

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Novas abordagens de diagnóstico na doença
de Alzheimer e de outras patologias
neurodegenerativas**

Guilherme Pinto Lopes

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Novas abordagens de diagnóstico na doença
de Alzheimer e de outras patologias
neurodegenerativas**

Guilherme Pinto Lopes

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada
à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Auxiliar, Doutora Maria de Fátima dos
Anjos Garcia Pereira Cabral**

2020

Resumo

As técnicas de imagiologia cerebral têm vindo a evoluir ao longo dos últimos anos, dando informações muito relevantes sobre o processo degenerativo das doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e outras demências.

Em Medicina Nuclear podem considerar-se duas técnicas de imagiologia a de SPECT que tem por base a deteção de radiação γ de radionuclídeos e a de PET que tem por base a deteção de radionuclídeos emissores de positrões (β^+).

Com esta revisão bibliográfica pretende-se abordar diversos radiofármacos empregues no diagnóstico cerebral para várias patologias, realçando a importância da função dos neurotransmissores no cérebro, a identificação de proteínas características de patologias específicas, a importância do estudo do metabolismo da glucose no cérebro e do fluxo sanguíneo, não só para o diagnóstico como igualmente para o acompanhamento da evolução da doença e da resposta à terapêutica.

Os radiofármacos como qualquer medicamento para uso humano têm de ser seguros, sendo por esta razão realizados testes de controlos de qualidade.

Para a determinação do fluxo sanguíneo cerebral são utilizados os radiofármacos HMPAO- ^{99m}Tc , o ECD- ^{99m}Tc e para estudo de consumo de glucose no cérebro é utilizado o FDG- ^{18}F . Radiofármacos como FP-CIT- ^{123}I e TRODAT-1- ^{99m}Tc , atuam como marcadores dos transportadores de dopamina dos neurónios dopaminérgicos. Na diferenciação entre a doença de Parkinson e o tremor essencial o radiofármaco FDOPA- ^{18}F teve um papel fundamental. Nos estudos de densidade das placas β -amiloides no cérebro são utilizados os radiofármacos Florbetapir- ^{18}F , Flutemetamol- ^{18}F e Florbetaben- ^{18}F .

Palavras-chave: Radiofármaco, Diagnóstico, Doenças neurodegenerativas, SPECT, PET

Abstract

Brain imaging techniques have evolved over the past few years, giving very relevant information about the degenerative process of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and other dementias.

In Nuclear Medicine, two imaging techniques can be considered, SPECT which is based on the detection of radionuclides γ and PET, which is based on the detection of radionuclides positron emitters (β^+).

This bibliographic review aims to address several radiopharmaceuticals used in brain pathologies diagnosis, highlighting the importance of neurotransmitters in the brain, the identification of proteins characteristic of specific pathologies, the importance of studying glucose metabolism in brain and blood flow, not only for diagnosis but also for monitoring the evolution of the disease, response to therapy.

Radiopharmaceuticals, like any medicines for human use, must be safe, and for this reason quality control test must be carried out.

For the determination of cerebral blood flow radiopharmaceuticals such as HMPAO-^{99m}Tc, ECD-^{99m}Tc are used and the FDG-¹⁸F is used to study glucose consumption in the brain. Radiopharmaceuticals such as FP-CIT-¹²³I and TRODAT-1-^{99m}Tc, markers of dopamine transporters from dopaminergic neurons. In the differentiation between Parkinson's disease and essential tremor, the radiopharmaceutical FDOPA-¹⁸F played a key role. In studies of density β -amyloid plaques in the brain, the radiopharmaceuticals, such as Florbetapir-¹⁸F, Flutemetamol-¹⁸F and Florbetaben-¹⁸F are used.

Keywords: Radiopharmaceutical, Diagnosis, Neurodegenerative diseases, SPECT, PET

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Doutora Maria de Fátima Cabral um agradecimento pela sua dedicação, simpatia, disponibilidade e capacidade de transmitir os conhecimentos essenciais para a realização da presente monografia bibliográfica.

Um agradecimento muito especial para a minha família, que me apoiou e ajudou a conseguir chegar ao patamar em que hoje me encontro, um agradecimento especial à Marta, pela motivação e pela busca da superação diária que ela me transmite.

Por último um agradecimento especial aos meus amigos, pela companhia nas sessões de estudo, pela ajuda, pelas aventuras e por tudo.

Índice

Resumo	I
Abstract.....	II
Agradecimentos	III
Índice	IV
Índice de Figuras	VII
Índice de Tabelas	IX
Abreviaturas.....	X
1. Introdução.....	1
2. Métodos	3
3. Medicina Nuclear	4
4. Radioatividade e Decaimento Radioativo	5
4.1. Introdução	5
4.2. Formas de decaimento	6
4.2.1. Decaimento α	6
4.2.2. Decaimento β	6
4.2.3. Decaimento Gama (γ).....	7
4.3. Equações do decaimento radiativo.....	8
4.3.1. Equação Geral.....	8
4.3.2. Decaimento sucessivo.....	8
4.3.3. Unidades de Atividade.....	10
4.3.4. Tempo de semi-vida	10
5. Radiofármaco.....	11
5.1. Reações Adversas	12
6. Controlo de Qualidade de Radiofármacos.....	14

6.1.	Testes biológicos.....	14
6.1.1.	Esterilidade	14
6.1.2.	Apirogenicidade.....	14
6.1.3.	Toxicidade	14
6.2.	Testes físico-químicos	15
6.2.1.	Aparência física, tamanho da partícula.....	15
6.2.2.	Pureza Radionuclídica	15
6.3.	Tipos de preparações radiofarmacêuticas	15
6.3.1.	Preparações radiofarmacêuticas	15
6.3.2.	Preparações radiofarmacêuticas preparadas a partir de produtos semi-manufaturados <i>kits frios</i>	16
7.	Imagens Tomográficas	17
7.1.	Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Simples (SPECT)	17
7.2.	Tomografia por emissão de positrões (PET)	19
7.3.	SPECT <i>vs</i> PET	19
8.	Imagiologia Cerebral	21
8.1.	Encéfalo e a Barreira Hematoencefálica.....	21
8.2.	Estratégias de Imagiologia Cerebral	21
9.	Radiofármacos de SPECT	23
9.1.	^{99m} Tecnécio	23
9.1.1.	Características químicas	23
9.1.2.	Características físicas	23
9.1.3.	Gerador de ⁹⁹ Mo / ^{99m} Tc	24
9.1.4.	TRODAT-1- ^{99m} Tc	26
9.1.5.	HMPAO- ^{99m} Tc	27
9.1.6.	ECD- ^{99m} TC	28

9.2.	^{123}I Iodo	29
9.2.1.	Ioflupano- ^{123}I (FP-CIT- ^{123}I)	30
10.	Radiofármacos PET	32
10.1.	Fluor-18 (^{18}F)	32
10.1.1.	Produção de ^{18}F	33
10.1.2.	FDG- ^{18}F	33
10.1.3.	FDOPA- ^{18}F	34
10.1.4.	Florbetapir- ^{18}F , Flutemetamol- ^{18}F e Florbetaben- ^{18}F	35
11.	Aplicações Clínicas	38
11.1.	Défice Cognitivo Leve (MCI)	38
11.2.	Doença de Alzheimer (DA)	38
11.2.1.	FDG- ^{18}F	39
11.2.2.	Florbetapir- ^{18}F , Flutemetamol- ^{18}F e Florbetaben- ^{18}F	40
11.3.	Doença de Parkinson (DP)	41
11.3.1.	FDOPA- ^{18}F	42
11.3.2.	FP-CIT- ^{123}I	43
11.3.3.	TRODAT-1- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	44
11.4.	Demência Frontotemporal	45
11.5.	Doença Cerebrovascular	46
12.	Conclusões	48
13.	Referências Bibliográficas	49

Índice de Figuras

Figura 1 – (A) Equilíbrio Transiente; (B) Equilíbrio Secular.	10
Figura 2 - Esquemática de uma câmara de cintilação.	18
Figura 3 - Câmara de Cintilação SPECT.	18
Figura 4 - Esquemática do sistema PET com os pares de detetores.	19
Figura 5 - Esquema do decaimento radioativo no gerador de $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$	24
Figura 6 – Esquema de um gerador $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$,	25
Figura 7 – Equilíbrio Transiente $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$	25
Figura 8 – Estrutura química do TRODAT-1- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	26
Figura 9 – Estrutura química do HMPAO- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	27
Figura 10 – Estrutura química do <i>l,l</i> -ECD- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	28
Figura 11 - Estrutura química do FP-CIT- ^{123}I	30
Figura 12 – Estrutura química da FDG- ^{18}F	33
Figura 13 – Estrutura química da FDOPA- ^{18}F	34
Figura 14 – Estrutura química do Florbetapir- ^{18}F	36
Figura 15 – Estrutura química do Flutemetamol- ^{18}F	37
Figura 16- Estrutura química do Florbetaben- ^{18}F	37
Figura 17 – Imagens de PET obtidas com o radiofármaco FDG- ^{18}F , as quais apresentam uma atividade metabólica diminuída e simétrica nas zonas do temporoparietal posterior (setas).	40
Figura 18 – Imagens obtidas por PET com o radiofármaco Florbetapir- ^{18}F , em que a imagem anormal é relativa a um paciente com DA, que apresenta placas senis no córtex cerebral.	41
Figura 19 – Imagem PET obtida com radiofármaco FDOPA- ^{18}F , que permite diferenciar um paciente com DP (B) e um paciente saudável - controlo negativo (A).	43
Figura 20 – Imagens de SPET obtidas com o FP-CIT- ^{123}I , realizadas em 4 doentes, onde se podem constatar os diversos estadios da DP.	44

Figura 21 – Imagens de SPECT/CT adquiridas com o radiofármaco TRODAT-1- ^{99m} Tc em que (a) é um controlo saudável e (b) é uma paciente com 68 anos diagnosticada com DP idiopática..	45
Figura 22 – Imagens SPECT adquiridas com o radiofármaco HMPAO- ^{99m} Tc, onde se mostra uma perfusão muito diminuída nos lobos frontal e temporal anterior e nos giros cingulados (setas) com preservação dos lobos temporal posterior e occipital.	46
Figura 23 - Sequência temporal de imagens de SPECT adquiridas com o radiofármaco HMPAO- ^{99m} Tc, de um paciente que apresenta um enfarte agudo das artérias cerebrais médias. (a) 2 horas após sintomas, (b) 3 dias após sintomas, (c) 2 semanas após sintomas, em que é possível observar a perda de capacidade de autorregulação da BHE, (d) 4 meses, com enfarte estabelecido.	47

Índice de Tabelas

Tabela 1- Características de um radiofármaco ideal.	12
Tabela 2- Constituintes do gerador de ^{99}Mo / $^{99\text{m}}\text{Tc}$	25
Tabela 3 - Características físicas dos principais radionuclídeos utilizados em PET.....	32

Abreviaturas

SPECT	Tomografia computadorizada de emissão de fóton simples
PET	Tomografia por emissão de positrões
BHE	Barreira hematoencefálica
ECD	Dímero de Etil Cisteinato
FDG	Fluorodesoxiglucose
FDOPA	Fluorodopa
DAT	<i>Dopamine transporter</i> (Transportadores de dopamina)
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
MCI	Défice Cognitivo Ligeiro
DA	Doença de Alzheimer
βA	Beta-amiloide
NFT	<i>Neurofibrillary tangles</i> (Agregados neurofibrilares)
DCL	Demência de Corpos de Lewy
NIA-AA	<i>National Institute on Aging-Alzheimer's Association</i>
IWG-2	<i>International Working Group</i>

1. Introdução

As últimas estimativas indicam que milhares de milhão de pessoas em todo mundo são afetados por doenças neurológicas. Tendo em conta este facto, e atendendo à maior esperança média de vida e à diminuição da fertilidade, observa-se que a população se tornou predominantemente mais envelhecida. Por esta razão, constata-se um aumento das doenças cerebrais como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e ainda de outros tipos de demência. De forma a prevenir e tratar estas patologias, a implementação de estratégias de saúde pública e de desenvolvimento de métodos de diagnóstico e de terapêutica são essenciais. (1)

Neste sentido, a Medicina Nuclear tem um papel importante, através da utilização de técnicas de diagnóstico e de terapêutica, as quais permitem avaliar *in vivo* a fisiologia e os processos neuroquímicos em diversas situações clínicas. O procedimento para atingir estes objetivos consiste na administração de um radiofármaco para a obtenção de imagens que forneçam informação sobre a estrutura ou função de determinado órgão alvo, através da utilização de um radionuclídeo adequado para diagnóstico de técnicas SPECT e PET.

A nível do diagnóstico de patologias cerebrais os radiofármacos mais utilizados em SPECT são marcados com ^{99m}Tc , tais como HMPAO- ^{99m}Tc , o ECD- ^{99m}Tc e o 1-TRODAT- ^{99m}Tc ou com ^{18}F , designadamente os radiofármacos FDG- ^{18}F , FDOPA- ^{18}F , Florbetapir- ^{18}F , Flutemetamol- ^{18}F e Florbetaben- ^{18}F aplicados na técnica de PET. (2)

De forma a facilitar a leitura e enquadrar o tema, a presente revisão bibliográfica é constituída por 13 Capítulos.

O primeiro e segundo capítulos referem-se à Introdução e aos métodos de pesquisa, respetivamente.

No capítulo terceiro são abordados os fundamentos da Medicina Nuclear.

O quarto capítulo incide sobre os conceitos de radioatividade e tipos de decaimento.

No quinto e sexto capítulos são mencionadas as características dos radiofármacos usados em diagnóstico e a metodologia de controlo de qualidade.

No capítulo sétimo destacam-se as técnicas de SPECT e de PET, realçando as suas diferenças e a instrumentação utilizada.

No oitavo capítulo são focados alguns aspetos fisiológicos e a sua interligação com a imagiologia do cérebro.

Os capítulos nono e décimo referem-se os principais radiofármacos utilizados na imagiologia cerebral, desde a produção dos radionuclídeos, às características farmacocinéticas. Serão igualmente mencionados os radiofármacos utilizados por SPECT após marcação com ^{99m}Tc ou ^{123}I , no capítulo décimo os radiofármacos marcados com ^{18}F para visualização por PET.

No capítulo décimo primeiro destacam-se as aplicações clínicas mais relevantes dos radiofármacos para visualização cerebral.

Os últimos dois capítulos referem-se às conclusões e referências bibliográficas.

