schmidt (1947), que utilizaram o princípio de Fick para determinação da quantidade do fluxo cerebral em homens, no caso de um compartimento, como a dose de radiofármaco não satura os compartimentos durante o processo, a transferência é linear.⁷

⁷O princípio de Fick foi desenvolvido pelo médico alemão Adolf Eugen Fick (1829-1901), que teorizou o cálculo de entrada do fluxo sanguíneo em um órgão utilizando uma substância, desde que seja conhecida a variação da quantidade da substância por unidade de tempo, as suas concentrações no sangue arterial e no sangue venoso. [35, p. 628].

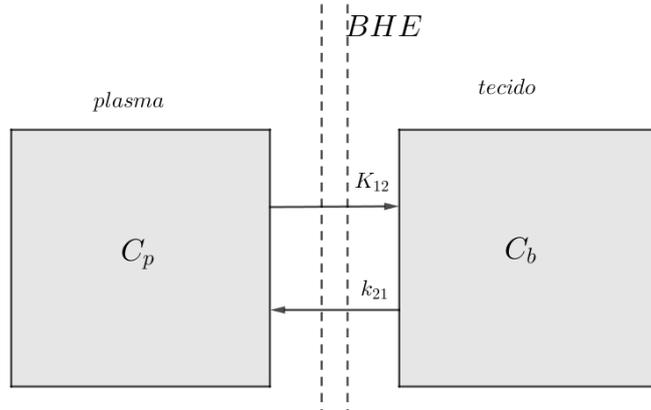


Figura 3.5: Diagrama do modelo para dois compartimentos.

Fonte: do autor.

No primeiro compartimento assume-se o sangue arterial ou o sistema vascular. A concentração do radiofármaco segue então para um compartimento da região de interesse com uma taxa de transferência K_{12} (do sangue para o tecido) e uma taxa k_{21} (do tecido para o sangue). Tem-se assim que a concentração do radiofármaco segue a equação diferencial ordinária:

$$\frac{dC_b}{dt}(t) = K_{12}C_p(t) - k_{21}C_b(t) \quad (3.1)$$

A constante K_{12} é grafada em maiúsculo por ter unidade de medida mL/min , enquanto k_{21} tem unidade min^{-1} [122]. Esta tem solução no intervalo $(0, t)$, pois $C_p(t) = 0$ para $t \leq 0$. Para encontrá-la, utiliza-se os conhecimentos da transformada de Laplace.

Definição 3.1. Dada uma função $f(t)$ definida para todo $t \geq 0$, a transformada de Laplace de f é definida por:

$$\mathcal{L}\{f(t)\}(s) = \lim_{b \rightarrow \infty} \int_0^b e^{-st} f(t) dt$$

Observação 3.1. Neste trabalho a notação para a transformada de Laplace será $\overline{F}(s) = \mathcal{L}\{f(t)\}(s)$. Lembrando também que $\mathcal{L}\left\{\frac{dC_b}{dt}(t)\right\} = s\overline{C_b}(s) - C_{b_0}$.

Como $C_{b_0} = 0$, tem-se:

$$\begin{aligned}\mathcal{L}\left\{\frac{dC_b}{dt}(t)\right\} &= \mathcal{L}\{K_{12}C_p(t)\} - \mathcal{L}\{k_{21}C_b(t)\} \\ s\overline{C_b}(s) - C_{b_0} &= K_{12}\overline{C_p}(s) - k_{21}\overline{C_b}(s) \\ \overline{C_b}(s)(s + k_{21}) &= K_{12}\overline{C_p}(s)\end{aligned}\tag{3.2}$$

obtendo a solução da forma:

$$\begin{aligned}C_b(t) &= K_{12} \int_0^t e^{-k_{21}(t-s)} C_p(s) ds \\ &= K_{12} e^{-k_{21}t} \otimes C_p(t)\end{aligned}\tag{3.3}$$

Observação 3.2. O símbolo \otimes denota a operação de convolução, isto é, dadas $f(t)$ e $g(t)$ funções, $f(t) \otimes g(t) = \int_0^t f(\tau)g(t - \tau) d\tau$.

Tem-se então que a componente k_{21} inclui o componente de decaimento radioativo do radiofármaco utilizado. Deste modo, os parâmetros podem ser estimados pela medição de $C_p(t)$ e $C_b(t)$ em diferentes momentos. Outro modo de encontrar uma solução é pela integração em ambos os lados da segunda equação no intervalo $(0, t)$.

$$\begin{aligned}\frac{dC_b}{dt}(t) &= K_{12}C_p(t) - k_{21}C_b(t) \\ C_b(t) - C_b(0) &= K_{12} \int_0^t C_p(s) ds - k_{21} \int_0^t C_b(s) ds\end{aligned}$$

Novamente, como $C_b(0) = 0$, obtemos a relação cujos parâmetros podem ser estimados via regressão linear:

$$\frac{C_b(t)}{\int_0^t C_p(s) ds} = K_{12} - k_{21} \frac{\int_0^t C_b(s) ds}{\int_0^t C_p(s) ds}\tag{3.4}$$

Renkin [111] ao trabalhar com a remoção de doses de potássio no sangue, e Crone [24], estudando a concentração e a perda de fármacos, bem como a permeabilidade de capilaridades em órgãos, desenvolveram um modelo (Renkin-Crone) que considera uma capilaridade como um tubo cilíndrico rígido. Este utiliza a fração de extração do biomarcador no sangue, dada pela relação:

$$E = \frac{C_p(t) - C_b(t)}{C_p(t)} \quad (3.5)$$

A extração, multiplicada pelo valor de perfusão (ou fluxo sanguíneo), denominado por F , resulta na constante K_{12} . Nos mesmos estudos, é mostrado que a própria extração é dependente da perfusão.

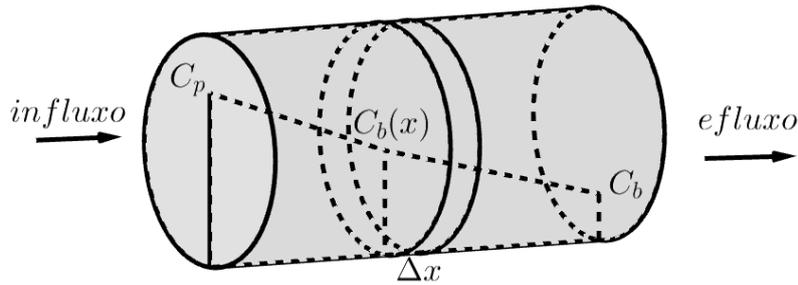


Figura 3.6: Diagrama do modelo de uma capilaridade.

Fonte: do autor.

Tomando a figura como referência, Δx representa uma seção transversal do vaso sanguíneo. O radiofármaco entra junto com o fluxo sanguíneo. A partir do momento que entra na fatia, ele pode sair de dois modos, um via fluxo, que é igual à $FC_b(x + \Delta x)$. O outro, via difusão, descrita pela Lei de Fick.⁸:

$$PS\Delta x(C_b(x) - C_b(t)) \quad (3.6)$$

⁸A Lei de Fick diz respeito ao fluxo difusional, expressando a quantidade de matéria que passa por uma seção transversal de área unitária, perpendicular ao movimento.

com P sendo o coeficiente de permeabilidade na barreira de difusão, S a superfície e $C_b(t)$ a concentração da solução na saída. O radiofármaco é a substância a ser dissolvida, então $C_b(t)$ é zero e a perda de difusão é $PS\Delta x C_b(x)$. Assim,

$$\text{influxo} = \text{perda de difusão} + \text{efluxo}$$

$$FC_p(x) = PS\Delta x C_b(x) + FC_b(x + \Delta x)$$

$$\lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{FC_p(x)}{\Delta x} = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{PS\Delta x C_b(x)}{\Delta x} + \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{FC_b(x + \Delta x)}{\Delta x}$$

$$0 = PSC_b(x) + F \frac{dC_b(x)}{dx}$$

$$-F \int_p^b \frac{dC_b(x)}{dx} dx = PS \int_p^b C_b(x) dx$$

$$C_b(x) = C_p(x) e^{-\frac{PS}{F}} \quad (3.7)$$

Consegue-se portanto,

$$E = 1 - e^{-\frac{PS}{F}} \quad (3.8)$$

E a constante

$$K_{12} = (1 - e^{-\frac{PS}{F}}) \cdot F$$

$$K_{12} = E \cdot F \quad (3.9)$$

pode ser definida como depuração plasmática (*clearance*).