2. Métodos

A presente monografia foi inicialmente realizada com base numa pesquisa generalizada sobre o temática em estudo, através da consulta de fontes de informação terciárias, como os livros *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* (2), *Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (3), *The Handbook of Radiopharmaceuticals* (4), *Diagnostic Nuclear Medicine* (5) e *Bradley's Neurology in Clinical Practice* (6).

Posteriormente foram consultadas *guidelines* sobre procedimentos na prática clínica, normas de produção de radiofármacos obtidas a partir de sítios na Internet de instituições de referência *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) e *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (SNMI).

Numa terceira fase, foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados *online*, *PubMed* e *Elsevier* com recurso a palavras-chave como: “neurodegenerative diseases”, “radiopharmaceuticals for SPECT”, “radiopharmaceuticals for PET”, “HMPAO-^{99m}Tc”, “ECD-^{99m}Tc”, “^{99m}Tc-TRODAT”, “¹²³I-Ioflupane”, “¹⁸F-FDG”, “¹⁸F-FDOPA”, “Amyloid PET Scan”.

3. Medicina Nuclear

A Medicina Nuclear é uma especialidade multidisciplinar que tem por base a aplicação de substâncias marcadas com radionuclídeos (radiofármacos) não só para o diagnóstico como para a terapêutica ou para estudo de processos fisiológicos. (7)

Para a história da Medicina Nuclear contribuíram descobertas científicas importantes como a descoberta dos raios-x, em 1895, por William Konrad Röntgen, e que foi galardoado com um prêmio Nobel. Em 1901, Henri Becquerel, descobriu a radioatividade do urânio. Em 1913 Georg de Hevesy introduziu o conceito de marcador radioativo, o qual é a base da prática da Medicina Nuclear tendo igualmente sido galardoado com um prêmio Nobel em 1943.

A Medicina Nuclear desenvolveu-se enormemente nas últimas décadas, adquirindo relevância a nível mundial, através da realização de milhões de exames de diagnóstico, estimando-se que a utilização de radiofármacos aumenta cerca de 10% por ano, sendo o radionuclídeo mais utilizado o ^{99m}Tc em 80% de todos os procedimentos de Medicina Nuclear a nível mundial. (8) Este radionuclídeo é um emissor de fótons, os quais são detetados através dos detetores da câmara de SPECT. As imagens obtidas podem auxiliar no estadiamento da patologia, monitorizar a sua progressão no organismo e avaliar a morfologia e sobretudo as funções fisiológicas de um determinado órgão. (9)

4. Radioatividade e Decaimento Radioativo

4.1. Introdução

O átomo é constituído por prótons, neutrões e eletrões. Os prótons e os neutrões encontram-se no núcleo, enquanto os eletrões se encontram em orbitais eletrónicas com diferentes energias. O número de neutrões é normalmente designado por N. O número de prótons é representado por Z (número atómico) e o número de massa, ou o número total de partículas nucleares é definido por A, sendo a soma de Z e de N. O simbolismo utilizado para designar átomos de um determinado elemento químico é o seguinte A_ZX_N . Por exemplo, a notação ${}^{131}_{53}I_{78}$ refere-se a um isótopo de iodo, com número massa igual a 131, número atómico igual a 53 e número de neutrões igual a 78. Por definição, todos os isótopos de um determinado elemento químico têm o mesmo número de prótons (Z), variando apenas no número de neutrões. (2,3)

O termo nuclídeo corresponde a qualquer espécie nuclear com um número definido de prótons e de neutrões no núcleo. Um determinado elemento pode ter vários isótopos, e alguns desses isótopos podem ter uma configuração nuclear instável. Estes isótopos adquirem uma maior estabilidade através do decaimento radioativo ou da desintegração do núcleo.

O termo radionuclídeo é utilizado para designar qualquer espécie nuclear radioativa instável, que decai por emissão de partículas, radiação eletromagnética ou fissão espontânea. Estes processos são designados por decaimentos radioativos (2). O modo de decaimento radioativo depende do núcleo envolvido. Os nuclídeos podem decair por fissão espontânea, por emissão α , β^- , β^+ , emissão de raios γ , captura eletrónica, ou por transição isomérica. (2,3)

O radionuclídeo que decai para atingir a estabilidade, é designado por radionuclídeo pai, e a forma estável obtida é denominado radionuclídeo filho. Nas situações em que o radionuclídeo filho ainda é instável, o processo de decaimento prossegue até ser atingida a estabilidade. (3)

4.2. Formas de decaimento

4.2.1. Decaimento α

Os núcleos pesados, como por exemplo, o do Radão, do Urânio e do Neptúncio decaem por emissão de uma partícula α . A partícula α é um íon de hélio com dois elétrons, dois prótons e dois nêutrons. Um exemplo de uma reação de decaimento α é demonstrado na equação [1] :



Estas partículas emitem radiação mono-energética e movem-se a baixa velocidade. São capazes de atravessar materiais. Não devem ser utilizados como marcadores em diagnóstico pois causam danos nos tecidos irradiados, no entanto apresentam potencial aplicação terapêutica, sendo eficazes para a eliminação de células cancerígenas. (2,10)

4.2.2. Decaimento β

O decaimento β pode ser subdividido em dois processos: decaimento β^+ (núcleos com excesso de prótons) ou decaimento β^- (núcleos com excesso de nêutrons).

No núcleo, o nêutron é convertido num próton, numa partícula β^- e ocorre a emissão de uma partícula denominada antineutrino ($\bar{\nu}$), como se mostra na equação [2]:



Neste processo de decaimento (β^-) o resultado é um nuclídeo filho com um número atômico superior em uma unidade em relação ao nuclídeo pai, mas com número de massa idêntico.

No processo de decaimento β^+ , um próton é convertido num nêutron, num positrão (β^+) e num neutrino (ν). O positrão é uma partícula com massa igual à de um elétron, mas com carga oposta. Neste decaimento o nuclídeo filho produzido apresenta número atômico com menos uma unidade em relação ao do nuclídeo pai e massa atômica idêntica. (2,10)



Após a formação do positrão, este percorre uma curta distância e colide com um eletrão num processo designado por aniquilação, no qual ocorre emissão de dois fótons de energia igual 511 keV, em direções opostas.

São exemplos de radionuclídeos que emitem partículas β^+ o ^{11}C , o ^{13}N , o ^{15}O e o ^{18}F .

Quando o núcleo tem um rácio (N/Z) inferior ao do núcleo estável, em alternativa ao decaimento β^+ , pode decair pelo processo de captura eletrónica. Este processo consiste na captura de um eletrão, geralmente da orbital mais interna. O eletrão capturado combina-se com um protão do núcleo e forma-se um neutrão. O átomo fica ionizado e emite radiação eletromagnética (radiação γ). A probabilidade de um eletrão ser capturado aumenta com o aumento do número atómico. (2)

4.2.3. Decaimento Gama (γ)

O decaimento gama (γ) resulta da libertação de excesso de energia por parte de um núcleo no estado excitado, a qual é libertada sobre a forma de emissão de radiação eletromagnética. Este núcleo pode estar no estado excitado ou no estado metaestável (isomérico).

O tempo médio nos estados excitados é curto e a energia é libertada numa fração de nanossegundos. No entanto, um núcleo pode permanecer em diversos estados excitados em relação ao estado fundamental. Esses estados excitados são referidos como estados isoméricos. Quando ocorre o decaimento de um estado excitado para um estado fundamental designa-se por transição isomérica.

Quando os estados isoméricos têm um $t_{1/2}$ longo, são designados por estados metaestáveis. Nos estados metaestáveis, o tempo médio de vida é maior e a emissão pode variar desde alguns milissegundos a dias. Durante este período, os núcleos comportam-se como radionuclídeos que emitem radiação γ . Como exemplo de um isótopo metastável podemos referir o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que decai por transição isomérica para um estado mais estável.

Os fótons gama apresentam grande poder de penetração, mas baixo poder de interação com a matéria, sendo por isso o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ muito utilizado como radionuclídeo de radiofármacos para diagnóstico. (2)

4.3. Equações do decaimento radiativo

4.3.1. Equação Geral

O decaimento de radionuclídeos é um processo espontâneo e aleatório, em que não há uma relação causa-efeito, apenas uma probabilidade por unidade de tempo.

O número de desintegrações por unidade de tempo ($-dN/dt$), de um radionuclídeo num determinado período é proporcional ao número total de átomos radiativos presentes nesse período de tempo, ver equação [4]:

$$-\frac{dN}{dt} = \lambda N \quad [4]$$

Em que N é o número de átomos radiativos e λ é a constante de decaimento, definida como a probabilidade de desintegração por unidade de tempo de um átomo radiativo. A taxa de desintegração ($-dN/dt$) pode ser definida como a atividade de um radionuclídeo (A), e atendendo a que o decaimento de radionuclídeos ocorre de uma forma exponencial, a atividade de um determinado radionuclídeo num período de tempo definido, ver equação [5]: (2,3)

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t} \quad [5]$$

4.3.2. Decaimento sucessivo

Por vezes os núcleos radioativos não decaem apenas segundo um modelo mono-exponencial, isto é um nuclídeo pai que dá origem a um nuclídeo filho estável, mas sim segundo um modelo bi-exponencial, em que um radionuclídeo pai dá origem a um radionuclídeo filho, que por sua vez também é radioativo, sofrendo por isso um processo de decaimento. (10)

O decaimento inicia-se com o radionuclídeo pai (100%) que decai segundo a sua constante de decaimento (λ_p) e o seu tempo de semi-vida ($t_{1/2p}$). O radionuclídeo pai desintegra-se dando origem ao radionuclídeo filho com a sua constante de decaimento (λ_f) e o seu tempo de semi-vida ($t_{1/2f}$). Matematicamente, a taxa de formação do radionuclídeo filho define-se segundo a seguinte equação [6]:

$$\frac{\partial N_f}{\partial t} = \lambda_p N_p - \lambda_f N_f \quad [6]$$

Em que $\lambda_p N_p$ é a taxa de crescimento do radionuclídeo filho a partir do radionuclídeo pai e $\lambda_f N_f$ é a taxa de decaimento do radionuclídeo filho. (10)

Para determinar a atividade de um radionuclídeo filho num determinado espaço de tempo utiliza-se a equação [7]:

$$(A_f)_t = \lambda_f N_f = \frac{\lambda_f (A_p)_0}{\lambda_f - \lambda_p} (e^{-\lambda_p t} - e^{-\lambda_f t}) + (A_f)_0 e^{-\lambda_f t} \quad [7]$$

No equilíbrio, as atividades do radionuclídeo pai e do radionuclídeo filho decaem com a mesma taxa, ainda que tenham semi-vidas diferentes. Contudo, para o equilíbrio ser atingindo, o tempo de semi-vida do radionuclídeo filho tem de ser mais curto comparativamente ao tempo de semi-vida do radionuclídeo pai.

Quando o radionuclídeo pai tem um tempo de semi-vida longo em comparação com o do filho, ($t_{1/2p} > t_{1/2f}$), que diferem por um fator entre 10 e 50, estamos perante um equilíbrio transiente. Inicialmente, a atividade do filho atinge um máximo e fica ligeiramente superior à atividade do pai. Assim que o equilíbrio é alcançado (aproximadamente depois de $7 t_{1/2f}$) e ambos decaem segundo a semi-vida do radionuclídeo pai (Fig. 1A). Este equilíbrio é expresso matematicamente pela equação [8] (2,10):

$$(A_f)_t = (A_p)_t \frac{\lambda_f}{\lambda_f - \lambda_p} \quad [8]$$

Quando o radionuclídeo pai tem um tempo de semi-vida muito elevado em comparação com o tempo de semi-vida do filho, por um fator de pelo menos 100 vezes, estamos perante um equilíbrio secular. A atividade do radionuclídeo filho acumula-se atingindo a atividade do radionuclídeo pai. No equilíbrio as atividades são iguais e ambos os radionuclídeos decaem segundo a semi-vida do pai, expresso pela equação [9] (Fig. 1B) (2,10):

$$(A_f)_t = (A_p)_t \quad [9]$$

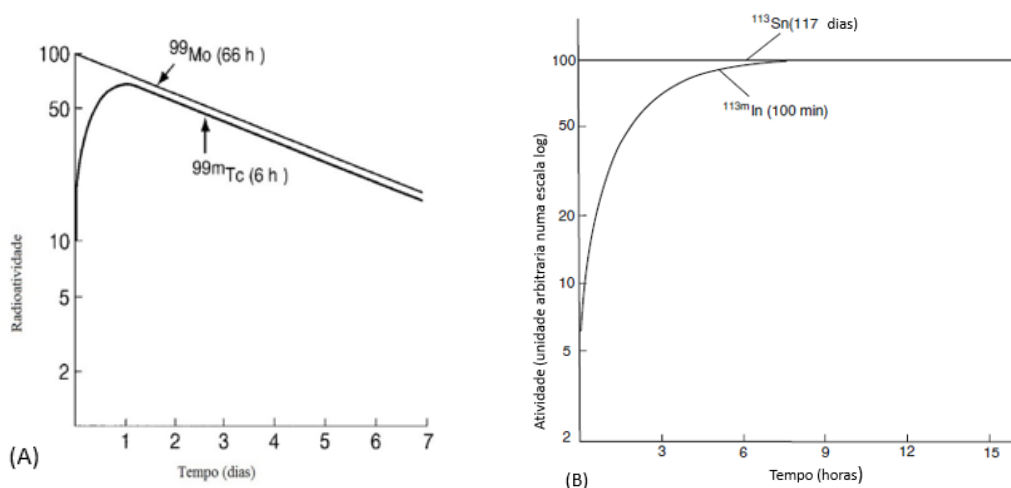


Figura 1 – (A) Equilíbrio Transiente; (B) Equilíbrio Secular. Adaptado da referência (3)

4.3.3. Unidades de Atividade

No passado a radioatividade era expressa em Curies (Cu), definido como a taxa de desintegração de um 1 g de Rádio, que era considerado ser $3,7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo. Esta unidade foi substituída por uma unidade internacional, definida pelo Sistema Internacional (SI) de unidades como a unidade de atividade, designada por Becquerel (Bq), que é definida por 1 desintegração por segundo. (2,11)

$$1 \text{ curie (Ci)} = 3,7 \times 10^{10} \text{ desintegrações por segundo (dps)}$$

$$1 \text{ becquerel (Bq)} = 1 \text{ dps} = 2,7 \times 10^{11} \text{ Ci}$$

$$1 \text{ kilobecquerel (kBq)} = 10^3 \text{ dps} = 2,7 \times 10^8 \text{ Ci}$$

$$1 \text{ megabecquerel (MBq)} = 10^6 \text{ dps} = 2,7 \times 10^5 \text{ Ci}$$