Outro parâmetro a ser levado em conta é o volume de distribuição. Se, no experimento, a concentração do radiofármaco no sangue é mantida num nível constante, no tecido este se acumulará e a passagem entre compartimentos será nula. Nesse instante as concentrações no sangue e no tecido são constantes e a razão de concentração é dita volume de distribuição [88].

$$V_b = \frac{C_b}{C_p} \quad (3.10)$$

No equilíbrio, o modelo é reduzido à equação:

$$0 = K_{12}C_p(x) - k_{21}C_b(x)$$

$$\frac{C_b(x)}{C_p(x)} = \frac{K_{12}}{k_{21}} \quad (3.11)$$

Portanto,

$$V_b = \frac{K_{12}}{k_{21}}. \quad (3.12)$$

3.4.2 Modelo para três compartimentos

Seguindo o processo realizado na seção anterior, para mais compartimentos a representação matemática é dada por um sistema de equações diferenciais, no qual cada equação representa a soma de todas as taxas de transferência de e para um compartimento específico:

$$\frac{d}{dt}C_i(t) = \sum_{j=1, j \neq i}^N [k_{ij}C_j(t) - k_{ji}C_i(t)] \quad (3.13)$$

onde $C_i(t)$ é a concentração do radiofármaco no compartimento i , N é o número de seções do modelo e k_{ji} é a taxa de transferência do compartimento j para o compartimento i [50].

O modelo mais utilizado para estudos envolvendo metabolismo e neurotransmissão, em exames PET, é o de três compartimentos, o qual é objeto de estudo deste trabalho. Para tanto, existem quatro constantes de taxa de transferência: K_1 , k_2 , k_3 e k_4 (A partir deste momento, com a finalidade de limpeza na notação, utilizar-se-á somente um índice para cada constante).

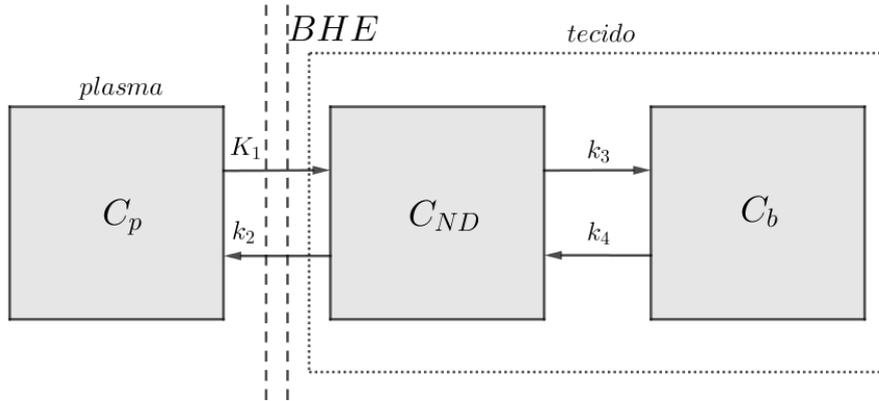


Figura 3.7: Diagrama do modelo com três compartimentos.

Fonte: do autor.

A equação que modela a introdução do radiofármaco no sangue e sua atividade, dada pela concentração do mesmo ($C_T(t)$), é igual à soma das concentrações no compartimento livre ($C_{ND}(t)$) e no compartimento específico ($C_b(t)$).⁹

$$C_T(t) = C_{ND}(t) + C_b(t) \quad (3.14)$$

Derivando (3.14) em relação à t , obtém-se um sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \frac{dC_{ND}}{dt}(t) = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_{ND}(t) + k_4 C_b(t) \\ \frac{dC_b}{dt}(t) = k_3 C_{ND}(t) - k_4 C_b(t) \end{cases} \quad (3.15)$$

Partindo deste modelo, ocorrem duas situações: uma, quando o processo é reversível e a outra, quando é irreversível, isto é, o radiofármaco é metabolizado ou “aprisionado” pelo organismo.

⁹ND - *non-displaceable*, b - *bound* (para ligante).

CASO 1: Modelo reversível

O modelo matemático reversível representa a dinâmica do radiofármaco [^{11}C]-PiB no organismo. Baseado nos trabalhos de Su et al. (2015) [128], Hauser et al. (2017) [52] e (2020) [53], tem-se o sistema:

$$\begin{cases} \frac{dC_{ND}}{dt}(t) = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3)C_{ND}(t) + k_4 C_b(t) \\ \frac{dC_b}{dt}(t) = k_3 C_{ND}(t) - k_4 C_b(t) \\ C_{ND}(0) = 0, C_b(0) = 0 \end{cases} \quad (3.16)$$

Da mesma forma em que, para dois compartimentos, utilizou-se a transformada de Laplace, aqui a solução também será encontrada por este método. Na 1ª equação:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\left\{\frac{dC_{ND}}{dt}(t)\right\} &= \mathcal{L}\{K_1 C_p(t)\} - \mathcal{L}\{(k_2 + k_3)C_{ND}(t)\} + \mathcal{L}\{k_4 C_b(t)\} \\ s\overline{C_{ND}}(s) - C_{ND}(0) &= K_1 \overline{C_p}(s) - (k_2 + k_3)\overline{C_{ND}}(s) + k_4 \overline{C_b}(s) \\ (s + k_2 + k_3)\overline{C_{ND}}(s) - k_4 \overline{C_b}(s) &= K_1 \overline{C_p}(s) \end{aligned} \quad (3.17)$$

Na 2ª equação:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\left\{\frac{dC_b}{dt}(t)\right\} &= \mathcal{L}\{k_3 C_{ND}(t)\} - \mathcal{L}\{k_4 C_b(t)\} \\ s\overline{C_b}(s) - C_b(0) &= k_3 \overline{C_{ND}}(s) - k_4 \overline{C_b}(s) \\ k_3 \overline{C_{ND}}(s) + (s + k_4)\overline{C_b}(s) &= 0 \end{aligned} \quad (3.18)$$

Consegue-se então, a partir de (3.17) e (3.18) um novo sistema de equações, que pode ser resolvido via álgebra matricial.

$$\begin{cases} (s + k_2 + k_3)\overline{C_{ND}}(s) - k_4 \overline{C_b}(s) = K_1 \overline{C_p}(s) \\ k_3 \overline{C_{ND}}(s) + (s + k_4)\overline{C_b}(s) = 0 \end{cases} \quad (3.19)$$

$$\begin{bmatrix} s + k_2 + k_3 & -k_4 \\ -k_3 & s + k_4 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \overline{C_{ND}}(s) \\ \overline{C_b}(s) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K_1 \overline{C_p}(s) \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} \overline{C_{ND}}(s) \\ \overline{C_b}(s) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{s+k_4}{s^2+(k_2+k_3+k_4)s+k_2k_4} & \frac{k_4}{s^2+(k_2+k_3+k_4)s+k_2k_4} \\ \frac{k_3}{s^2+(k_2+k_3+k_4)s+k_2k_4} & \frac{s+k_2+k_3}{s^2+(k_2+k_3+k_4)s+k_2k_4} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} K_1 \overline{C_p}(s) \\ 0 \end{bmatrix}$$

Logo,

$$\begin{cases} \overline{C_{ND}}(s) = \frac{(s+k_4)K_1\overline{C_p}(s)}{s^2+(k_2+k_3+k_4)s+k_2k_4} \\ \overline{C_b}(s) = \frac{(k_3)K_1\overline{C_p}(s)}{s^2+(k_2+k_3+k_4)s+k_2k_4} \end{cases} \quad (3.20)$$

Aplicando a transformada inversa de Laplace e a operação de convolução (\otimes) para o sistema acima, obtém-se

$$\begin{cases} C_{ND}(t) = \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{(s+k_4)}{s^2+(k_2+k_3+k_4)s+k_2k_4} \right\} \otimes K_1 C_p(t) \\ C_b(t) = \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{k_3}{s^2+(k_2+k_3+k_4)s+k_2k_4} \right\} \otimes K_1 C_p(t) \end{cases} \quad (3.21)$$

As transformadas inversas restantes podem ser resolvidas via método de frações parciais, pois o denominador de ambas, de ordem quadrática, são dependentes das constantes k_2 , k_3 e k_4 . Suponha s_1 e s_2 raízes de tal equação. Então,

$$\begin{cases} \frac{(s+k_4)}{s^2+(k_2+k_3+k_4)s+k_2k_4} = \frac{A}{s-s_1} + \frac{B}{s-s_2} \\ \frac{k_3}{s^2+(k_2+k_3+k_4)s+k_2k_4} = \frac{C}{s-s_1} + \frac{D}{s-s_2} \end{cases} \quad (3.22)$$

A transformada inversa de Laplace é uma combinação linear de funções exponenciais, logo,

$$\begin{cases} C_{ND}(t) = K_1 \{ A e^{s_1 t} + B e^{s_2 t} \} \otimes C_p(t) \\ C_b(t) = K_1 \{ C e^{s_1 t} + D e^{s_2 t} \} \otimes C_p(t) \end{cases} \quad (3.23)$$

E, portanto, a solução do sistema de equações diferenciais para o modelo de dois compartimentos reversível é dado por:

$$\begin{cases} C_{ND}(t) = K_1 \left\{ A e^{s_1 t} \int_0^t e^{-s_1 u} C_p(u) du + B e^{s_2 t} \int_0^t e^{-s_2 u} C_p(u) du \right\} \\ C_b(t) = K_1 \left\{ C e^{s_1 t} \int_0^t e^{-s_1 u} C_p(u) du + D e^{s_2 t} \int_0^t e^{-s_2 u} C_p(u) du \right\} \end{cases} \quad (3.24)$$

Observação 3.3. *No modelo de um compartimento, encontrou-se a relação (3.12) para o volume de distribuição. Já no modelo reversível, pode-se rearranjar (3.16) de modo a obter:*

$$\begin{aligned} C_T(t) &= C_{ND}(t) + C_b(t) \\ &= (\phi_1 e^{-\theta_1 t} + \phi_2 e^{-\theta_2 t}) \otimes C_p(t) \end{aligned} \quad (3.25)$$

onde:

$$\begin{aligned} \phi_1 &= \frac{K_1(\theta_1 - k_2 - k_4)}{\Delta} \\ \phi_2 &= \frac{K_1(\theta_2 - k_3 - k_4)}{\Delta} \\ \theta_1 &= \frac{k_2 + k_3 + k_4 + \Delta}{2} \\ \theta_2 &= \frac{k_2 + k_3 + k_4 - \Delta}{2} \\ \Delta &= \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4} \end{aligned} \quad (3.26)$$

com Δ o discriminante do denominador presente em (3.20). Logo, o volume de distribuição para um modelo de três compartimentos [45, 91] é:

$$V_T = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right). \quad (3.27)$$

CASO 2: Modelo irreversível

O modelo matemático, por compartimentos, irreversível é utilizado para representar a dinâmica do radiofármaco [^{18}F]-FDG. No sistema de equações a irreversibilidade é gerada por $k_4 = 0$. A resolução é baseada a partir das contribuições de Sokoloff [125], Phelps et al. [101], Patlak, Blasberg & Fenstermacher [98], Cunningham & Jones [27], Phillips et al. [102], Gunn, Gunn & Cunningham [45] e mais recentemente, nas produções de Hauser et al. [50, 53]. Dado o sistema de equações diferenciais

$$\begin{cases} \frac{dC_{ND}}{dt}(t) = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_{ND}(t) \\ \frac{dC_b}{dt}(t) = k_3 C_{ND}(t) \\ C_{ND}(0) = 0, C_b(0) = 0 \end{cases} \quad (3.28)$$

Aplicamos a transformada de Laplace e obtemos: Na 1ª equação,

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\left\{\frac{dC_{ND}}{dt}(t)\right\} &= \mathcal{L}\{K_1 C_p(t)\} - \mathcal{L}\{(k_2 + k_3)C_{ND}(t)\} \\ s\overline{C_{ND}}(s) - C_{ND}(0) &= K_1 \overline{C_p}(s) - (k_2 + k_3)\overline{C_{ND}}(s) \\ (s + k_2 + k_3)\overline{C_{ND}}(s) &= K_1 \overline{C_p}(s) \end{aligned} \quad (3.29)$$

Na 2ª equação:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\left\{\frac{dC_b}{dt}(t)\right\} &= \mathcal{L}\{k_3 C_{ND}(t)\} \\ s\overline{C_b}(s) - C_b(0) &= k_3 \overline{C_{ND}}(s) \\ -k_3 \overline{C_{ND}}(s) + s\overline{C_b}(s) &= 0 \end{aligned} \quad (3.30)$$

Assim, a partir de (3.29) e (3.30), é formado um novo sistema de equações, que também pode ser resolvido via álgebra matricial.

$$\begin{cases} (s + k_2 + k_3)\overline{C_{ND}}(s) = K_1 \overline{C_p}(s) \\ k_3 \overline{C_{ND}}(s) + s\overline{C_b}(s) = 0 \end{cases} \quad (3.31)$$

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} s + k_2 + k_3 & 0 \\ -k_3 & s \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \overline{C_{ND}}(s) \\ \overline{C_b}(s) \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} K_1 \overline{C_p}(s) \\ 0 \end{bmatrix} \\ \begin{bmatrix} \overline{C_{ND}}(s) \\ \overline{C_b}(s) \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} \frac{s}{s(s+k_2+k_3)} & 0 \\ \frac{k_3}{s(s+k_2+k_3)} & \frac{s}{s(s+k_2+k_3)} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} K_1 \overline{C_p}(s) \\ 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

Logo,

$$\begin{cases} \overline{C_{ND}}(s) = \frac{K_1 \overline{C_p}(s)}{s+k_2+k_3} \\ \overline{C_b}(s) = \frac{k_3 K_1 \overline{C_p}(s)}{s+k_2+k_3} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \overline{C_{ND}}(s) = \frac{K_1 \overline{C_p}(s)}{s+k_2+k_3} \\ \overline{C_b}(s) = \frac{k_3 \overline{C_{ND}}(s)}{s} \end{cases} \quad (3.32)$$

Aplicando a transformada inversa de Laplace,

$$\begin{cases} C_{ND}(t) = \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{K_1 \overline{C_p}(s)}{s+k_2+k_3} \right\} \\ C_b(t) = \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{k_3 \overline{C_{ND}}(s)}{s} \right\} \end{cases}$$

$$\begin{cases} C_{ND}(t) = K_1 \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{s+k_2+k_3} \right\} \otimes \mathcal{L}^{-1} \{ \overline{C_p}(s) \} \\ C_b(t) = k_3 \otimes \mathcal{L}^{-1} \{ \overline{C_{ND}}(s) \} \end{cases}$$

$$\begin{cases} C_{ND}(t) = K_1 e^{-(k_2+k_3)t} \otimes C_p(t) \\ C_b(t) = k_3 \otimes C_{ND}(t) \end{cases} \quad (3.33)$$

Com $k_2 + k_3 > 0$, a solução analítica para o modelo irreversível é dada por:

$$\begin{cases} C_{ND}(t) = K_1 \int_0^t e^{-(k_2+k_3)(t-u)} C_p(u) du \\ C_b(t) = k_3 \int_0^t C_p(u) du \end{cases} \quad (3.34)$$

Observação 3.4. *Assim como no caso reversível, Nelissen, Warwick & Dupont [91] consideram uma equação para o caso irreversível:*

$$\begin{aligned} C_T(t) &= C_{ND}(t) + C_b(t) \\ &= \left\{ \frac{K_1 k_2}{k_2 + k_3} e^{-(k_2+k_3)t} + \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \right\} \otimes C_p(t). \end{aligned} \quad (3.35)$$

A solução do problema, tanto o reversível quanto o irreversível, é dependente de uma função de entrada arterial. Para a maioria dos radiofármacos, a medição da concentração total no sangue não é suficiente e se faz necessária uma determinação adicional da fração de metabólitos marcados (em função do tempo) [72, p. 153]. Por isso, desenvolveu-se um modelo, que utiliza uma curva de atividade temporal (TAC – *time-activity curve*) de uma região de referência (i. e., que não contém receptores) como uma função de entrada indireta. [30, p. 47].

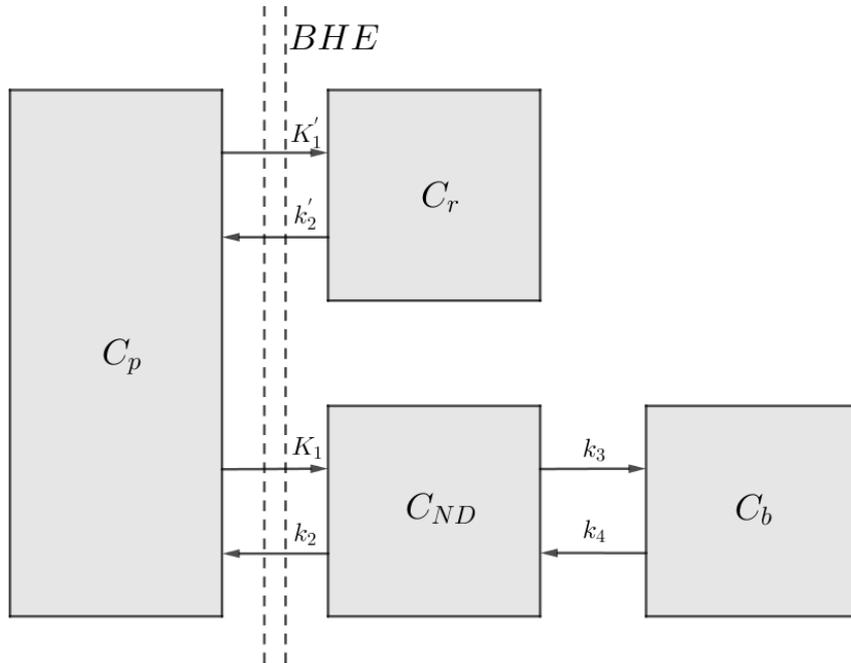


Figura 3.8: Esquema do modelo de referência, onde C_r representa a concentração no compartimento de referência.