4.3.4. Tempo de semi-vida

Os radionuclídeos decaem de uma forma exponencial, como referido anteriormente, por isso o termo semi-vida é muitas vezes usado para caracterizar o decaimento. O tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) é a quantidade de tempo necessária para que a atividade de um radionuclídeo se reduza a metade. Está diretamente relacionada com a constante de decaimento através da seguinte equação [10] (2,3,10):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda} \quad [10]$$

5. Radiofármaco

Segundo a US Food and Drug Administration, o termo radiofármaco representa qualquer molécula radiomarcada destinada ao uso humano. Em Medicina Nuclear quase 95% dos radiofármacos são usados para diagnóstico e apenas 5% para terapêutica. (2)

Normalmente, o radiofármaco é composto por um radionuclídeo, que fornece a radiação desejada e um composto químico que vai determinar a distribuição *in vivo* e o comportamento fisiológico do radiofármaco. A utilidade do radiofármaco vai ser determinada pelas características destes dois componentes. Quando se produz o *design* de um radiofármaco, o composto químico é escolhido consoante a ligação que tem ao órgão alvo ou a participação que este composto vai ter na função fisiológica do órgão alvo. Este composto químico não deve tóxico para administração humana e deve ser seguro. O radionuclídeo adequado quando ligado ao composto, depois da administração deve emitir radiação de forma a ser detetada por detetores adequados para a radiação. (2)(4)

Na Medicina Nuclear o diagnóstico pode envolver quatro tipos de avaliação: 1) perfusão, transporte e localização celular de várias moléculas, 2) metabolismo, 3) funções fisiológicas dos órgãos e 4) transmissores intra e extracelulares. (12)

Um radiofármaco deve ser estéril, apirogénico, seguro para uso humano e eficaz para uma aplicação clínica específica. Tal como os fármacos convencionais, devem ser submetidos a controlo de qualidade (8,13)

Na Tabela 1 apresentam-se as características de um radiofármaco ideal para diagnóstico.

Tabela 1- Características de um radiofármaco ideal. Adaptado da referência (4)

Fácil acesso	O radiofármaco deve ser de fácil obtenção, de baixo e de forma a estar disponível em qualquer serviço de Medicina Nuclear. Quanto mais complicado for o processo de fabrico, mais dispendioso será o radiofármaco.
Período de semi-vida efetivo curto	Este período não deve ser muito curto visto à atividade não poder decair antes de se iniciar a deteção das imagens. No entanto, não pode ser muito longo de forma a não existir demasiada exposição à radiação. O tempo de deteção das imagens depende da quantidade de atividade administrada, da acumulação no órgão alvo e da definição da janela da câmara gama.
Emissão de radiação γ	Os radionuclídeos que decaem por emissão de radiação α ou β^- não devem ser usados em radiofármacos para diagnóstico, pois causam danos nos tecidos.
Decaimento por captura eletrónica ou transição isomérica	Os radionuclídeos para diagnóstico devem emitir radiação γ entre 30 a 300 keV.
Elevada acumulação nos órgãos alvo	É desejável que o radiofármaco esteja localizado preferencialmente no órgão em estudo, uma vez que a atividade nas áreas adjacentes pode ocultar detalhes importantes da imagem nos órgãos alvo.
Clearance Renal	Esta é a via de excreção preferencial pois é o meio de excreção mais rápido e que diminui o tempo de exposição ao radiofármaco.

5.1. Reações Adversas

Os radiofármacos são extremamente seguros sendo as reações adversas moderadas pouco usuais, e as reações severas são muito raras. Existem menos de 200 reações graves descritas na literatura mundial, embora dezenas de milhões de doses sejam administradas anualmente. Estima-se que a incidência seja de 1 a 6 reações por 100 000 injeções.

A maioria das reações adversas reportadas são de natureza alérgica. As manifestações clínicas são rash cutâneo, comichão, tonturas, náuseas, arrepios, urticária e vômitos. Estas reações podem ocorrer entre 5 minutos até 48 horas após a injeção do radiofármaco.

O rash cutâneo, tontura e / ou dor de cabeça foram frequentemente relatadas após administração do radiofármaco FDG-¹⁸F. (3,7)

6. Controlo de Qualidade de Radiofármacos

A nível hospitalar, a maior parte dos radiofármacos são preparados por reconstituição através de *kits* prontos para utilização com o radionuclídeo apropriado. Os testes de controlo de qualidades associados aos *kits* e a produção de radionuclídeos a partir da sua fonte primária são da responsabilidade dos fabricantes enquanto que aqueles associados à reconstituição e preparação dos radionuclídeos são da responsável da radiofarmácia. Podemos dividir os testes de controlo de qualidade em duas classes: testes biológicos e testes físico-químicos. (2,3,14)

6.1. Testes biológicos

6.1.1. Esterilidade

Esterilidade é a ausência de microrganismos no radiofármaco e é conseguida através da esterilização prévia de todos materiais usados na preparação de soluções, por autoclavagem e / ou filtração por membrana do radiofármaco usando filtros de membrana com 0,22 µm de tamanho de poro. Os dois métodos mais usados nos testes de esterilidade são o teste de cultura de colónias e a radiorespirometria. (2,14)

6.1.2. Apirogenicidade

Os pirogénios podem ser polissacáridos ou proteínas produzidas pelo metabolismo de microrganismos ou detritos de membranas celulares. São solúveis em água, estáveis ao calor e filtráveis. De forma a prevenir a contaminação pirogénica dos radiofármacos, todo o equipamento deve ser aquecidos a 200 °C durante 2 h.

Caso as soluções injetáveis contenham pirogénios produzem febre, arrepios, leucopenia, dores nas articulações, suores e cefaleias após 0,5 - 2 horas após a injeção. (2,14)

6.1.3. Toxicidade

A toxicidade é uma resposta farmacológica negativa do tecido à substância administrada. Os testes de toxicidade devem ser usados em pelo menos dois animais de espécies diferentes, no entanto devido à nova regulação que restringe o uso de animais

para fins experimentais tem-se optado por uso de culturas celulares e modulação computacional. (2,15)

6.2. Testes físico-químicos

6.2.1. Aparência física, tamanho da partícula

Antes da injeção intravenosa, o radiofármaco é observado visualmente para examinar se o radiofármaco é uma solução verdadeira ou constituída por partículas. As soluções constituídas por partículas incluem os coloides, macro agregados de albumina e células do sangue. Se uma solução verdadeira contiver partículas ou se se observar uma alteração da cor, esta não deve de ser administrada. (2,14,15)

No caso de radiofármacos constituídos por coloides O tamanho da partícula é avaliado através de ultramicroscopia e deve de estar compreendido entre 1-100 nm. No caso dos agregados estes são avaliados através da utilização do microscópio ótico e devem ter um tamanho entre 10-100 μm . As preparações farmacêuticas contendo partículas com tamanho superior a 150 μm não devem ser utilizadas devido ao risco de poder ocorrer obstrução das arteríolas pulmonares. (14)

6.2.2. Pureza Radionuclídica

A pureza Radionuclídica é definida como a fração da radioatividade na forma do radionuclídeo desejado presente no radiofármaco. (2)

A presença de impurezas radionuclídicas pode causar o aumento da dose de radiação para o paciente e originar uma degradação da qualidade das imagens adquiridas.(2,15)

6.3. Tipos de preparações radiofarmacêuticas

6.3.1. Preparações radiofarmacêuticas

São radiofármacos constituídos por um radionuclídeo com uma semi-vida suficientemente longa, que permita que este seja produzido industrialmente e distribuído até ao local de administração.

As doses individuais preparadas *in situ*, devem ser etiquetadas com a identificação do radiofármaco, da atividade, do prazo de validade e respectivas advertências. (7)

6.3.2. Preparações radiofarmacêuticas preparadas a partir de produtos semi-manufaturados *kits frios*

A maioria dos radiofármacos são preparados deste modo, porque os radionuclídeos que os constituem têm tempos de semi-vida curtos, o que requer que a preparação do radiofármaco seja realizada antes da administração. (3,15)

Um *kit frio* é uma formulação que contém o composto a ser marcado, assim como outros reagentes necessários à reação de marcação e excipientes. Dentro dos reagentes necessários à reação temos o agente redutor, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tampão, entre outros. (3)

Os *kits* são liofilizados. A liofilização permite que todo o material do *kit* seja seco e de fácil reconstituição, e permite uma estabilidade por maior tempo do *kit*. (3)

A preparação de cada radiofármaco deve ser executada segundo critérios rigorosos nomeadamente a atividade a utilizar, condições de marcação. Depois da reconstituição e preparação do radiofármaco deve ainda realizar-se o controlo de qualidade, com determinação da pureza radionuclídica. (7)

7. Imagens Tomográficas

A imagiologia nuclear apresenta duas técnicas: Tomografia computadorizada de emissão de fóton simples (SPECT), que utiliza radionuclídeos que emitem radiação γ como o ^{99m}Tc ou ^{123}I e a Tomografia por emissão de positrões (PET) que utiliza radionuclídeos emissores β^+ , como por exemplo o radionuclídeo ^{18}F .

Um sistema de imagiologia consiste num detetor posição-sensível que deteta os fótons γ ou positrões emitidos pelo radionuclídeo do radiofármaco administrado (2). A diferença entre a utilização de fótons ou positrões, deve-se ao facto de que estes últimos não interagem com a matéria e conseguem assim percorrer distâncias maiores, acabando por perder energia e desacelerando rapidamente.

Uma limitação intrínseca das câmaras de cintilação é que estas adquirem imagens de distribuições de atividades tridimensionais em exibições bidimensionais. Imagens de estruturas em três dimensões, são obscurecidas pelo tecido e estruturas adjacentes. Uma maneira de resolver este problema é obter imagens em diferentes ângulos ao redor do paciente, como projeções anteriores, posteriores, laterais e oblíquas. No entanto, o sucesso da técnica é limitado pela complexidade das estruturas em torno do órgão alvo.

7.1. Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Simples (SPECT)

Os sistemas SPECT (Figuras 2 e 3) mais comuns consistem numa câmara gama. Geralmente estas são constituídas por colimadores, cristais de cintilação, tubos fotomultiplicadores, pré-amplificador, amplificador, circuito de posição e um computador. (2,10)

Quando um paciente é injetado com o radiofármaco e preparado para a aquisição das imagens, o primeiro componente de hardware que o fóton encontra são os colimadores.

Os colimadores funcionam como filtros e guias, estando localizados entre o paciente e os cristais de cintilação. São normalmente constituídos fragmentos de chumbo perpendiculares ao plano dos cristais de cintilação e bloqueiam a deteção de um fóton, se o ângulo de incidência for muito elevado.

Os fótons que conseguem atingir os cristais depositam energia, que é absorvida pelos átomos que constituem o cristal (normalmente de iodeto de sódio ativado com tálio)

e é reemitida sobre a forma de pulsos fluorescentes, que são designados por eventos de cintilação e a sensibilidade de um detetor é definida como a percentagem de eventos que este consegue contar.

Os tubos fotomultiplicadores convertem os eventos em sinais elétricos. Cada evento é detetado simultaneamente por vários fotomultiplicadores, sendo que a distribuição das intensidades de luz detetadas por cada fotomultiplicador permitem a localização do evento com precisão.

Na fase posterior, o sinal elétrico é pré-amplificado, filtrado e corrigido. Os pulsos entram num analisador de pulsos elétricos que mede a sua amplitude e comparando-os com valores pré-definidos armazenados.

No final, os dados são então transferidos para um computador que através de uma série de algoritmos analisa os valores adquiridos e converte visualmente a distribuição do radiofármaco, na forma de imagens tomográficas. (10)

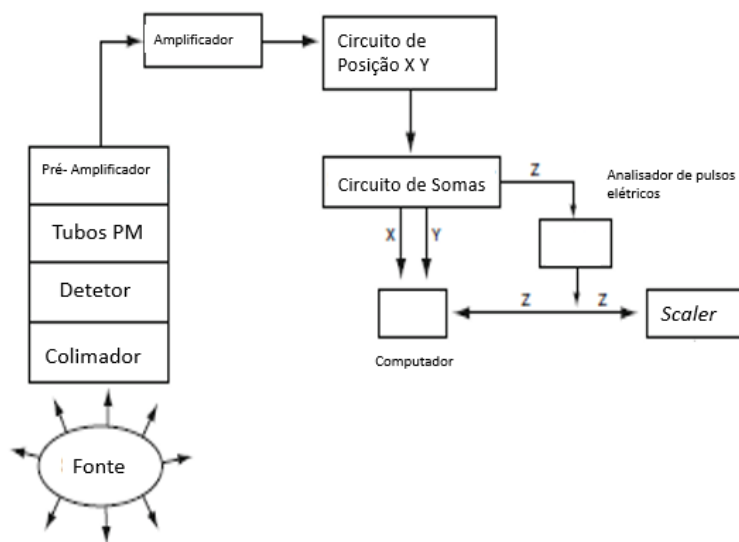


Figura 2 - Esquematização de uma câmara de cintilação. Adaptado da referência (4)

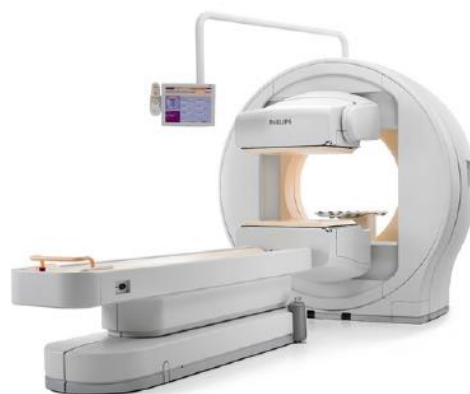


Figura 3 - Câmara de Cintilação SPECT. Adaptado da referência (4)

7.2. Tomografia por emissão de positrões (PET)

A tomografia por emissão de positrões (PET) consiste na detecção coincidente de dois fótons, de energia igual a 511 keV, emitidos em direções opostas após aniquilação de um positrão por um elétron. Os 2 fótons são detetados por dois detetores coincidentemente, sendo a informação recolhida por vários ângulos ao longo do eixo do paciente e que mais tarde usado para converter em imagens a atividade de distribuição no ponto de interesse. Um diagrama esquemático do sistema PET usando quatro pares de detetores e encontra-se ilustrado na Figura 4.

Os detetores são feitos constituídos principalmente por iodeto de sódio (NaI).

Os sistemas PET usam vários detetores distribuídos de dois a oito anéis circunferenciais hexagonais ou octogonais ao redor do paciente. Cada detetor é conectado ao detetor oposto por um circuito de coincidência. Assim, todas as contagens coincidentes de diferentes cortes em ângulos de 360° ao redor do paciente são adquiridos simultaneamente em numa matriz de 64×64 , 128×128 ou superiores, com o auxílio de um computador. (2,16)

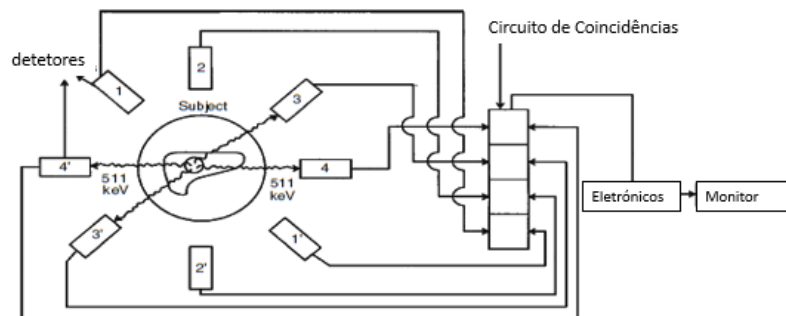


Figura 4 - Esquemática do sistema PET com os pares de detetores. Adaptado referência (4)

7.3. SPECT vs PET

As principais diferenças entre as duas técnicas consistem no tipo de radionuclídeos usados em cada uma delas. Na SPECT utiliza-se um radionuclídeo emissor de fótons, enquanto na PET se usa um radionuclídeo emissor de positrões. Após a sua emissão, cada positrão emitido vai interagir com os tecidos, perdendo energia e desacelerando. Quando os fótons atingem velocidades suficientemente baixas, existe uma grande probabilidade de aniquilação do positrão com um dos elétrons do meio. Dessa aniquilação surgem dois fótons em direções opostas. Cada par de fótons gerado desta maneira é conhecido pelo

nome de coincidência. Podemos assim constatar que o detetor da PET *scanner* funciona não só como um detetor de eventos, mas igualmente como um detetor de coincidências (pares de fótons).

Outra diferença no detetor PET é facto de este não possuir colimadores, isto porque uma das peças fundamentais do detetor PET é o circuito de coincidências, que define uma janela temporal de coincidências (entre 6- 12 ns), ou seja, quando dois fótons são detetados dentro desta janela satisfazem o critério e são contabilizados. Assim sendo, todos os eventos isolados são automaticamente excluídos pelos circuitos, não necessitando por isso da barreira física que são os colimadores. No entanto devido, aos fótons reagirem com o tecido alvos, estes podem ser absorvidos e não serem detetados, outros podem dispersar-se por zonas muito distintas do local onde ocorre a aniquilação. Por esta é que a PET *scanner* tem de ser capaz de diferenciar as coincidências verdadeiras e as coincidências de *scattering*, das coincidências verdadeiras esporádicas e das coincidências aleatórias. (2,16)

8. Imagiologia Cerebral

8.1. Encéfalo e a Barreira Hematoencefálica

O Sistema Nervoso pode ser dividido em Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico. O Sistema Nervoso Central (SNC) é por definição o conjunto do encéfalo e da coluna vertebral, sendo os responsáveis por receber a informação sensorial e controlar a resposta do organismo. O encéfalo é composto por dois hemisférios cerebrais simétricos separados por uma fissura longitudinal (fissura inter-hemisférica). Cada hemisfério tem quatro lobos – o frontal, o parietal, o temporal e o occipital. (17,18)

No encéfalo saudável, a passagem da maioria das substâncias dos capilares cerebrais para o espaço extravascular é restrito, devido à presença de uma barreira designada barreira hematoencefálica (BHE). Esta barreira é formada por células endoteliais unidas por *tight junctions*, astrócitos, pericitos, neurónios e matriz extracelular. O grau de permeabilidade varia com a natureza do material e com variados mecanismos de transportadores os quais facilitam ou dificultam a passagem através das membranas celulares envolvidas. Deste modo, para que um composto atravessa a BHE deve idealmente apresentar as seguintes características: 1) ser neutro; 2) ter uma massa molecular inferior ou igual a 400 Da; 3) um log P inferior ou igual a 5. (5,18)

Para conseguir atravessar a BHE um radiofármaco, deve ter uma elevada absorção cerebral, elevada taxa sangue-cérebro elevada, uma retenção elevada e uma redistribuição baixa.

Os radiofármacos utilizados para imagiologia podem ser divididos em duas grandes categorias: os difusíveis e os não difusíveis. Os difusíveis são lipofílicos e atravessam facilmente a BHE, como exemplo podemos referir o HMPAO-^{99m}Tc, o ECD-^{99m}Tc e o FDG-¹⁸F. Os não difusíveis são polares e hidrofílicos e não atravessam a BHE em condições normais, só ocorrendo este facto se existir destruição da BHE, como é o caso do ião pertecnetato (^{99m}TcO₄⁻). (19)

8.2. Estratégias de Imagiologia Cerebral

A avaliação das variáveis neuroquímicas e neurofisiológicas por imagiologia cerebral podem basear-se em duas estratégias.

Uma primeira abordagem visa a avaliação de variáveis básicas relacionadas com a atividade funcional do cérebro e metabolismo energético, com o fluxo sanguíneo, taxas

de metabolismo de glucose e oxigênio. Esta primeira abordagem dá-nos uma avaliação da função cerebral de forma mais ampla, sendo por vezes usada em estadios mais precoces, para se avaliar se existe alguma disfunção ao nível do cérebro do paciente.

A segunda abordagem é baseada na avaliação da síntese e recaptção de neurotransmissores, densidade de recetores e na atividade enzimática, estas variáveis estão relacionadas com a função química da população neuronal heterogénea que compõem o SNC. Esta abordagem requerem um diagnóstico prévio mais consistente.
(5,13)

9. Radiofármacos de SPECT

9.1. ^{99m}Tecnécio

O Tecnécio é um elemento de transição do grupo VIIB da Tabela Periódica, com número atômico quarenta e três e configuração eletrônica $[\text{Kr}]4d^55s^2$. Os seus números de oxidação que podem variar de -1 a +7, o que lhe permite formar diversos compostos com diferentes ligandos e com números de oxidação diferentes, sendo os mais comuns o +5, +4, +3 e -1.

Quando é eluído do gerador o ião $^{99m}\text{TcO}_4^-$ apresenta um número de oxidação +7. Nas preparações farmacêuticas o ião pertecnetato é reduzido de +7 para um número inferior, geralmente +4, para permitir a marcação com um ligando adequado, obtendo-se o radiofármaco. São utilizados como agentes redutores o cloreto de estanho(II) hidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), que reduz o Tc(VII) para estados com números de oxidação inferiores como Tc(V) ou Tc(IV).

O ^{99m}Tc possui características químicas e físicas que o tornam o radionuclídeo ideal para imagiologia por SPECT. (2,4)

9.1.1. Características químicas

- A solução de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ eluída do gerador (ver página 24), não necessita da purificação, se cumpridas todas as condições de qualidade do gerador, podendo ser administrada diretamente no paciente ou utilizado para preparar radiofármacos marcados com ^{99m}Tc . (4)

9.1.2. Características físicas

- A radiação γ emitida ^{99m}Tc é mono-energética e igual a 140 keV. É facilmente colimada e produz um número suficiente de fótons para a aquisição de imagens.

- O tempo de semi-vida do ^{99m}Tc é igual 6,02 h o qual é suficientemente curto para causar a mínima exposição à radiação ao paciente, mas é suficientemente longo para permitir a obtenção a informação de diagnóstico por SPECT.

- O ^{99m}Tc não emite partículas β^- o que reduz a dose de radiação invejável para os profissionais de saúde durante a marcação dos radiofármacos como os pacientes durante a realização da cintigrafia SPECT.(4)

9.1.3. Gerador de ^{99}Mo / $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Um gerador é construído com base no princípio da relação dos decaimentos entre o radionuclídeo pai com semi-vida longa e o radionuclídeo filho de semi-vida curta. É importante que as propriedades químicas dos dois radionuclídeos sejam diferentes, de forma a poderem ser separados.

O radionuclídeo ^{99}Mo tem uma semi-vida de 66 h e decai por emissão β^- (Figura 5). Originando 87 % de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e 13% de ^{99}Tc . (20)

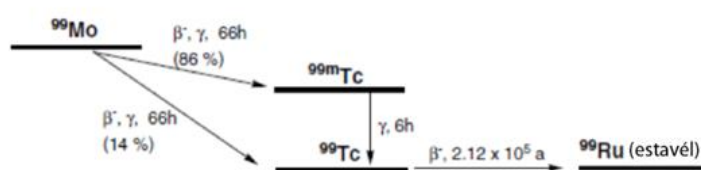


Figura 5 - Esquema do decaimento radioativo no gerador de ^{99}Mo / $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Adaptado da referência (20)

O ^{99}Mo é produzido no reator nuclear por fissão do ^{235}U segundo a reação nuclear $^{235}\text{U} (n, f) ^{99}\text{Mo}$. O anião molibdato ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$) é adsorvido numa coluna de alumina (Al_2O_3) em meio ácido (Figura 6). As condições de pH favorecem a formação de espécies oligoméricas como o heptamolibdato ($\text{Mo}_7\text{O}_{24}^{6-}$) ou o heteropolímero do tipo $\text{Al}(\text{Mo}_6\text{O}_{24})^9$ espécies que ligam irreversivelmente à superfície da alumina. A coluna é eluída periodicamente com soro fisiológico esterilizado (NaCl 0,9%) que retira o tecnécio na forma de pertecnetato de sódio ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$). A coluna está ligada a dois frascos, localizados no topo do gerador, um dos quais frascos contém o eluente e o outro o composto que se pretende marcar. A coluna do gerador é blindada com chumbo para proteção dos utilizadores contra a radiação.(2–4)

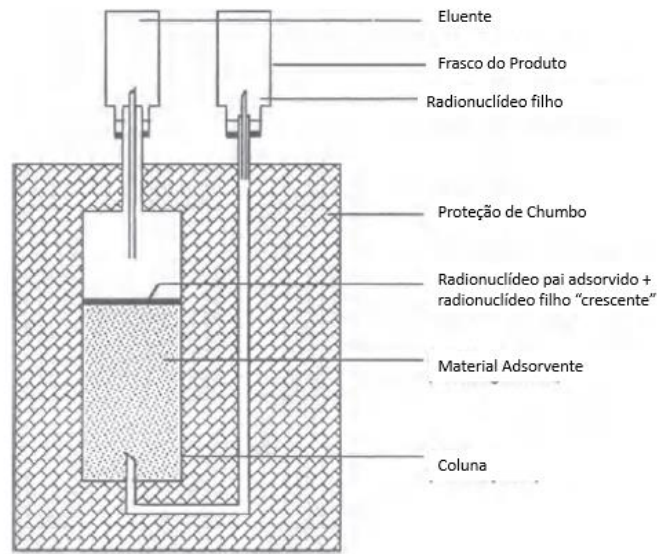


Figura 6 – Esquema de um gerador $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$, adaptado da referência (4)

Tabela 2- Constituintes do gerador de $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$. Adaptado da referência (4)

Radionuclídeo pai	Radioquímico pai	Radionuclídeo filho	Radioquímico filho	Eluente	Material Adsorvente
^{99}Mo	$^{99}\text{MoO}_4^{2-}$	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	NaCl 0,9%	Al_2O_3

Os tempos de eluição do radionuclídeo filho devem ser espaçados de forma a obter-se a atividade máxima. Pois estamos perante um equilíbrio transiente (Figura 7).

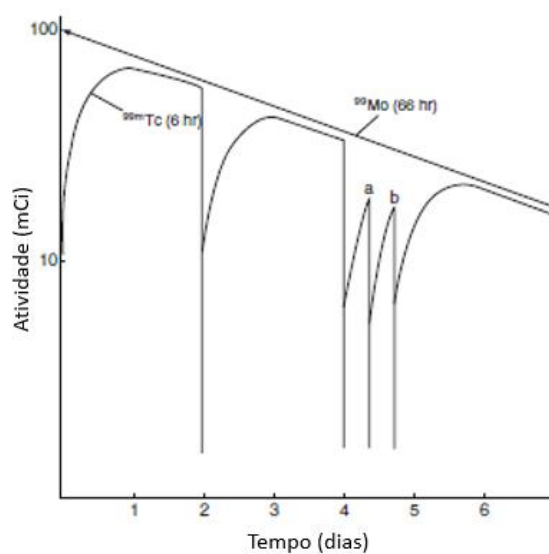


Figura 7 – Equilíbrio Transiente $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$. Adaptado da referência (2)

9.1.4. TRODAT-1-^{99m}Tc

Os transportadores da dopamina (DAT) estão presentes na membrana pré-sináptica dos nervos dopaminérgicos terminais, cuja função é transportar o neurotransmissor, dopamina desde o espaço sináptico para o interior do neurónio pré-sináptico, onde pode ser armazenado em vesículas ou degradado.

O TRODAT-1 (2-[[2-[[[3-(4-clorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-il]metil](2-mercaptoetil)amino]etil]amino]-etanotiolato(3)-oxo-[1R-(exo-exo)])-^{99m}Tc (Fig. 8) é o primeiro radiofármaco marcado com ^{99m}Tc seletivo para os transportados de dopamina. Este composto apresenta um núcleo de TcO(III)N₂S₂, ligado a um anel de tropano na posição 2β.

Este radiofármaco é importante para o diagnóstico precoce da Doença de Parkinson, ou para diagnóstico de outras doenças que provoquem alterações nos transportadores dopaminérgicos do terminal neuronal pré-sináptico do cérebro. (21,22)

Quando ocorre degeneração neuronal, o número de DAT diminui, sendo que o TRODAT-1-^{99m}Tc tem afinidade para os mesmos, sendo possível quantificar a degeneração neuronal antes de se observarem sintomas por parte do paciente.