Fonte: do autor.

A equação diferencial que rege essa dinâmica é dada, com condição inicial $C_r(0) = 0$, por:

$$\frac{dC_r}{dt}(t) = K_1' C_p(t) - k_2' C_r(t) \quad (3.36)$$

onde $K_1' > 0$ e $k_2' > 0$ são as constantes representando as taxas de influxo e efluxo no compartimento de referência. Rearranjando a equação, conseguimos a função de entrada arterial:

$$C_p(t) = \frac{1}{K_1'} \frac{dC_r}{dt}(t) + \frac{k_2'}{K_1'} C_r(t) \quad (3.37)$$

Um dos problemas que surge com alguns radiofármacos é que os metabólitos radioativos, muitas vezes, são formados fora do encéfalo. A resolução desse

caso se dá pela medição da dose injetada em determinados momentos e corrigindo a função de entrada [91]. Entre os modelos adotados, os mesmos autores propõem uma função biexponencial, chamada de dose efetiva injetada:

$$C_p = C_p^i e^{\frac{\ln(2)}{t_{1/2}}(t_0-t_i)} - C_p^r e^{\frac{\ln(2)}{t_{1/2}}(t_e-t_0)} \quad (3.38)$$

onde C_p é a dose efetiva injetada no tempo t_0 , C_p^i é a dose medida antes da injeção, no tempo t_i e C_p^r é a dose restante, medida depois da injeção no tempo t_e , com $t_{1/2}$ o tempo de meia-vida do radiofármaco.

3.5 Aplicações

Na seção anterior foi feita a construção dos modelos compartimentais que dizem respeito à dinâmica das concentrações dos radiofármacos. Chegou-se à uma função que representa a entrada de sangue arterial, tanto no caso de dois compartimentos, quanto no de três compartimentos. Além disso, foi proposto um modelo de referência onde é utilizada uma função de entrada indireta, bem como uma função de dose efetiva a ser injetada. Da forma como foram construídos esses modelos, algumas observações devem ser consideradas.

O transporte dos radiofármacos no sangue arterial é rápido nos primeiros minutos após a injeção, e, então, decresce lentamente. Este fato não pode ser menosprezado e deve ser incorporado ao modelo [91, p. 59]. Uma das alternativas para a determinação da função de entrada arterial é a função de entrada arterial gerada por imagem (em inglês: IDAIF – *image-derived arterial input function*), gerada por imagens dinâmicas e sendo determinadas por uma curva de tempo-atividade numa região de interesse.

No trabalho de Zanotti-Fregonara et al. [140], diferentes métodos foram testados e comparados, mostrando que um melhores resultados aparece no trabalho

realizado por Chen (1998) [18]. Este, usa as análises propostas por Patlak et al. (1983) [98] e Patlak & Blasberg (1985) [97] para geração de imagens parametrizadas. Em um trabalho mais recente, Su et al. (2015) [128] implementa uma técnica de estimação da função de entrada pela quantificação do radiofármaco na região de referência, similar à pesquisa de Lopresti et al. (2005) [78].

Outro empecilho encontra-se no fato de que, como todo o processo é em nível molecular, ele se torna de difícil distinção, pelos aparelhos de exame, entre a radiação advinda de um compartimento ou de um tecido. Assim, o resultado é a soma das concentrações, ao longo do tempo, de cada compartimento, encontradas pelas soluções do sistema de equações diferenciais, para ser comparada com os dados medidos [122]. Como cada sistema diz respeito à dinâmica das concentrações do radiofármaco no modelo se faz necessário o ajuste dos parâmetros relacionados a cada medição.

Qualitativamente, o objetivo desta técnica é encontrar valores para as constantes de taxas do modelo que, quando inseridas nas equações, produzem o “melhor” ajuste para as medições do tecido. Quantitativamente, o objetivo é minimizar uma função de otimização, especificamente, a soma das diferenças quadradas entre a concentração medida no tecido e a concentração prevista pelo modelo. [16, p. 139] .¹⁰

As curvas de tempo de atividade são obtidas através da injeção única, do radiofármaco, no início do exame. As concentrações, num primeiro momento, apresentam valores significativos, devido ao espalhamento do conteúdo injetado ao longo do corpo, decaindo então, até a sua desintegração, no caso irreversível, ou difusão, na região de interesse. Nesse sentido, inicialmente é considerado um modelo de função de decaimento exponencial para a concentração no compartimento de referência. Assim, é possível retornar à função $C_p(t)$ matematicamente. Como o

¹⁰*Qualitatively, the goal of this technique is to find values for the model rate constants that, when inserted into the model equations, produce the “best” fit to the tissue measurements. Quantitatively, the goal is to minimize an optimization function, specifically the sum of the squared differences between the measured tissue concentration data and the model prediction.* (tradução do autor).

objetivo é o ajuste dos parâmetros envolvidos na equação (K'_1 e k'_2), um problema de regressão não-linear é gerado, sendo um dos mais utilizados o de mínimos quadrados.

Surge então outro questionamento: qual é o método numérico que melhor se adequa ao problema do ajuste dos parâmetros envolvidos? Dentre os existentes, um dos que respondem positivamente ao proposto pelo trabalho de estimação dos parâmetros, e que vem sendo utilizado por Hauser [50, 51, 54, 53, 52], é o método de Levenberg-Marquardt. Estudado por Levenberg (1944) [74], aprimorado por Marquardt (1963) [83] e Goldfeld, Quandt & Trotter (1966) [44], o algoritmo, conhecido também como método de mínimos quadrados amortecidos (*damped least-squares*), é baseado na junção de outros dois algoritmos mais básicos: o método de Gauss-Newton, uma modificação do método de Newton para encontrar o mínimo de uma função, e o método do Gradiente, que é mais estável, e, conforme a resposta de cada iteração, ele pode passar de um método para o outro.

Baseado nos trabalhos realizados por Carson (2005) [16], Silva (2010) [121] e Gavin (2020) [39], dadas as medições da atividade nos compartimentos, pode-se estimar os parâmetros presentes no sistema de equações diferenciais associado. Como essas medições contém algum ruído, que influenciarão no resultado, o uso de mínimos quadrados auxilia na minimização de erros da resposta a ser esperada.

A estimação de parâmetros produzidas pela minimização da soma das diferenças quadradas têm uma variabilidade mínima se o ruído em cada medição de varredura for estatisticamente independente, aditiva, gaussiana e de igual magnitude. Ruído estatístico aditivo e independente, por vezes, é um bom argumento para ser utilizado em dados de imagem PET [16, p. 139].¹²

Tal ruído, gerado pela medição da máquina, pode ser corrigido por um método de diferenças finitas. Assim, dado um vetor parâmetro inicial (de constantes),

¹²Parameter estimates produced by minimizing the sum of squared differences have minimum variability if the noise in each scan measurement is statistically independent, additive, Gaussian, and of equal magnitude. Additive and independent statistical noise is usually a good assumption for PET image data. (tradução do autor).

perturba-se, a cada iteração, os novos valores obtidos, e estes, são comparados em uma função a ser minimizada. Assim, obtém-se uma equação para $C_r(t)$ e uma equação para a dose injetada ($C_p(t)$).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho procurou-se entender como a Matemática está inserida em diversos problemas, que são objetos de estudo de cientistas mundo afora. Mais especificamente, aqueles que estão relacionados aos processos que auxiliam no diagnóstico de doenças que afligem a sociedade do século XXI, dentre elas, a Doença de Alzheimer. Tendo diversas hipóteses para sua evolução, aqui foi dado enfoque a sua confirmação pela presença de biomarcadores característicos: a proteína tau (τ) e a proteína β -amiloide.

Para tanto, foi de extrema importância conhecer, ainda que brevemente, o processo de envelhecimento e as possíveis causas da neurodegeneração celular. Como foi explicado anteriormente, o embasamento do trabalho teve suporte na Teoria dos Radicais Livres, que auxilia a compreender as modificações bioquímicas que levam ao estado de demência. Não se conhecendo uma cura, até o momento, entendeu-se que os atuais estudos são realizados por meio de medidas preventivas. A partir destas, é permitida uma detecção prévia e um tratamento é indicado para diminuir a progressão da doença.

Das medidas preventivas, os exames imagiológicos, que são possibilitados pelos avanços da Medicina Nuclear, bem como a popularização e disponibilização dos aparatos, permitem que o diagnóstico se torne mais acessível. Nesse sentido, ocorreram estudos sobre como o desenvolvimento de aparelhagem que seja segura para obtenção de imagens com alta resolução. O tratamento de doenças, em sua maioria, é feita por substâncias químicas, então, observou-se que a fabricação e a utilização de radiofármacos permite a observação acerca do metabolismo e da fisiologia de órgãos específicos do corpo humano.

Deu-se preferência assim aos resultados advindos dos exames feitos por PET - *positron emission tomography*, cuja aparelhagem faz identificação da emis-

são de um pósitron na desintegração do radiofármaco, em uma região de interesse para a pesquisa. Foi tomada a decisão de que estudar a modelagem cinética de tais substâncias, características da doença, é importante para a compreensão do seu funcionamento e auxílio para pesquisadores da área. Foram elencados então, dois dos radiofármacos que estão em uso: o $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ e o $[^{11}\text{C}]\text{-PiB}$, observando sobre quais circunstâncias tais foram desenvolvidos e qual a sua finalidade para o exame: o primeiro, para estudar a mudança de concentração de sangue nos compartimentos, o segundo, para se acoplar a um biomarcador característico da doença.

Essa bagagem teórica foi importante para entender por qual motivo estava sendo aplicado o modelo de compartimentos. Além disso, ficou compreendido como o desenvolvimento das pesquisas na área tem se sustentado teoricamente e quais avanços podem ser obtidos a cada nova publicação. Procedeu-se então um trabalho de construção do modelo de dois e três compartimentos, e partindo da formulação matemática, tais equações foram resolvidas analiticamente, com auxílio da transformada de Laplace. Também, em relação ao segundo modelo, foram estudados os casos reversível e irreversível, isto é, quando representa a dinâmica do radiofármaco $[^{11}\text{C}]\text{-PiB}$, que pode ser eliminado pelo organismo, e quando representa a dinâmica do radiofármaco $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$, que é metabolizado.

No que tange à modelagem matemática envolvida, além das equações diferenciais e suas resoluções, foi de grande valia aprender que as pesquisas que vem sendo desenvolvidas se dão por problemas inversos. Por ser um assunto novo para o pesquisador, se tornou um objeto desafiador para o trabalho. Olhar um problema por outro ângulo gera novas perspectivas de abordagem, principalmente quando se aborda questões de modo que, ao invés de se obter dados como resultado, se tem os dados e são desejadas informações que dizem respeito à lei de formação que gera tais respostas.

De um modo geral, os objetivos propostos no início foram atingidos, por vezes, não por meios esperados, tendo que ser realizada uma reorganização

do caminho a ser seguido. Por se encaixar em uma área de pesquisa que está em pleno desenvolvimento, muitas informações novas contribuíram, ao longo do seu desenvolvimento, para a aquisição de conhecimento e refinamento dos assuntos que adicionaram informações ao trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ALHO, A. D. *Caracterização da substância negra humana durante o envelhecimento*. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, 2011.
- [2] ANCHISI, D., BORRONI, B., FRANCESCHI, M., KERROUCHE, N., KALBE, E., BEUTHIEN-BEUMANN, B., AND PERANI, D. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to alzheimer disease. *Archives of neurology* 62, 11 (2005), 1728–1733.
- [3] BARD, Y. *Nonlinear Parameter Estimation*. Academic Press, 1974.
- [4] BARNHAM, K. J., MASTERS, C. L., AND BUSH, A. I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature Reviews: Drug Discovery* 3 (2004), 205–214.
- [5] BARROCA, D. *Estudo combinado de PET com $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ e $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ na avaliação de Doença de Alzheimer*. Dissertação de Mestrado, Instituto Politécnico de Coimbra, Escola Superior de Tecnologia da Saúde Coimbra, Coimbra, 2014.
- [6] BAUMEISTER, J., AND LEITÃO, A. *Topics in Inverse Problems*. IMPA, 2005.
- [7] BEAR, M. F., CONNORS, B. W., AND PARADISO, M. A. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. artmed, 2017.
- [8] BENATTI, K. A. *O Método de Levenberg-Marquardt para o problema de quadrados mínimos não linear*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Curitiba, 2017.
- [9] BENATTI, K. A., AND RIBEIRO, A. A. O método de levenberg-marquardt para o problema de quadrados mínimos não linear. *SMNE - Simpósio de Métodos Numéricos em Engenharia* (2017), 1–6.

- [10] BERTAZZI, R. N., MARTINS, F. R., SAADE, S. Z., AND GUEDES, V. R. Esclerose lateral amiotrófica. *Revista de Patologia do Tocantins* 4, 3 (2017), 54–65.
- [11] BESSELL, E. M., FOSTER, A. B., AND WESTWOOD, J. H. The use of deoxyfluoro-d-glucopyranoses and related compounds in a study of yeast hexokinase specificity. *Biochemical Journal* 128 (1972), 199–204.
- [12] BORTOLI, D., L., A., CARDOSO, C., FACHIN, M. P., AND CUNHA, R. D. *Introdução ao cálculo numérico*, vol. 1. Editora da UFRGS, 2003.
- [13] BRASIL. Portaria conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* (2017), 1–31.
- [14] BRAUN, A. R., BALKIN, T. J., WESENTEN, N. J., CARSON, R. E., VARGA, M., BALDWIN, P., SELBIE, S., BELENKY, G., AND HERSCOVITCH, P. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. an H₂(15)O PET study. *Brain: a journal of neurology* 120, Pt 7 (1997), 1173–1197.
- [15] CARNEIRO, C. D. *Correlação de imagens metabólicas (PET 18F-FDG) com imagens de fluxo sanguíneo (PET 11C-PIB) em idosos com queixa de memória*. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, 2019.
- [16] CARSON, R. Tracer Kinetic Modeling in PET. In *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice*, vol. 1. Springer-Verlag, 2003, pp. 127–160.
- [17] CHAPRA, S. C., AND CANALE, R. P. *Métodos Numéricos para Engenharia*. AMGH Editora Ltda., 2008.
- [18] CHEN, K., BANDY, D., REIMAN, E., HUANG, S. C., LAWSON, M., FENG, D., AND PALANT, A. Noninvasive quantification of the cerebral metabolic rate for glucose using positron emission tomography, 18f-fluoro-2-deoxyglucose, the

- patlak method, and an image-derived input function. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 18, 7 (1998), 716–723.
- [19] CIPRIANI, G., DOLCIOTTI, C., PICCHI, L., AND BONUCCELLI, U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 32, 2 (2011), 275–279.
- [20] CLEMENTE, G. D. *Synthesis optimization of [11C] Pittsburgh compound B by the Captive Solvent Method*. Dissertação de Mestrado, Instituto Politécnico de Lisboa, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Lisboa, 2013.
- [21] COBELLI, C., FOSTER, D., AND TOFFOLO, G. *Tracer Kinetics in Biomedical Research (Vol. 1)*. Kluwer Academic Publishers, 2002.
- [22] COHEN, A. D., AND KLUNK, W. E. Early detection of Alzheimer’s disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of disease* 72, Pt A (2014), 117–122.
- [23] CRANE, H. R., AND LAURITSEN, C. C. Further experiments with artificially produced radioactive substances. *Physical Review* 45, 7 (1934), 497–498.
- [24] CRONE, C. The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the ‘indicator diffusion’ method. *Acta physiologica Scandinavica* 58 (1963), 292–305.
- [25] CROTEAU, E., LAVALLÉE, E., LABBE, S. M., HUBERT, L., PIFFERI, F., ROUSSEAU, J. A., CUNNANE, S. C., CARPENTIER, A. C., LECOMTE, R., AND BÉNARD, F. Image-derived input function in dynamic human PET/CT: methodology and validation with 11C-acetate and 18F-fluorothioheptadecanoic acid in muscle and 18F-fluorodeoxyglucose in brain. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 37, 8 (2010), 1539–1550.