Para a preparação do TRODAT-1-^{99m}Tc está disponível um *kit* liofilizado, constituído com TRODAT-1 livre, glucoheptonato de sódio, EDTA, cloreto de estanho(II) di-hidratado. O *kit* é reconstituído com o Na^{99m}TcO₄ e em seguida colocado na autoclave a 121 °C, durante 30 min, e deixa-se arrefecer à temperatura ambiente. (22) O complexo obtido apresenta uma pureza radioquímica superior a 90%, comprovada por HPLC. Adiciona-se tampão fosfato para estabilizar o valor pH entre 5 e 7 (23).

Diversos estudos revelaram acumulação de radioatividade no fígado sugerindo que a maioria da radioatividade é eliminada pelo sistema hepático.

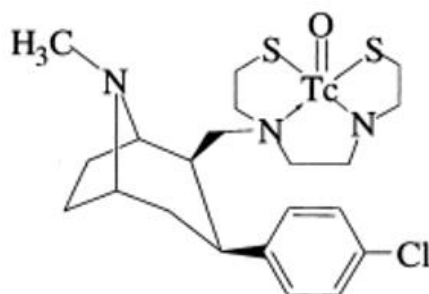


Figura 8 – Estrutura química do TRODAT-1-^{99m}Tc. Adaptado da referência (20)

9.1.5. HMPAO-^{99m}Tc

O hexametilpropileno amina oxima (HMPAO) é um ligando tetradentado que forma um complexo neutro e lipofílico com o ^{99m}Tc (Figura 9) após redução com Sn²⁺. O HMPAO apresenta dois estereoisômeros: o d,l-HMPAO e o meso-HMPAO. A absorção cerebral do isômero d,l é muito superior à do meso e por isso têm de ser separados através de cristalizações repetidas, antes de se efetuar a complexação com o ^{99m}TcO₄⁻. (2)

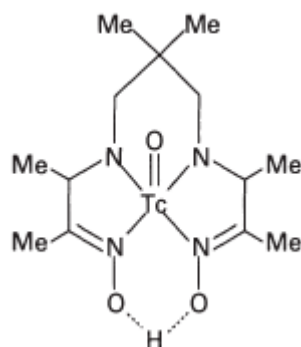


Figura 9 – Estrutura química do HMPAO-^{99m}Tc. Adaptado da referência (4)

Existem *kits* comerciais disponíveis para a produção do HMPAO-^{99m}Tc. Estes *kits* são constituídos por uma mistura liofilizada de d,l-HMPAO puro e de cloreto de estanho(II) di-hidratado e de cloreto de sódio. Utilizam-se 5 ml de ^{99m}TcO₄⁻ são transferidos para um frasco de 10 ml numa atmosfera de azoto. Agita-se até todo o conteúdo sólido se encontrar dissolvido. A reação de complexação deverá ter uma taxa de eficácia superior a 80%. O ^{99m}TcO₄⁻ não pode ter sido eluído do gerador há mais de 2 horas e não pode ter sido feita uma eluição nas últimas 24 horas. (2)

O HMPAO-^{99m}Tc degrada-se ao longo do tempo originando um complexo secundário com absorção cerebral baixa, por esta razão o HMPAO-^{99m}Tc deve ser administrado 30 minutos após a sua preparação. A instabilidade deste radiofármaco tem sido atribuída por 3 fatores. O primeiro ao valor elevado pH que se utilizou para reconstituição (9.8). A presença de intermediários radiolíticos como radicais livres hidroxilo e ao excesso de iões Sn²⁺. Por isso para tentar precaver esta instabilidade os *kits* mais recentes passaram a incluir uma solução estabilizadora de cobalto em vez do tampão fosfato e azul de metileno.

O complexo HMPAO-^{99m}Tc não tem carga, é lipofílico e com massa molecular suficientemente baixa para atravessar a BHE. Quando chega ao cérebro sofre conversão enzimática num complexo com carga que não volta a atravessar a BHE, ficando retido cérebro e sendo libertado de forma mais lenta.

A fixação no cerebral, atinge um máximo de 3,5 a 7% da dose injetada um minuto após a administração. A atividade cerebral diminuí por *wash out* cerebral, nos 2 minutos seguintes, mas minimamente diminuída nas 24h subsequentes. (24)

Após a administração cerca de 20% da dose é imediatamente eliminada pelo fígado. Aproximadamente 40% da dose injetada é excretada pelos rins durante 48 horas. (2,25)

A dose recomendada par cintigrafia de perfusão cerebral em adultos e idosos é de 350-500 MBq (10-13,5 mCi) por injeção intravenosa. Após 2 minutos da administração pode efetuar-se a imagiologia cerebral.(24)

O HMPAO-^{99m}Tc está indicado para cintigrafias cerebrais, diagnóstico de anomalias do fluxo sanguíneo cerebral regional, como doenças vasculares cerebrais, epilepsia, doença de Alzheimer e após enfarte. É ainda indicado para marcação de leucócitos *in vitro*.

9.1.6. ECD- ^{99m}Tc

A estrutura molecular d O *N,N'*-etilenodi-*L*-cisteinato de dietilo (ECD), apresenta dois estereoisómeros o *l,l*-ECD e o *d,d*-ECD. Ambos estes dois isómeros atravessam a BHE, mas apenas *l,l*-ECD é metabolizado enzimaticamente obtendo-se um molécula mais polar que fica retido no cérebro.o *l,l*-ECD-^{99m}Tc consiste numa estrutura central de Tc=ON₂S₂, com um número de coordenação +5 (Figura 10), este complexo lipofílico e neutro. (2,4)

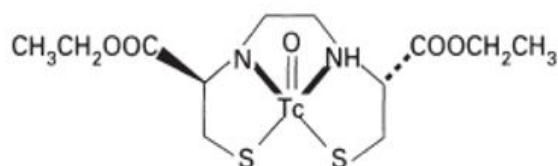


Figura 10 – Estrutura química do *l,l*-ECD-^{99m}Tc. Adaptado da referência (4)

O *kit* para a produção do ECD-^{99m}Tc contém dois fracos A com uma mistura liofilizada de *l,l*-ECD.2HCl, cloreto de estanho(II) di-hidratado, EDTA na forma de sal dissódico e manitol, sob atmosfera de azoto. Os dois frascos B contém tampão fosfato a pH 7.5 e água para injetáveis. Para a preparação do radiofármaco adiciona-se 3 ml de solução salina isotónica no frasco A para dissolver o conteúdo liofilizado e agita-se durante alguns segundos. A marcação é realiza adicionando-se 3.70 GBq (100 mCi) de

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ no frasco B e retira-se um 1 ml de solução do frasco A e adiciona-se ao frasco B. Agita-se o frasco B e deixa-se incubar durante 30 minutos à temperatura ambiente. A taxa de marcação é superior a 90%, que pode ser comprovada através de cromatografia em camada fina. Finalmente obtém-se uma solução incolor, estéril, com pH entre 6,6 e 7,8. Após reconstituição, o radiofármaco deve ser armazenado entre 15-25 °C, no frasco A e ao abrigo da luz. (13)

A dose recomenda para administração intravenosa para um paciente de 70 kg é de 370-1110 MBq (10-30 mCi), para a cintigrafia de perfusão cerebral.

Estudos realizados em 21 voluntários saudáveis mostraram que a captação cerebral variava entre 4,8-6,5% da dose injetada, cinco minutos após a administração. É excretado preferencialmente através dos rins, sendo que em 2 horas 50% da dose injetada é excretada, e 74% após 24 horas. A quantidade de ECD- ^{99m}Tc no cérebro é estável até 6 horas, sendo que as imagens de melhor resolução são obtidas entre 30-60 minutos após a administração. (26)

O ECD- ^{99m}Tc é usado clinicamente para diagnóstico de anomalias de perfusão, diferenciação da doença de Alzheimer e de demência multifatorial. (26)

9.2. ^{123}I Iodo

O ^{123}I (Iodo (^{123}I)) é um radionuclídeo muito útil na Medicina Nuclear devido às suas excelentes características de radiação, como o decaimento por captura eletrónica, o tempo de semi-vida de 13,2h e emissão de raios γ de 159 keV. (2,17)

Pode ser produzido direta ou indiretamente, através de reações nucleares num ciclotrão.

As reações nucleares diretas são aquelas onde o ^{123}I é produzido diretamente. Neste procedimento pode ocorrer contaminação por outros radioisótopos de iodo, como ^{124}I e ^{125}I . No método direto, o ^{123}I é produzido num ciclotrão por bombardeamento de Antimónio-121 (^{121}Sb), ou Telúrio-122 ou Telúrio-124 (^{122}Te ou ^{124}Te). Após o bombardeamento, o alvo é dissolvido em meio ácido e o iodo é recolhido por destilação com hidróxido de sódio diluído.(2)

O método indireto, consiste no bombardeamento do ^{127}I de forma a produzindo-se Xénon-123 (^{123}Xe), que decai para o ^{123}I com uma semi-vida de 2.1 horas. Estas reações permitem produzir ^{123}I livre de contaminação de outros radioisótopos de iodo. (2,3)

9.2.1. Ioflupano-¹²³I (FP-CIT-¹²³I)

O Ioflupano (N- Ω -fluoropropil-1-2 β -carbometoxi-3 β - [4-iodofenil] nortropano) (Figura 11) é um análogo da cocaína que se liga com elevada afinidade aos transportadores da dopamina dos neurónios pré sinápticos (DAT). O FP-CIT-¹²³I foi desenvolvido para obtenção de imagens por SPECT com a finalidade de visualizar a densidade de transportadores de dopamina no corpo estriado.(27)

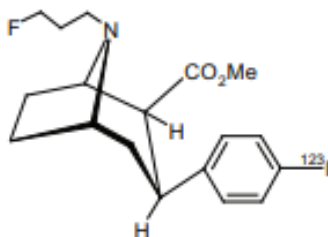


Figura 11 - Estrutura química do FP-CIT-¹²³I. Adaptado da referência (25)

O FP-CIT-¹²³I é comercializado sobre a forma de uma solução transparente e incolor, fornecido em frascos de utilização única com 2,5 mililitros. Cada mililitro, contém 0,07 a 0,13 μ g de ioflupano, 74 MBq (2 mCi) de ¹²³I, 5,7 mg de ácido acético, 7,8 mg de acetato de sódio e 0,05 mL (5%) de etanol. O pH da solução está compreendido entre 4,2 e 5,2.

A dose recomenda de FP-CIT-¹²³I é de 111 a 185 MBq (3 a 5 mCi) e deve ser administrado por via intravenosa muito lentamente. É importante que 1 hora antes da administração do radiofármaco se administre uma dose única de solução de iodeto de potássio ou solução de Lugol (equivalente a 100 mg de Iodo) ou perclorato de potássio (4600 mg) de forma a minimizar a absorção de ¹²³I por parte da tiroide. A obtenção de imagens SPECT deve ocorrer 3 a 6 horas após a administração.

A captação pelo cérebro é rápida, sendo 7% da atividade injetada até aos 10 minutos, decrescendo 3% após 5 horas. O FP-CIT-¹²³I é rapidamente eliminado do sangue após a injeção, permanecendo 5% da atividade administrada 5 minutos após a injeção. 48 horas após a administração 60% da radioatividade injetada é eliminada na urina, sendo a excreção fecal de 14%. (27,28)

O FP-CIT-¹²³I está indicado para casos de doentes com síndrome de Parkinson clinicamente não definido, pessoas que apresentam sintomas precoces, de forma a auxiliar e diferenciar entre o tremor essencial e doença de Parkinson idiopática, a Atrofia Multi-

sistêmica e paralisia supranuclear. Pode ainda ser usado para ajudar a diferenciar entre provável demência por Corpos de Lewy e Doença de Alzheimer. (27)

10. Radiofármacos PET

Para se escolher o radionuclídeo que pode ser empregue na PET, existem uma série de princípios aos quais o radionuclídeo tem de obedecer para se produzir o radiofármaco. Em primeiro deve apresentar um decaimento por positrões e o seu tempo de semi-vida deve ser curto. Deve ser de fácil produção por um processo seguro e o menos dispendioso possível. Por último, deve ser compatível com biomoléculas de interesse para a obtenção do radiofármaco. (16,29)

Os principais radionuclídeos utilizados são o Fluor-18, o Carbono-11, o Azoto-13 e o Oxigénio-13, cujas características estão referidas na Tabela 3: (27)

Tabela 3 - Características físicas dos principais radionuclídeos utilizados em PET. Adaptado da referência (27)

Radionuclídeo	t _{1/2}	Decaimento (%)	Energia (MeV)	Reações Produção
¹¹ C	20,4 min	β ⁺ (99)	0,96	¹⁴ N (p, α) ¹¹ C
¹³ N	10,2 min	β ⁺ (100)	1,19	¹⁶ O (p, α) ¹³ N ¹³ C (p, n) ¹³ N
¹⁵ O	124 s	β ⁺ (99.9)	1,72	¹⁴ N (d, n) ¹⁵ O
¹⁸ F	109,8 min	β ⁺ (97) EC (3)	0,635	¹⁸ O (p, n) ¹⁸ F ²⁰ Ne (d, α) ¹⁸ F

10.1. Fluor-18 (¹⁸F)

O ¹⁸F é o radionuclídeo mais utilizado na preparação de radiofármacos para PET. Isto é devido às suas características de emissão positrões de baixa energia, que permitem ter um curto alcance nos tecidos, formando imagens de alta resolução, por apresentar uma atividade específica elevada e poder ser produzido em grandes quantidades. O ¹⁸F é um radionuclídeo muito eletronegativo, isto permitindo que possa atuar como eletrófilo e reagir com muitos produtos químicos orgânicos ou inorgânicos. No entanto, pode funcionar também como nucleófilo, uma vez que apresenta um raio iónico muito semelhante ao do átomo de hidrogénio. Esta propriedade permite que este possa fazer ligações com compostos químicos (funcionando como um pseudo-hidrogénio), para

produção de radiofármacos, por meio da substituição de átomos de hidrogénio ou de grupos hidroxilo.(16,30,31)

10.1.1. Produção de ^{18}F

Um dos métodos principais de produção de ^{18}F é um método líquido que consiste na irradiação de ^{18}O -água com prótons num ciclotrão e recuperando o fluoreto de sódio- ^{18}F , atravessando a mistura alvo de água irradiada por uma coluna de resina de troca aniónica do tipo carbonato. A água atravessa a coluna e o ^{18}F fica retido na coluna sendo depois removido por eluição com uma solução de carbonato de potássio.