- [26] CUNNANE, S. C., NUGENT, S., COURCHESNE-LOYER, A., CROTEAU, E., TREMBLAY, S., CASTELLANO, A., AND RAPOPORT, S. Brain fuel metabolism, aging and alzheimer's disease. *Nutrition* 27, 1 (2011), 3–20.
- [27] CUNNINGHAM, V. J., AND JONES, T. Spectral analysis of dynamic pet studies. *Journal of cerebral lood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 13, 1 (1993), 15–23.
- [28] DAMASCENO, B. P. Envelhecimento cerebral: o problema dos limites entre o normal e o patológico. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 57, 1 (1999), 78–83.
- [29] DE STROOPER, B., AND WOODGETT, J. Mental plaque removal. *Nature* 423, 6938 (2003), 392–393.
- [30] DIERCKX, R. A., OTTE, A., VRIES, E. F., AND WAARDE, A. V. *PET and SPECT in Neurology*, vol. 1. Springer, 2020.
- [31] EDISON, P., ARCHER, H. A., HINZ, R., HAMMERS, A., PAVESE, N., TAI, Y. F., AND BROOKS, D. J. Amyloid, hypometabolism, and cognition in alzheimer's disease. *Neurology* 68, 7 (2007), 501–508.
- [32] ESIRI, M. M. Ageing and the brain. *The Journal of pathology* 211, 2 (2007), 181–187.
- [33] FALCO, A., CUKIERMAN, D. S., HAUSER-DAVIS, R. A., AND REY, N. A. Doença de alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova* 39, 1 (2016), 63–80.
- [34] FAN, J. Accelerating the modified levenberg-marquardt method for nonlinear equations. *Mathematics of Computation* 83, 287 (2014), 1173–1187.
- [35] FICK, A. Ueber die messung des blutquantums in den herzventrikel. *Em Seitung der Physikalisches und Medicinisches Gesellschaft zu W"urzburg* 2 (1970), 290–291.

- [36] FORSBERG, A., ENGLER, H., ALMKVIST, O., BLOMQUIST, G., HAGMAN, G., WALL, A., RINGHEIM, A., LÅNGSTRÖM, B., AND NORDBERG, A. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging* 29, 10 (2008), 1456–1465.
- [37] FUNK, K. E., MRAK, R. E., AND KURET, J. Granulovacuolar degeneration bodies of alzheimer’s disease resemble late-stage autophagic organelles. *Neuropathol Appl Neurobiol* 37, 3 (2011), 295–306.
- [38] GARCIA, C. Brain aging and dementia. *Acta Médica Portuguesa* 5, 2 (1992), 91–94.
- [39] GAVIN, H. P. The levenberg-marquardt algorithm for nonlinear least squares curve-fitting problems©. 1–19.
- [40] GEMELLI, T., ANDRADE, R. B., CASTRO, A. L., GARCIA, L. P., AND FUNCHAL, C. Estresse oxidativo como fator importante na fisiopatologia da doença de alzheimer. *Revista Brasileira Multidisciplinar* 16, 1 (2013), 67–78.
- [41] GIACCONE, G., ORSI, L., CUPIDI, C., AND TAGLIAVINI, F. Lipofuscin hypothesis of alzheimer’s disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 1, 1 (2011), 292–296.
- [42] GILL, P. E., AND MURRAY, W. Algorithms for the solution of the nonlinear least-squares problem. *SIAM Journal on Numerical Analysis* 15, 5 (1978), 977–992.
- [43] GOLDE, T. E. Disease modifying therapy for ad? *Journal of Neurochemistry* 99, 3 (2006), 689–707.
- [44] GOLDFELD, S. M., QUANDT, R. E., AND TROTTER, H. F. Maximization by quadratic hill-climbing. *Econometrica* 34, 3 (1966), 541–553.

- [45] GUNN, R. N., GUNN, S. R., AND CUNNINGHAM, V. J. Positron emission tomography compartmental models. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 21, 6 (2001), 635–652.
- [46] GUZEN, F. P., AND CAVALCANTI, J. R. Influência das proteínas beta amiloide e tau na doença de alzheimer. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança* 10, 1 (2012), 58–61.
- [47] HARTMANN, L. M. *Desenvolvimento do radiofármaco [18F]flumazenil para realização de exames PET/CT*. Dissertação de Mestrado, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, 2013.
- [48] HARVEY, R. B., AND BROTHERS, A. J. Renal extraction of paraaminohippurate and creatinine measured by continuous in vivo sampling of arterial and renal-vein blood. *Annals of the New York Academy of Sciences* 102 (1962), 46–54.
- [49] HATASHITA, S., AND YAMASAKI, H. Diagnosed mild cognitive impairment due to alzheimer’s disease with pet biomarkers of beta amyloid and neuronal dysfunction. *PLoS ONE* 8, 6 (2013), 1–6.
- [50] HAUSER, E. B., BORELLI, W. V., AND COSTA, J. C. Biomechanical model improving alzheimer’s disease. In *Recent Advances in Biomechanics*, R. Tairar, Ed., vol. 1. 2020, pp. 278–303.
- [51] HAUSER, E. B., MANICA, E., VENTURIN, G. T., GREGGIO, S., ZIMMER, E. R., BORELLI, W. V., AND COSTA, J. C. Parameters estimation for kinetic modeling of 18f-fdg in positron emission tomography (pet). *Proceedings 39th Ibero-Latin-American Congress on Computational Methods in Engineering* 39 (2018), 158–161.

- [52] HAUSER, E. B., VENTURIN, G., MANICA, E., GREGGIO, S., ZIMMER, E., AND COSTA, J. C. Laplace transform method for 11c-pib two-tissue reversible compartment model with image-derived arterial input function. In *CILAMCE 2017* (Florianópolis, Brasil, 2017), pp. 1–10.
- [53] HAUSER, E. B., VENTURIN, G. T., GREGGIO, S., BORELLI, W. V., AND COSTA, J. D. Carotid arterial input function as an inverse problem in kinetic modeling of [18f]2-fluoro-2deoxy-d-glucose(fdg). *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization* (2020), 273–276.
- [54] HAUSER, E. B., VENTURIN, G. T., GREGGIO, S., AND COSTA, J. C. Mathematical modeling to quantify the pharmacokinetic process of [18f]2-fluor-2deoxy-d-glucose (fdg). In *Integral Methods in Science and Engineering: Theoretical and Computational Advances*, C. Constanda and A. Kirsch, Eds., vol. 1. Birkhäuser, 2015, pp. 301–308.
- [55] HERRERO, P., SHARP, T. L., DENCE, C., HARADEN, B. M., AND GROPLER, R. J. Comparison of 1-11C-Glucose and 18F-FDG for Quantifying Myocardial Glucose Use with PET. *Journal of Nuclear Medicine* 43, 11 (2002), 1530–1541.
- [56] HERSCOVITCH, P., MARKHAM, J., AND RAICHLE, M. E. Brain blood flow measured with intravenous $h_2[15]o$. i. theory and error analysis. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 24, 9 (1983), 782–789.
- [57] HEURLING, K., LEUZY, A., JONASSON, M., FRICK, A., ZIMMER, E. R., NORDBERG, A., AND LUBBERINK, M. Quantitative positron emission tomography in brain research. *Brain Research* 1670, 1 (2017), 220–234.

- [58] HOFF, J. V. Kinetic modelling. em f. In *Small Animal Imaging: Basics and Practical Guide* (Vol. B. J. P. Kiessling and P. Hauff, Eds. 1, Springer, 2011, pp. 387–403.
- [59] HUME, S. P., MYERS, R., BLOOMFIELD, P. M., OPACKA-JUFFRY, J., CREMER, J. E., AHIER, R. G., AND LAMMERTSMA, A. A. Quantitation of carbon-11-labeled raclopride in rat striatum using positron emission tomography. *Synapse* 12, 1 (1992), 47–54.
- [60] HUME, S. P., MYERS, R., BLOOMFIELD, P. M., OPACKA-JUFFRY, J., CREMER, J. E., AHIER, R. G., LUTHRA, S. K., BROOKS, D. J., AND LAMMERTSMA, A. A. Quantitation of carbon-11-labeled raclopride in rat striatum using positron emission tomography. *Synapse* 12 (1992), 47–54.
- [61] ICHISE, M., FUJITA, M., SEIBYL, J. P., VERHOEFF, N. P., BALDWIN, R. M., ZOGHBI, S. S., RAJEEVAN, N., CHARNEY, D. S., AND INNIS, R. B. Graphical analysis and simplified quantification of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor binding with [123I]epidepride SPECT. *Journal of nuclear medicine : official publication* 40, 11 (1999), 1902–1912.
- [62] INNIS, R. B., CUNNINGHAM, V. J., DELFORGE, J., FUJITA, M., GJEDDE, A., GUNN, R. N., HOLDEN, J., ..., AND CARSON, R. E. Consensus nomenclature for *in vivo* imaging of reversibly binding radioligands. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 27, 9 (2007), 1533–1539.
- [63] ISHII, K., KITAGAKI, H., KONO, M., AND MORI, E. Decreased medial temporal oxygen metabolism in alzheimer’s disease shown by pet. *The Journal of Nuclear Medicine* 37, 7 (1996), 1159–1165.
- [64] KANDEL, E. R., SCHWARTZ, J. H., JESSELL, T. M., SIEGELBAUM, S. A., AND HUDSPETH, A. J. *Princípios de Neurociências*, vol. 1. 2014.

- [65] KETY, S. S., AND SCHMIDT, C. F. Nitrous Oxide Method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *Journal of clinical investigation* 27, 4 (1948), 476–483.
- [66] KHALIL, M. M. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Springer, 2011.
- [67] KOEPESELL, H. Glucose transporters in brain in health and disease. *European journal of Physiology* 1, 1 (2020), 1299–1343.
- [68] KOROL, D. L., AND GOLD, P. E. Glucose, memory, and aging. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1, 67 (1998), 764S–771S.
- [69] LAFOREST, R., SHARP, T. L., ENGELBACH, J. A., FETTIG, N. M., HERRERO, P., KIM, J., AND WELCH, M. J. Measurement of input functions in rodents: challenges and solutions. *Nuclear Medicine and Biology* 32, 7 (2005), 679–685.
- [70] LAMMERTSMA, A. A., BENCH, C. J., HUME, S. P., OSMAN, S., GUNN, K., BROOKS, D. J., AND FRACKOWIAK, R. S. J. Comparison of methods for analysis of clinical [¹¹C]raclopride studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 16, 1 (1996), 42–52.
- [71] LAMMERTSMA, A. A., BENCH, C. J., PRICE, G. W., CREMER, J. E., LUTHRA, S. K., TURTON, D., AND FRACKOWIAK, R. S. Measurement of cerebral monoamine oxidase b activity using l-[¹¹C]deprenyl and dynamic positron emission tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 11, 4 (1991), 545–556.
- [72] LAMMERTSMA, A. A., AND HUME, S. P. Simplified reference tissue model for pet receptor studies. *Neuroimage* 4 (1996), 153–158.
- [73] LASSEN, N. A., AND MUNCK, O. The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. *Acta Physiol. Scand* 33, 1 (1955), 30–49.

- [74] LEVENBERG, K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. *Quarterly of Applied Mathematics* 2, 2 (1944), 164–168.
- [75] LIMA, J. F. *Optimization of an analysis process of PET with PiB in Alzheimer's Disease*. Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, Departamento de Física, Coimbra, 2013.
- [76] LOGAN, J. Graphical analysis of pet data applied to reversible and irreversible tracers. *Nuclear medicine and biology* 27, 7 (2000), 661–670.
- [77] LOGAN, J., FOWLER, J. S., VOLKOW, N. D., WOLF, A. P., DEWEY, S. L., SCHLYER, D. J., AND GATLEY, S. J. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [n-11c-methyl]-(-)-cocaine pet studies in human subjects. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 10, 5 (1990), 740–747.
- [78] LOPRESTI, B. J., KLUNK, W. E., MATHIS, C. A., HOGE, J. A., ZIOLKO, S. K., LU, X., MELTZER, C. C., SCHIMMEL, K., TSOPELAS, N. D., DEKOSKY, S. T., AND PRICE, J. C. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 46, 12 (2005), 1959–1972.
- [79] LOWE, V. J., PELLER, P. J., WEIGAND, S. D., QUINTERO, C. M., TOSAKULWONG, N., VEMURI, P., AND PETERSEN, R. C. Application of the national institute on aging - alzheimer's association ad criteria to adni. 2130–2137.
- [80] MACHADO, A. *Neuroanatomia funcional*, vol. 1. 2013.

- [81] MADSEN, K., NIELSEN, H. B., AND TINGLEFF, O. Methods for non-linear least-squares problems. *Lecture note, Informatics and Mathematical Modeling, Technical University of Denmark* (2004), 1–30.
- [82] MANSO, C. Aging and free radicals. *Acta Médica Portuguesa* 5, 2 (1992), 87–90.
- [83] MARQUARDT, D. W. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics* 11, 2 (1963), 431–441.
- [84] MATHIS, C. A., BACSKAI, B. J., KAJDASZ, S. T., MCLELLAN, M. E., FROSCH, M. P., HYMAN, B. T., AND KLUNK, W. E. A lipophilic thioflavin-t derivative for positron emission tomography (pet) imaging of amyloid in brain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12, 3 (2002), 295–298.
- [85] MATHIS, C. A., WANG, Y., HOLT, D. P., HUANG, G.-F., DEBNATH, M. L., AND KLUNK, W. E. Synthesis and evaluation of 11c-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 46, 13 (2003), 2740–2754.
- [86] MCNAMEE, R. L., YEE, S. H., PRICE, J. C., KLUNK, W. E., ROSARIO, B., WEISSFELD, L., AND MATHIS, C. A. Consideration of optimal time window for pittsburgh compound b pet summed uptake measurements. *Journal of nuclear medicine: official publication* 50, 3 (2009), 348–355.
- [87] MEDEIROS, L. A. *Acelerando o método de Levenberg-Marquardt para minimização de soma de quadrados de funções com restrições em caixa*. PhD thesis, UNICAMP, Instituto de Matemática, Campinas, 2008.
- [88] MORRIS, E. D., ENDRES, C. J., SCHMIDT, K. C., CHRISTIAN, B. T., JR., M., F., R., AND FISHER, R. E. Kinetic modeling in positron emission tomography. In *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*,

- M. N. Wernick and J. N. Aarsvold, Eds., vol. 1. Academic Press, 2004, pp. 499–540.
- [89] MORRISON, D. D. Methods for nonlinear least squares problems and convergence proofs'. *Seminar Proceedings on Tracking Programs and Orbit Determination 21*, 1 (1960), 1–9.
- [90] MORÉ, J. J. The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory. In *Numerical Analysis* (Berlin, Heidelberg, 1978), G. A. Watson, Ed., vol. 630, Springer Berlin Heidelberg, pp. 105–116.
- [91] NELISSEN, N., WARWICK, J., AND DUPONT, P. Kinetic modelling in human brain imaging. In *Positron Emission Tomography*, C.-H. Hsieh, Ed. IntechOpen, Rijeka, 2012, ch. 3, pp. 55–84.
- [92] NG, S., VILLEMAGNE, V. L., BERLANGIERI, S., LEE, S.-T., CHERK, M., GONG, S. J., AND ROWE, C. Visual assessment versus quantitative assessment of 11c-pib pet and 18f-fdg pet for detection of alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine 48* (2007), 547–552.
- [93] NIELSEN, H. B. Damping parameter in marquardt's method. *Technical Report IMM-REP-1999-05* (1999), 1–30.
- [94] OGAWA, M., FUKUYAMA, H., OUCHI, Y., AND YAMAUCHI, H. J. Altered energy metabolism in alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences 139*, 1 (1996), 78–82.
- [95] OLIVEIRA, E. M., AND SOUZA, N. A. Esclerose múltipla. *Revista Neurociências 6*, 3 (1998), 114–118.
- [96] PARDI, P. C., SANTOS, G. A., GOIS, S., C., J., BRAZ, J. R., AND OLAVE, E. Biomarcadores y marcadores de imagen de la enfermedad de alzheimer. *International Journal of Morphology 35*, 3 (2017), 864–869.

- [97] PATLAK, C. S., AND BLASBERG, R. G. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. generalizations. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 5, 4 (1985), 584–590.
- [98] PATLAK, C. S., BLASBERG, R. G., AND FENSTERMACHER, J. D. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 3, 1 (1983), 1–7.
- [99] PAULA, V. J., GUIMARAES, F. M., AND FORLENZA, O. V. Papel da proteína tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. *Rev. psiquiatr. clín.* 36, 5 (2009), 197–202.
- [100] PETERS, R. Ageing and the brain. *Postgraduate medical journal* 82, 964 (2006), 84–88.
- [101] PHELPS, M. E., HUANG, S. C., HOFFMAN, E. J., SELIN, C., SOKOLOFF, L., AND KUHL, D. E. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Annals of neurology* 6, 5 (1979), 371–388.
- [102] PHILLIPS, R. L., CHEN, C. Y., WONG, D. F., AND LONDON, E. D. An improved method to calculate cerebral metabolic rates of glucose using PET. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 36, 9 (1995), 1668–1679.
- [103] PIKE, V. W. PET Radiotracers: crossing the blood-brain barrier and surviving metabolism. *Trends in Pharmacological Sciences* 30, 8 (2009), 431–440.
- [104] PINTO, L. D. Envelhecimento e neurodegeneração - uma visão bioquímica. *Estudos complexos de cobre(II) com aminoácidos de interesse para a química do cérebro* (Jan 2010), 22–46.