O outro método consiste na produção de ^{18}F , em que o alvo é um gás (^{20}Ne), pela seguinte reação $^{20}\text{Ne} (d, \alpha) ^{18}\text{F}$, que permite a obtenção de ^{18}F como gás fluoreto o qual é eletrofílico. (2)

10.1.2. FDG- ^{18}F

A 2-Fluor-2-desoxiglucose- ^{18}F (FDG- ^{18}F) (Figura 12) é normalmente produzida num local com um ciclotrão próximo. O método consiste numa reação nucleofílica de deslocação de um derivado de açúcar acetilado, seguindo-se uma hidrólise. Uma solução de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluormetano-sulfonil- β -D-manopiranosose, em acetonitrilo anidro, é adicionada a um resíduo seco de ^{18}F contendo amino-poliéter (Kryptofix 2.2.2) e carbonato de potássio. A mistura é aquecida sob refluxo durante 5 minutos. A solução é depois colocada numa coluna Sep-Pak C-18 para se eluírem os hidratos de carbono acetilados com tetrahydrofurano (THF), que em seguida é hidrolisado por refluxo com ácido clorídrico a 130°C durante 15 minutos. Por fim obtém-se a FDG- ^{18}F , colocando novamente o hidrolisado pela coluna Sep-Pak C-18. (2,32)

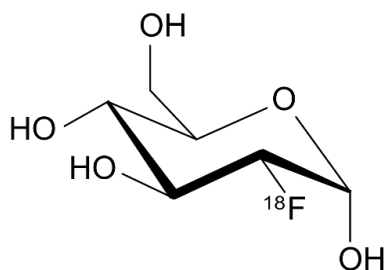


Figura 12 – Estrutura química da FDG- ^{18}F . Adaptado da referência (4)

A atividade recomendada para adultos de 70 kg é de 100 a 400 MBq, por injeção intravenosa direta. A FDG- ^{18}F atravessa a BHE, sendo e cerca de 7% das doses injetadas são acumuladas no cérebro num período que media os 80 a 100 minutos após

administração. Como a FDG é um análogo da glucose, a FDG-¹⁸F é transportada através da membrana celular de forma semelhante à glucose, no entanto apenas sofre a primeira etapa da glicólise que resulta na formação de FDG-6-fosfato-¹⁸F, que se mantém no interior das células, não sendo metabolizada posteriormente.

A eliminação da FDG-¹⁸F ocorre principalmente por via renal, em que 20% da atividade é excretada pela urina após duas horas da administração.

Os exames de emissão são habitualmente iniciados 45 a 60 minutos após injeção da FDG-¹⁸F. (33)

A FDG-¹⁸F é utilizado para diagnóstico de tumores recorrentes, estudos metabólicos do cérebro e do coração, assim como a detecção de focos epiléticos e a demência. (33)

10.1.3. FDOPA-¹⁸F

Tal como a FDG-¹⁸F, a fluoro-3,4-dihidroxi-fenilalanina-6-¹⁸F (FDOPA-¹⁸F) (Figura 13), também é produzida em espaços que tenham um ciclotrão próximo. Estão descritos vários métodos para sintetizar a FDOPA-¹⁸F, sendo que o método de fluordesmetalização usando agentes fluorados eletrofílicos, o mais comum. Este processo baseia-se numa reação de desmetalização de um precursor estanil, seguido de hidrólise ácida com HBr para desproteger os grupos funcionais e de purificação com HPLC. Esta síntese apresenta um rendimento entre 10 a 12 %. Normalmente, no final da preparação é adicionado EDTA e ácido ascórbico para estabilizar o radiofármaco. (2)

O isómero que se pretende obter é o 6-FDOPA-¹⁸F uma vez que a substituição na posição 6 não altera as propriedades da DOPA, enquanto que substituições nas posições 2 e 5 alteram.

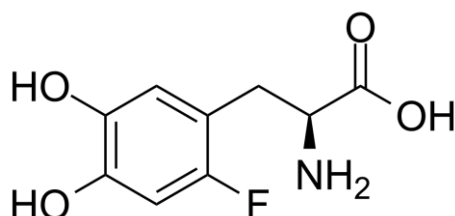


Figura 13 – Estrutura química da FDOPA-¹⁸F. Adaptado da referência (4)

A FDOPA-¹⁸F atravessa a BHE através do transportador usual de aminoácidos neutros (NAAT) e acumula-se rapidamente no cérebro, em particular no corpo estriado, atingindo a atividade máxima após 20 minutos da administração.

A FDOPA-¹⁸F é degradada pela monoaminoxidase e pela catecol-O-metiltransferase, dando origem a metabolitos ácidos incapazes de atravessar a BHE e entrar no plasma. Por isso para se poder aumentar a captação do radiofármaco, são administrados inibidores da DOPA descarboxilase, como a carbidopa que deve ser previamente administrada antes de ser injetado radiofármaco.

A FDOPA-¹⁸F é eliminada por meio de um processo cinético biexponencial, isto é, a atividade é excretada pelos rins, 50% desta com uma semi-vida de 0,7 horas e 50% com uma semi-vida de 12 horas. (34)

A atividade geralmente recomenda para adultos é de 187-370 MBq (5 a 10 mCi), deve ser feita por uma administração intravenosa lenta e direta. A aquisição da imagem PET pode ser “dinâmica” com início 90 a 120 minutos após a injeção, ou “estática” com inicio 90 minutos após a injeção.

Este radiofármaco é utilizado em doenças neurodegenerativas, nomeadamente no diagnóstico e progressão da doença de Parkinson para discriminar a DP de tremor essencial.(34)

10.1.4. Florbetapir-¹⁸F, Flutemetamol-¹⁸F e Florbetaben-¹⁸F

O Florbetapir-¹⁸F, Flutemetamol-¹⁸F e Florbetaben-¹⁸F são radiofármacos de Amiloide PET *scan* aprovados pela US Food and Drug Administration e pela European Medicines Agency no ano de 2014. Estes radiofármacos ligam-se às placas senis beta-amiloides no cérebro. Estudos de ligação utilizando métodos tradicionais de contraste em cérebros com doença de Alzheimer *post mortem* vieram demonstrar uma correlação estatisticamente significativa ($p < 0.0001$) entre a ligação destes radiofármacos e o depósito de β -amiloide total. (35,36)

Embora estes radiofármacos apresentem um alvo de imagem comum e características de imagens similares características, diferem nas sua farmacocinética, taxa de ligação específica e duração dos *scans*.

O Florbetapir-¹⁸F (Figura 14), apresenta uma dose recomendada de 370 MBq (10 mCi). A captação máxima pelo cérebro ocorre poucos minutos após a injeção, o nível de captação mais elevado ocorre maioritariamente em regiões compostas por substância branca (ponte e centro semioval). A sua eliminação ocorre principalmente por depuração pelo fígado, excreção biliar e pelos intestinos. É eliminado da circulação muito

rapidamente após injeção intravenosa e 20 minutos após injeção apenas 5% da radioatividade injetada queda.

Após injeção deve-se administrar uma descarga de 9 mg/mL de cloreto de sódio em solução injetável de forma a garantir a administração de toda a dose de radiofármaco. A obtenção de imagens PET realiza-se durante 10 minutos e deve iniciar-se aproximadamente 30 a 50 minutos após a administração. (37,38)

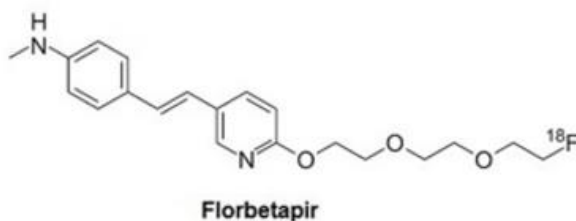


Figura 14 – Estrutura química do Florbetapir-¹⁸F. Adaptado da referência (35)

O Flutemetamol-¹⁸F (Figura 15), apresenta uma dose recomendada de 185 MBq (5 mCi). A captação máxima de Flutemetamol-¹⁸F pelo cérebro é de cerca de 7% da dose injetada e que ocorre 2 minutos depois da administração. A atividade acumula-se preferencialmente em 5 órgãos/tecidos designadamente a parede do intestino delgado, o fígado, a parede da bexiga, a parede do intestino grosso superior e a parede da vesícula biliar.

O Flutemetamol-¹⁸F é rapidamente eliminado da circulação, 20 minutos após a injeção, 75% da radioatividade no plasma estava presente na forma de metabolitos polares, e aos 180 minutos a 90%. A eliminação ocorre por via renal (37%) e por via hepatobiliar (52%).

Após injeção deve igualmente ser administrar uma descarga de cloreto de sódio (0.9%).

As imagens com Flutemetamol-¹⁸F devem ser obtidas, depois de um descanso de 90 minutos após a injeção, com um aparelho de PET em modo 3D e com uma duração de 20 minutos para aquisição das imagens. (39)

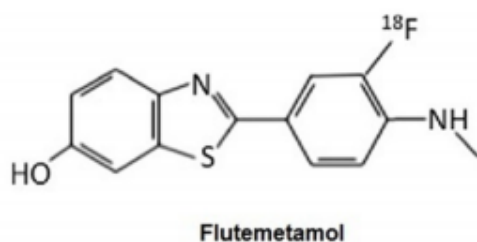


Figura 15 – Estrutura química do Flutemetamol-¹⁸F. Adaptado da referência (35)

O Florbetaben-¹⁸F(Figura 16), apresenta uma dose recomendada de 300 MBq (8 mCi). A captação da radioatividade por parte do cérebro é rápida, atingindo 6% da dose injetada.

Em controlos saudáveis temos uns níveis baixos de retenção de Florbetaben-¹⁸F no córtex. No entanto nos casos clínicos com diagnóstico de doença de Alzheimer observa-se uma elevada retenção na Ponte e outras áreas da substância branca. Este é radiofármaco é preferencialmente metabolizado pelas CYP2J2 e CYP4F2. Passado 12 horas da injeção aproximadamente 30% da radioatividade injetada foi eliminada pela urina.

A dose é administrada por uma injeção intravenosa por bolús (6sec/mL) seguido por uma descarga de 10 mL de cloreto de sódio a 0.9%.

As obtenções das imagens PET são realizadas após um intervalo de 90 minutos após administração do radiofármaco e devem ter uma duração de 20 minutos de aquisição. (40)

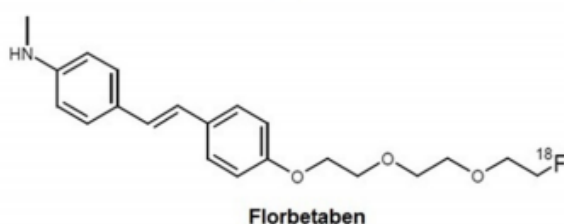


Figura 16- Estrutura química do Florbetaben-¹⁸F. Adaptado da referência (35)

Estes radiofármacos estão aprovados com indicação para utilização em PET para visualização da densidade da placas beta-amiloide no cérebro, para diagnóstico diferencial de Doença de Alzheimer ou outras causas de défice cognitivo, de doentes com défice cognitivo ligeiro. (35)

11. Aplicações Clínicas

11.1. Déficit Cognitivo Leve (MCI)

O déficit cognitivo leve representa a transição entre o estado de cognição normal e de demência. Pacientes com déficit cognitivo leve têm anomalias num aspeto específico da cognição, mas não interfere no desempenho diário da pessoa. A forma amnésica de comprometimento cognitivo leve, em que memória episódica declarativa é prejudicada, é o sintoma mais comum. Verificam-se alterações ao nível da atenção, da concentração e da agilidade mental. O termo "deficiência cognitiva não demente" inclui os pacientes cujo déficit cognitivo leve pode progredir para a demência, mas também abrange qualquer pessoa que não seja cognitivamente saudável, nem com sintomatologia de demência, como por exemplo, os indivíduos que apresentam sintomas de déficit cognitivo estável e vitalício. (6,41)

11.2. Doença de Alzheimer (DA)

Inicialmente a doença de Alzheimer era descrita como uma patologia com um quadro clínico de comprometimento da memória episódica, refletindo a vulnerabilidade seletiva do lobo temporal. A memória episódica é definida como uma memória autobiográfica, que armazena episódios mais ou menos significativos da vivência do indivíduo. A memória recente está particularmente mais comprometida na fase inicial da doença. (2)

O diagnóstico histopatológico da doença de Alzheimer baseia-se na presença conjunta de elevada quantidade de placas neuríticas (placas senis) e malhas neurofibrilares. Estas placas neuríticas são formadas por um núcleo de péptido β -amiloide rodeado por aglomerados de fragmentos de axónios e dendrites. O péptido β -amiloide, constituído por 40 a 42 aminoácidos, é um derivado de um proteolítico da Proteína Precursora Amiloide (PPA). As malhas neurofibrilares (NFTs) são aglomerados intra-neuronais, de uma forma excessivamente fosforilada da proteína tau as quais se vão acumular no meio extra neuronal, quando os neurónios apresentam estas tranças e morrem.

A progressão das alterações da β -Amialoidose segue um padrão relativamente previsível na DA. Nas imagens de PET, com utilização de compostos que se ligam ao

péptido β -amiloide, contata-se que este péptido se começa a acumular no neocórtex por um período que pode decorrer até 20 anos, antes de ocorrer as manifestações da demência. Os agregados solúveis de péptidos β -amiloide constituídos por um pequeno número de monómeros, podem ser as principais moléculas patogénicas que eventualmente, induzem a lesão neuronal. (6,41)

11.2.1. FDG-¹⁸F

A disfunção e a perda sináptica induzem a uma redução energética por parte dos neurónios, que tem como consequência uma diminuição do metabolismo da glucose.

Os pacientes diagnosticados com DA, apresentam na zona temporoparietal, temporal medial, cíngulo posterior e córtice frontal hipometabolismo da glucose (Figura 17). (32)

Nas últimas três décadas, diversos estudos têm sido publicados com a finalidade de avaliar a eficácia do radiofármaco FDG-¹⁸F para o diagnóstico da doença de Alzheimer. Um estudo realizado por Hoffman *et al* (42), no qual foram avaliados 22 pacientes com diagnóstico de demência, 16 foram sinalizados com DA, tendo-se observado que o hipometabolismo temporoparietal bilateral apresentava sensibilidade de 93% e baixa especificidade (63%) para o diagnóstico da DA, corroborando que através da utilização da FDG-¹⁸F o hipometabolismo temporoparietal bilateral se correlacionava diretamente com o diagnóstico da DA. Um outro estudo efetuado por Minoshima *et al* (43) teve como finalidade correlacionar as alterações no metabolismo da glucose com a doença de Alzheimer. Esta hipótese, foi posteriormente confirmada através da autopsia dos pacientes, que revelou reduções metabólicas significativas no lobo parietal lateral, lobo temporal, lobo frontal e no córtex cingulado posterior.

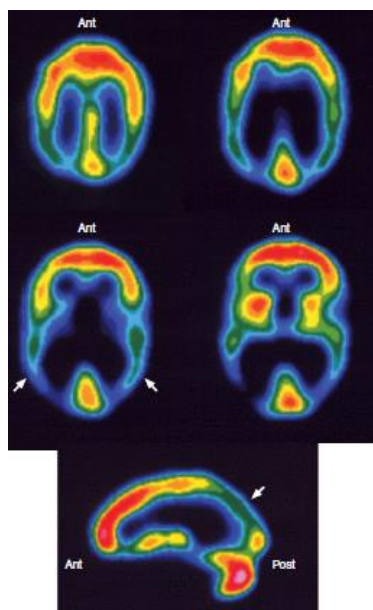


Figura 17 – Imagens de PET obtidas com o radiofármaco FDG- ^{18}F , as quais apresentam uma atividade metabólica diminuída e simétrica nas zonas do temporoparietal posterior (setas). Adaptado da referência (3)

11.2.2. Florbetapir- ^{18}F , Flutemetamol- ^{18}F e Florbetaben- ^{18}F

Entre as principais indicações para a realização de uma técnica de pesquisa de péptidos β -amiloide tem como finalidade a confirmação do diagnóstico da DA, em casos inconclusivos ou atípicos, ou para auxiliar na deteção precoce da DA em indivíduos que revelam declínio cognitivo leve (MCI).

Diversos estudos foram feitos com estes radiofármacos para avaliar o seu potencial no diagnóstico da DA. Com esta finalidade, Barthel *et al*, realizou um estudo de fase 0 para avaliar a capacidade do Florbetapir- ^{18}F para distinguir entre doentes com DA e controlos com indivíduos saudáveis, nomeadamente 10 pacientes com probabilidade de DA e 10 controlos saudáveis com mesma idade, os quais foram submetidos a exames de PET com Florbetapir- ^{18}F , sendo as imagens foram avaliadas por análise visual e semi-quantitativa. Estes autores concluíram que o Florbetapir- ^{18}F apresentava elevada precisão para discriminar os pacientes com DA dos indivíduos considerados controlos saudáveis, tendo obtido concordância nos resultados obtidos na avaliação qualitativa e quantitativa. Outros estudos comprovaram que o radiofármaco Florbetapir- ^{18}F apresentava uma elevada precisão para a diferenciação entre os pacientes com DA e os pacientes com demência Frontotemporal. (44)

Um estudo recente realizado por Chiaravalloti *et al* (45) no qual se utilizou a combinação de fluoro-D-glucose-¹⁸F (FDG-¹⁸F) e de Florbetaben-¹⁸F constatou-se que a deposição de placas β -amiloide estava correlacionada com uma disfunção cortical.

Estes estudos parecem indicar que o Florbetapir-¹⁸F, o Flutemetamol-¹⁸F e o Florbetaben-¹⁸F são promissores como radiofármacos para identificar indivíduos pré-sintomáticos com elevado risco de desenvolverem a DA. (44)

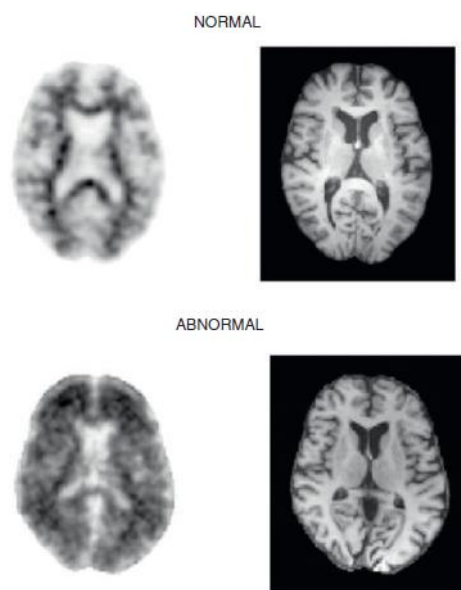


Figura 18 – Imagens obtidas por PET com o radiofármaco Florbetapir-¹⁸F, em que a imagem anormal é relativa a um paciente com DA, que apresenta placas senis no córtex cerebral. Adaptado da referência (3)

11.3. Doença de Parkinson (DP)

A DP é um distúrbio degenerativo neurológico progressivo, que ocorre quando os neurónios de uma zona do cérebro, designada por substância negra, se encontram comprometidos, observando-se uma depleção na concentração do neurotransmissor dopamina.

Esta patologia caracteriza-se por quatro manifestações clínicas principais tais como, tremor em descanso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural.

Foram realizados estudos com sete bases populacionais de países Europeus, os quais revelaram que a prevalência da DP em pessoas com cerca 65 anos de idade era de 1,8%, e que se verificava um aumento da prevalência da ordem de 0,6% em pessoas com

idades compreendidas entre os 65 e os 69 anos. Para indivíduos com idades compreendidas entre 85 e os 89 anos, a prevalência da DP era de 2,6%. (6)

A característica mais preponderante da DP é a perda de neurónios dopaminérgicos do SNC que tem como consequência a deficiência de dopamina, originando um aumento da atividade inibitória dos gânglios basais para o tálamo ventral e córtex frontal, com subsequente desenvolvimento de parkinsonismo. Estima-se que os sintomas clássicos da DP surjam quando 80% da quantidade de dopamina e 50% das células compactas da substância negra foram lesadas.

Nas duas últimas décadas, os radiofármacos utilizados nas técnicas de PET e de SPECT, com a finalidade de avaliar a função dopaminérgica pré-sináptica, possibilitaram uma potencial confirmação do diagnóstico clínico de DP. Estes radiofármacos auxiliaram a compreender o mecanismo neuropatológico, a avaliar a resposta de um doente ao tratamento e a avaliar a progressão desta doença *in vivo*. (6,46)

11.3.1. FDOPA-¹⁸F

A FDOPA-¹⁸F é utilizada na PET, tendo sido a primeira técnica a ser validada para a avaliação da integridade dopaminérgica pré-sináptica. A absorção do radiofármaco pelos núcleos estriados, reflete a densidade de plexos de axónios terminais e a atividade da DOPA descarboxilase, que é responsável pela conversão de FDOPA-¹⁸F em Dopamina-¹⁸F. Através deste mecanismo, é possível perceber que a absorção de FDOPA-¹⁸F no estriado, em indivíduos com DP, poderá ser influenciada pelo número de células dopaminérgicas restantes. Esta hipótese, é suportada através de estudos fisiopatológicos, os quais demonstram a existência de uma menor captação e retenção do radiofármaco no corpo estriado, em doentes com patologia de DP (Figura 19). (34)

Foi demonstrada que a diminuição da captação, da FDOPA-¹⁸F na região do putámen em doentes com DP está correlacionada com a severidade da deficiência locomotora, que apresentam sintomas como rigidez e bradicinesia. No entanto, este facto não verifica no tremor em repouso, o que demonstra que mecanismo envolvido neste processo não é de origem dopaminérgica. (47)

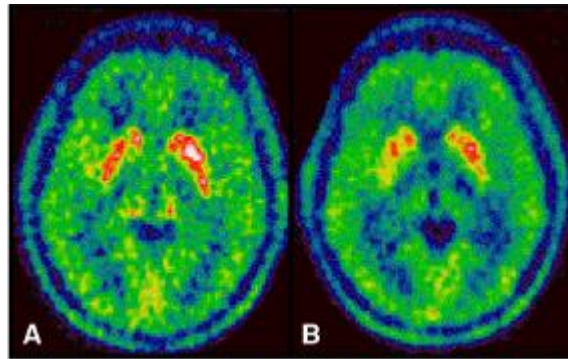


Figura 19 – Imagem PET obtida com radiofármaco FDOPA-¹⁸F, que permite diferenciar um paciente com DP (B) e um paciente saudável - controlo negativo (A). Adaptado da referência (14)

11.3.2. FP-CIT-¹²³I

O FP-CIT-¹²³I é um radiofármaco utilizado na técnica de SPECT e que apresenta elevada afinidade para os transportadores de dopamina (DAT) pré-sinápticos. Estes transportadores encontram-se exclusivamente nas dendrites e axónios de neurónios dopaminérgicos. Um declínio da função neuronal dopaminérgica pode ser indiretamente determinado através da medição da densidade de transportadores no corpo estriado e consequente comparação com controlos saudáveis.

Enquanto na DP e outras síndromes pré-sinápticas (como a atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva), demonstram concentrações diminuídas dos DAT, enquanto que no parkinsonismo vascular, induzido por drogas e psicogénico, assim como no tremor essencial benigno, não se verificam essas diminuições de concentrações. A imagem obtida tem 90% de sensibilidade e de especificidade na distinção de pacientes que apresentam tremor essencial daqueles que sofrem de doença de Parkinson.

Em indivíduos normais, as imagens dos núcleos caudados e da região do putámen devem ser bem definidas, em forma de vírgula e simétricas. Em pacientes que eventualmente possam sofrer de DP, estas imagens aparecem com intensidade reduzida unilateralmente (assimetria) ou bilateralmente, em comparação com um fundo de intensidade normal (Figura 20). O corpo estriado modifica-se da forma habitual em vírgula para uma configuração redonda ou oval com perda da cauda da vírgula, em pacientes que desenvolveram a DP. (48,49)

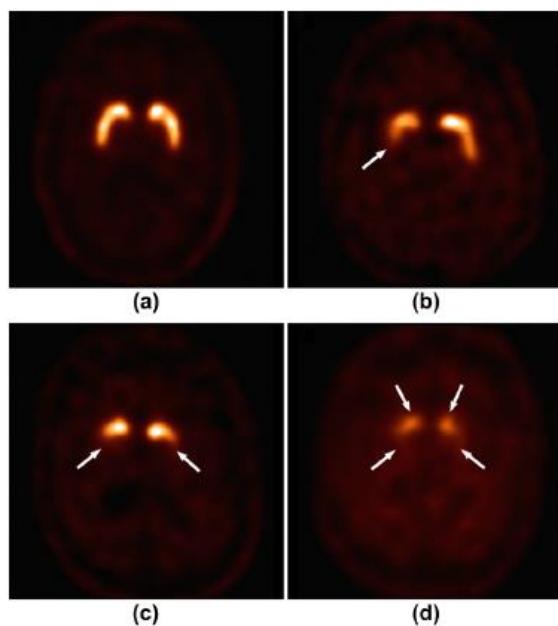


Figura 20 – Imagens de SPET obtidas com o FP-CIT-¹²³I, realizadas em 4 doentes, onde se podem constatar os diversos estadios da DP. Adaptado da referência (49)

11.3.3. TRODAT-1-^{99m}Tc

O TRODAT-1-^{99m}Tc tem sido investigado para imagiologia da degeneração dopaminérgica, tendo-se revelado possa ser um potencial radiofármaco para o diagnóstico da DP.

O TRODAT-1-^{99m}Tc liga-se com elevada afinidade aos DATs, permitindo a avaliação da integridade destes nos corpos estriados de doente com DP.

Vários estudos revelam que este radiofármaco pode ser útil em estadios pré sintomáticos da doença, como forma de monitorizar a progressão da mesma. A captação cerebral do TRODAT-1-^{99m}Tc é proporcional ao número de DATs, isto é, com a progressão da doença e severidade da mesma, a captação de TRODAT-1-^{99m}Tc decresce (Figura 21). (50–52)

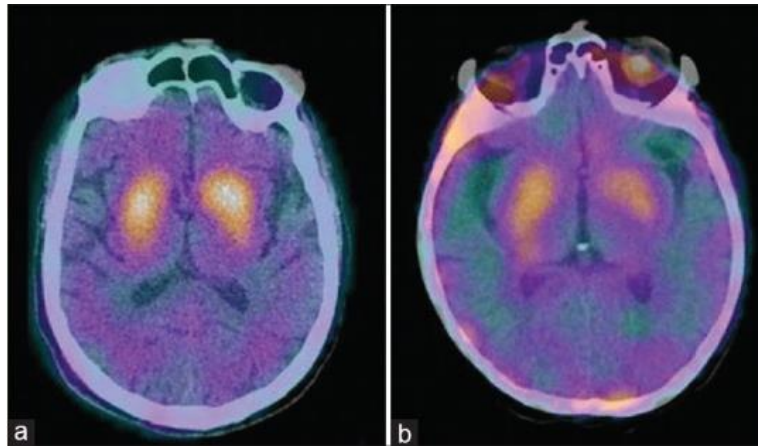


Figura 21 – Imagens de SPECT/CT adquiridas com o radiofármaco TRODAT-1-^{99m}Tc em que (a) é um controlo saudável e (b) é uma paciente com 68 anos diagnosticada com DP idiopática. Adaptado da referência (50).

11.4. Demência Frontotemporal

As degenerações dos lóbulos frontal e temporal são um grupo de distúrbios neurodegenerativos com manifestações clínicas distintas e com predileção para o neocórtex pré-frontal e temporal anterior. As síndromes clínicas mais usuais são alteração do comportamental e da forma de como a pessoa se relaciona com os outros. Estes indivíduos podem tornar-se obsessivos e repetir uma ação vezes sem conta, sendo que os sintomas podem variar consoante o lobo cerebral afetado.

Ao contrário da doença de Alzheimer, esta patologia tem uma maior incidência entre os 50 e os 70 anos de idade. No entanto, a partir dos 70 anos verifica-se uma diminuição da incidência.