- [105] POLITIS, M., AND PICCINI, P. Positron emission tomography imaging in neurological disorders. *Journal of neurology* 259, 9 (2012), 1769–1780.
- [106] PORSCH, L., SIMAS, L. A., AND GRANZOTI, R. O. Estresse oxidativo e o seu impacto no envelhecimento: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Natural Sciences* 2, 2 (2019), 80–85.
- [107] POWERS, W. J., PERLMUTTER, J. S., VIDEEN, T. O., HERSCOVITCH, P., GRIFFETH, L. K., ROYAL, H. D., SIEGEL, B. A., MORRIS, J. C., AND BERG, L. Blinded clinical evaluation of positron emission tomography for diagnosis of probable Alzheimer’s disease. *Neurology* 42, 4 (1992), 765–770.
- [108] PRICE, J. C., KLUNK, W. E. AND LOPRESTI, B. J., LU, X., ..., AND MATHIS, C. A. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 25, 11 (2005), 1528–1547.
- [109] RAMM, A. G. *Inverse Problems: Mathematical and Analytical Techniques with Applications to Engineering*. Springer, 2005.
- [110] REIVICH, M., KUHL, D., WOLF, A., GREENBERG, J., PHELPS, M., IDO, T., AND SOKOLOFF, L. The [18F]Fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circulation research* 44, 1 (1979), 127–137.
- [111] RENKIN, E. M. Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 197, 6 (1959), 1205–1210.
- [112] RIBEIRO, S. Tempo de cérebro. *Estudos Avançados* 27 (2013), 7–22.

- [113] ROMÁN, G., AND PASCUAL, B. Contribution of Neuroimaging to the Diagnosis of Alzheimer’s Disease and Vascular Dementia. *Archives of Medical Research* 43, 8 (2012), 671–676.
- [114] SANI, S. N., AND SIWALE, R. C. Multicompartment models: Intravenous bolus administration. In *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, L. Shargel and A. B. Yu, Eds., vol. 1. McGraw-Hill Education, 2016, pp. 97–129.
- [115] SARI, H., ERLANDSSON, K., LAW, I., LARSSON, H. B., OURSELIN, S., ARRIDGE, S., ATKINSON, D., AND HUTTON, B. F. Estimation of an image derived input function with MR-defined carotid arteries in FDG-PET human studies using a novel partial volume correction method. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 37, 4 (2017), 1398–1409.
- [116] SCHAIN, M., BENJAMINSSON, S., VARNAS, K., FORSBERG, A., HALLDIN, C., LANSNER, A., AND VARRONE, A. Arterial input function derived from pairwise correlations between PET-image voxels. *Journal of Cerebral Blood & Metabolism* 33, 1 (2013), 1058–1065.
- [117] SCHELP, A. O., AND BURINI, R. C. Controle do fornecimento e da utilização de substratos energéticos no encéfalo. *Arquivo Neuro-Psiquiátrico* 53, 3b (1995), 690–697.
- [118] SCHWERTNER, A. E. *O método de Levenberg-Marquardt para problemas de otimização de menor valor ordenado*. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Maringá, 2019.
- [119] SERENIKI, A., AND VITAL, M. B. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 30, 1 (2008), 1–17.

- [120] SHOKOUHI, S., CLAASSEN, D., AND RIDDLE, W. Imaging Brain Metabolism and Pathology in Alzheimer’s Disease with Positron Emission Tomography. *Journal of Alzheimer’s disease & Parkinsonism* 4, 2 (2014), 1–13.
- [121] SILVA, J. E. *Estimação de parâmetros de modelos comportamentais para tomografia por emissão de pósitrons*. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, Departamento de Engenharia de Telecomunicações e Controle, São Paulo, 2010.
- [122] SILVA, J. E., AND FURUIE, S. S. Adequação de modelo compartimental para exames de tomografia por emissão de pósitron. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica* 27, 1 (2011), 231–242.
- [123] SILVA, J. S., AND SANTOS, N. T. A Encefalopatia Espongiforme Bovina e o Homem. *Portuguese Journal of Pediatrics* 26, 3 (2014), 1–02.
- [124] SILVA, W. J., AND FERRARI, C. K. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. *Revista brasileira de geriatria e gerontologia* 14, 3 (2011), 441–451.
- [125] SOKOLOFF, L., REIVICH, M., KENNEDY, C., ROSIERS, M. H., PATLAK, C. S., PETTIGREW, K. D., AND SHINOHARA, M. The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *Journal of Neurochemistry* 28, 5 (1977), 897–916.
- [126] SOTO, C., AND PRITZKOW, S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nature neuroscience* 21, 10 (2018), 1332–1340.
- [127] SPEARS, W., FURGERSON, M., SWEETNAM, J. M., EVANS, P., GEARING, M., FECHHEIMER, M., AND FURUKAWA, R. Hirano bodies differentially

- modulate cell death induced by tau and the amyloid precursor protein intracellular domain. *BMC Neuroscience* 15, 74 (2014), 1–20.
- [128] SU, Y., BLAZEY, T. M., SNYDER, A., RAICHLE, M. E., HORNBECK, R. C., ALDEA, P., AND BENZINGER, T. L. Quantitative amyloid imaging using image-derived arterial input function. *PLoS ONE* 10, 4 (2015), 1–16.
- [129] SWERDLOW, R. H. Brain aging, Alzheimer’s disease, and mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta* 1812, 1 (2011), 1630–1639.
- [130] TEIXEIRA, A. L., SOUZA, L. C., ROCHA, N. P., FURR-STIMMING, E., AND LAUTERBACH, E. C. Revisiting the neuropsychiatry of Huntington’s disease. *Dementia & neuropsychologia* 10, 4 (2016), 261–266.
- [131] VALLABHAJOSULA, S. *Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT.*, vol. 1. Springer, 2009.
- [132] VALLABHAJOSULA, S., SOLNES, S., AND VALLABHAJOSULA, B. A broad overview of positron emission tomography radiopharmaceuticals and clinical applications: what is new? *Seminars in nuclear Medicine* 41, 4 (2011), 246–264.
- [133] VARRONE, A., ASENBAUM, S., VANDER BORGHT, T., ..., AND EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE NEUROIMAGING COMMITTEE. Eanm procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 36, 12 (2009), 2103–2110.
- [134] VASCONCELOS, V. S. *Expressão do transportador de glicose GLUT3 e atividade da acetilcolinesterase em cérebro de ratos adultos submetidos à desnutrição no início da vida.* Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Nutrição, 2009.

- [135] VRIENS, D., GEUS-OEI, L.-F., OYEN, W. J., AND VISSER, E. P. A Curve-fitting Approach to Estimate the Arterial Plasma Input Function for the Assessment of Glucose Metabolic Rate and Response to Treatment. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 50, 12 (2009), 1933–1939.
- [136] WALTER, E., AND PRONZATO, L. *On the identifiability and distinguishability of nonlinear parametric models*, vol. 42. 1996.
- [137] WALTER, E., AND PRONZATO, L. *Identification of Parametric Models: from Experimental Data*. Springer, 1997.
- [138] WATABE, H., IKOMA, Y., KIMURA, Y., NAGANAWA, M., AND SHIDAHARA, M. PET kinetic analysis – compartmental model. *Annals of Nuclear Medicine* 20, 9 (2006), 583–588.
- [139] WEST, L. Equipamento exame PET. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PET_scan_\(15665197689\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PET_scan_(15665197689).jpg), 2014.
- [140] ZANOTTI-FREGONARA, P., LIOW, J.-S., FUJITA, M., DUSCH, E., ZOGHBI, S. S., LUONG, E., AND INNIS, R. B. Image-Derived Input Function for Human Brain Using High Resolution PET Imaging with [11C](R)-rolipram and [11C]PBR28. *PLoS ONE* 6, 2 (2011), 1–11.
- [141] ZHOU, S., CHEN, K., REIMAN, E. M., LI, D. M., AND SHAN, B. A method for generating image-derived input function in quantitative 18F-FDG PET study based on the monotonicity of the input and output function curve. *Nuclear medicine communications* 33, 4 (2012), 362–370.
- [142] ZIMMER, E. R., PARENT, M. J., CUELLO, C. A., GAUTHIER, S., AND ROSA-NETO, P. MicroPET imaging and transgenic models: a blueprint for Alzheimer’s disease clinical research. *Trends in Neurosciences* 37, 1 (2014), 629–641.