Os sintomas clínicos podem variar consoante a localização do processo patológico. O envolvimento no lobo frontal esquerdo tende a produzir progressivamente afasia não fluente. A nível dos lóbulos temporais, predominantemente no lobo anterior esquerdo pode produzir demência semântica. (6,41)

Os estudos de SPECT realizados para o diagnóstico da demência Frontotemporal mostram hipoperfusão simétrica nos lobos frontais e temporal estendendo-se para os giros cingulados anteriores (Figura 22). (48,53)

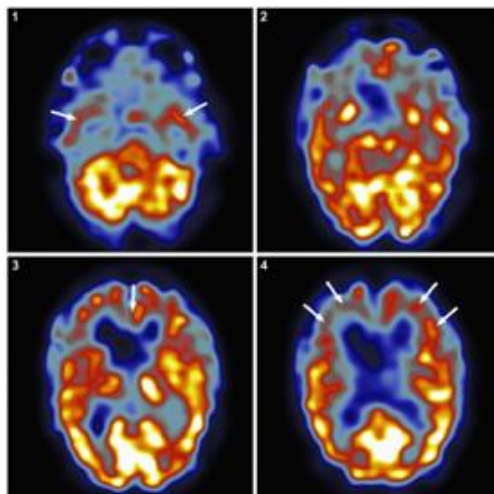


Figura 22 – Imagens SPECT adquiridas com o radiofármaco HMPAO-^{99m}Tc, onde se mostra uma perfusão muito diminuída nos lobos frontal e temporal anterior e nos giros cingulados (setas) com preservação dos lobos temporal posterior e occipital. Adaptado da referência (49)

11.5. Doença Cerebrovascular

O termo doença cerebrovascular refere-se ao conjunto de patologias que originam alterações no aporte de sangue para o cérebro, originando a diminuição de fluxo sanguíneo (isquémia) ou a inexistência de fluxo nas áreas afetadas (necrose). Nestas patologias podem considerar-se os acidentes vasculares cerebrais, os ataques isquémicos transitórios, os aneurismas e a aterosclerose. (6,41)

A técnica de SPECT é um dos métodos que pode ser utilizado para a avaliação da perfusão cerebral. Os radiofármacos a aplicar nesta técnica tem de possuir a capacidade de atravessar a BHE intacta, distribuírem-se proporcionalmente ao fluxo sanguíneo e por último, a capacidade de ficarem retidos no cérebro o tempo suficiente para a obtenção de imagens, sendo exemplos destes radiofármacos o HMPAO-^{99m}Tc e o ECD-^{99m}Tc.(54,55)

Nas situações de sintomatologia aguda, como o acidente vascular cerebral isquémico, a técnica de SPECT apresenta elevada capacidade de localizar a ocorrência da diminuição do fluxo sanguíneo (Figura 23). Esta técnica apresenta sensibilidade e especificidade entre 88% e 98%. A sensibilidade diminui nos dias subsequentes à sintomatologia aguda, quando a BHE perde a sua capacidade de autorregulação, ocorrendo um fenómeno designado por *luxury perfusion*, caracterizado hiperemia na

região afetada (Figura 23c). Se o fluxo sanguíneo cerebral da zona afetada não for reestabelecido, ocorre necrose dos tecidos cerebrais (Figura 23d). (48)

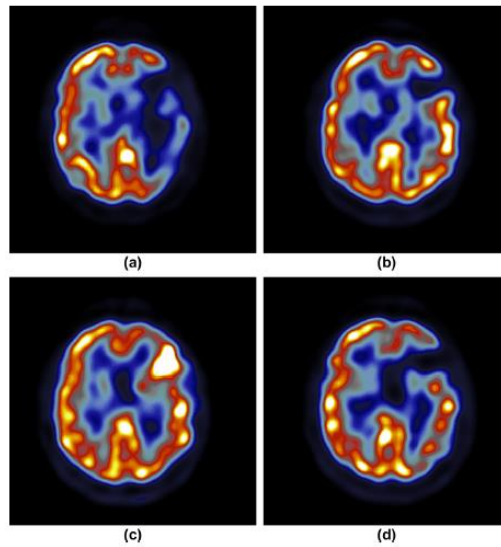


Figura 23 - Sequência temporal de imagens de SPECT adquiridas com o radiofármaco HMPAO-^{99m}Tc, de um paciente que apresenta um enfarte agudo das artérias cerebrais médias. (a) 2 horas após sintomas, (b) 3 dias após sintomas, (c) 2 semanas após sintomas, em que é possível observar a perda de capacidade de autorregulação da BHE, (d) 4 meses, com enfarte estabelecido. Adaptado da referência (49)

12. Conclusões

Através da presente monografia podemos constatar a importância do desenvolvimento da Medicina Nuclear no processo de diagnóstico não evasivo assim como no diagnóstico precoce de doenças neurodegenerativas.

Para um aperfeiçoamento futuro nesta área será de extrema relevância a definição e padronização dos critérios de diagnóstico, como por exemplo, a definição de novos parâmetros de diagnóstico da DA por parte do *National Institute on Aging–Alzheimer’s Association* (NIA–AA) do *International Working Group* (IWG-2), que sugeriram duas mudanças conceituais, a primeira com a introdução de biomarcadores do líquido cefalorraquidiano através do doseamento do péptido β -amiloide e da proteína tau, como critérios de diagnóstico precoce da DA, conjuntamente com as características clínicas da doença. Para a segunda a implementação dos critérios para os estadios de pré-demência na DA, os quais podem ser diagnosticados com base na ocorrência de sintomas leves, com o recurso a biomarcadores ou à imagiologia cerebral.

A utilização de novas tecnologias tomográficas, combinando a capacidade da SPECT ou da PET para obtenção de informações funcionais quantitativas, com a tomografia computadorizada (TC) podem fornecer informações anatómicas, fisiológicas e funcionais, de elevada resolução, permitindo um diagnóstico mais preciso das condições patológicas.

Num futuro próximo será desejável disponibilização de novos radiofármacos, com maior potencial de diagnóstico diferencial e compreensão da fisiopatologia em patologias neurodegenerativas em especial no que concerne ao diagnóstico precoce de doenças neurodegenerativas como a DA ou como a DP.

Contudo, existem barreias a nível científico, regulamentar e financeiro as quais têm de ser ultrapassadas, para se poder atingir estas metas.

Com o objetivo de se atingir uma melhor coordenação interdisciplinar, será necessário continuar a existir a interação dos centros de Medicina Nuclear, a nível internacional, de forma a implementar e melhorar a prática clínica a nível de diagnóstico e da terapêutica.

13. Referências Bibliográficas

1. State C, Trends F. The Epidemiology and impact of dementia: Current state and future trends. 2010;3–6.
2. Saha GB. Fundamentals of nuclear Pharmacy. 6ª ed. Springer, editor. New York: 2010;
3. Mettler Jr. FA, Guiberteau MJ. Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. ScienceDirect. 2019.

Disponível em: <https://www.eu.elsevierhealth.com/essentials-of-nuclear-medicine-and-molecular-imaging-9780323483193.html#panel1>

4. A. Owunwane, M. Patel SS. The Handbook of Radiopharmaceuticals. Chapman & Hall, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, UK; 1995.
5. Baert AL, Sartor K. Diagnostic Nuclear Medicine. 2ª ed. Berlin: Springer; 2006.
6. Maschinen B, Investition A, Beschaffungen G, Ersatzbeschaffungen B, Mittelherkunft S. Bradley's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set by Robert B. Daroff, Joseph Jankovic, John C Mazziotta, Scott L Pomeroy.
7. Sampson CB. Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals. 1993;8(4):280–94.
8. Radioisotopes in medicine (World Nuclear Association) [Internet] [atualizado em Maio 2020, citado em 20 Agosto 2020].

Disponível em: <http://www.world-nuclear.org/info/inf55.html>

9. Maria do Rosário Vieira. A Medicina Nuclear evoluindo para o exercício da Medicina Molecular (da imagem à terapêutica) [Internet]. [citado em 31 Agosto 2020].

Disponível em: <https://ordemosmedicos.pt/a-medicina-nuclear-evoluindo-para-o-exercicio-da-medicina-molecular-da-imagem-a-terapeutica/>

10. Khalil MM. Basic Sciences of Nuclear Medicine. 2011.
11. Al. M et. Measuring Radiation : Terminology and Units Institute for Energy and Environmental Research. Sci Democr Action. 1997;6(2):15–7.

12. Elgazzar AH. The Patophysiology Basis of Nuclear Medicine. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. 1689–1699.
13. Saha GB, MacIntyre WJ, Go RT. Radiopharmaceuticals for brain imaging. *Semin Nucl Med.* 1994;24(4):324–49.
14. Ballinger J, Decristoforo C, Farstad B, McCoubrey B, O'Reilly G, Ryder H, et al. The radiopharmacy – A technologist's guide. *Eur Ass Nucl Med* 2008.
15. Oliveira R, Santos D, Ferreira D, Coelho P, Veiga F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Rev Bras Ciências Farm.* 2006;42(2):151–65.
16. Ametamey SM, Honer M, Schubiger PA. Molecular imaging with PET. *Chem Rev.* 2008;108(5):1501–16.
17. Tortora GJ, Derrickson B. Introduction to the human body : The essentials of anatomy and phyphysiology. 8ª ed. Biological Sciences Textbooks Inc., editor. 2010.
18. Nolte J. The Human Brain: an Introduction to Its Functional Anatomy. 6th ed. Mosby I, editor. 2009.
19. Abdel-dayem H. Radionuclide Brain Scanning. 1992.
20. Yoshihara EK, Omori T, Alberto R, Baldas J, Hashimoto K, Johannsen B, et al. Technetium and Rhenium. 1996.
21. Abbasi Gharibkandi N, Hosseinimehr SJ. Radiotracers for imaging of Parkinson's disease. *Eur J Med Chem.* 2019;166:75–89.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.029>

22. Kung M, Stevenson DA, Plössl K, Meegalla SK, Beckwith A, Essman WD, et al. [^{99m}Tc] TRODAT-1 : a novel technetium-99m complex as a dopamine transporter imaging agent. 1997;24(4).
23. Choi SR, Kung MP, Plössl K, Meegalla S, Kung HF. An improved kit formulation of a dopamine transporter imaging agent: [Tc-99m]TRODAT-1. *Nucl Med Biol.* 1999;26(4):461–6.
24. Juni JE, Waxman AD, Devous MD, Tikofsky RS, Ichise M, Van Heertum RL, et al. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using^{99m}Tc

- radiopharmaceuticals 3.0. *J Nucl Med Technol.* 2009;37(3):191–5.
25. Zolle I. *Technetium-99m pharmaceuticals: preparation and quality control in nuclear medicine.* Germany: Springer; 2007.
 26. Lantheus Medical Imaging I. *Neurolite Kit for the Preparation of Technetium Tc99m Bicisate for Injection for diagnostic use.*
 27. General Electric Healthcare. *DaTscan™ Ioflupane I 123 Injection: Highlights of Prescribing Information.* 2015;1–4.
 28. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI, et al. *EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(8):1885–912.
 29. Peller, Patrick, Subramaniam, Rathan, Guermazi A. *PET Radiochemistry and Radiopharmacy.* In: Springer, editor. *PET-CT and PET-MRI in Oncology.* 2012.
 30. International Atomic Energy Agency. *Cyclotron Produced Radionuclides : Physical Characteristics and Production Methods.* TRS-468. October. 2009;(468):279.
 31. Jacobson O, Chen X. *PET designated fluorine-18 production and chemistry.* *Curr Top Med Chem.* 2010;10(11):1048–59.
 32. Mosconi L. *Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer’s disease: FDG-PET studies in MCI and AD.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(4):486–510.
 33. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, et al. *European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus.* *Eur J Neurol.* 2018;25(10):1201–17.
 34. Chevalme YM, Montravers F, Vuillez JP, Zanca M, Fallais C, Oustrin J, et al. *FDOPA-(18F): A PET radiopharmaceutical recently registered for diagnostic use in countries of the European Union.* *Brazilian Arch Biol Technol.* 2007;50(SPECIALISSUE):77–90.
 35. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. *Brain PET in the diagnosis of Alzheimer’s*

- disease. *Clin Nucl Med*. 2014;39(10):e413-22; quiz e423-6.
36. Suppiah S, Didier MA, Vinjamuri S. The who, when, why, and how of PET amyloid imaging in management of Alzheimer's disease-review of literature and interesting images. *Diagnostics*. 2019;9(2).
 37. Filippi L, Chiaravalloti A, Bagni O, Schillaci O. 18F-labeled radiopharmaceuticals for the molecular neuroimaging of amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8(4):268–81. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30245918><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6146162>
 38. Trembath LA, Newell M, Devous MD. Technical considerations in brain amyloid PET imaging with 18F-Florbetapir. *J Nucl Med Technol*. 2015;43(3):175–84.
 39. Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, Bohnen N, Djekidel M, Lewis DH, et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for amyloid PET imaging of the brain 1.0. *J Nucl Med*. 2016;57(8):1316–22.
 40. Michailidou A, Trenz H-J, de Wilde P. Annex I: Internet Eur Integr. 2019;167–72.
 41. Knopman DS. Alzheimer's Disease and Other Dementias [Internet]. Twenty Fou. Vol. 2, Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition. Elsevier Inc.; 2011. 2274–2283
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00409-7>
 42. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med*. 2000;41(11):1920–8.
 43. Minoshima S, Foster NL, Sima AAF, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol*. 2001;50(3):358–65.
 44. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med*. 2014;39(10):e413–26.
 45. Chiaravalloti A, Castellano AE, Ricci M, Barbagallo G, Sannino P, Ursini F, et al. Coupled Imaging with [18F]FBB and [18F]FDG in AD Subjects Show a Selective Association Between Amyloid Burden and Cortical Dysfunction in the Brain. *Mol*

- Imaging Biol. 2018;20(4):659–66.
46. Associação Portuguesa de doentes de Parkinson [Internet]. [citado em 5 Setembro 2020].
- Disponível em: <https://parkinson.pt>
47. Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2009;1792(7):722–9.
- Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.10.003>
48. McArthur C, Jampana R, Patterson J, Hadley D. Applications of cerebral SPECT. *Clin Radiol.* 2011;66(7):651–61.
- Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2010.12.015>
49. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *C Mov Disord.* 2016;16(4):371–6.
50. Yeh C Bin, Chou YH, Cheng CY, Lee MS, Wang JJ, Lee CH, et al. Reproducibility of brain dopamine transporter binding with Tc-99m TRODAT-1 SPECT in healthy young men. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2012;201(3):222–5.
51. Weng Y-H, Yen T-C, Chen M-C, Kao P-F, Tzen K-Y, Chen R-S, et al. Sensitivity and specificity of 99mTc-TRODAT-1 SPECT imaging in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. *J Nucl Med.* 2004;45(3):393–401.
52. Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, Plössl K, Stern MB, Siderowf A, et al. Binding of [99mTc]TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med.* 2000;41(4):584–9.
53. Kertesz A. Early Diagnosis of Frontotemporal Dementia. *Cogn Behav Neurol.* 2018;31(3):168–9.
54. Kraft S. Cerebrovascular disease: Causes, symptoms, and treatment [Internet] Brighton: Medical News Today; 2019 [Internet] [citado em 9 Setembro 2020]
- Disponível em: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/184601>.
55. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;322(16):1589–99.