

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Aplicação de radiofármacos no diagnóstico  
de patologias cerebrais e doenças  
neurodegenerativas**

**Mariana Damas Mora de Arantes e Oliveira**

Monografia orientada pelo Professor Doutor António Alfaia, Professor  
Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2024**



**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



**Aplicação de radiofármacos no diagnóstico  
de patologias cerebrais e doenças  
neurodegenerativas**

**Mariana Damas Mora de Arantes e Oliveira**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor António Alfaia, Professor  
Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

**2024**

# Agradecimentos

Quero agradecer primeiramente à minha família, aos meus pais e ao meu irmão por todo o apoio que me deram ao longo destes 5 anos e pelos conselhos dados relativamente ao meu futuro. Tudo o que vou alcançar na vida não seria certamente o mesmo se não vos tivesse a empurrar-me para a frente. À minha cadela Kolly por me ajudar a manter a minha sanidade mental e por estar sempre presente.

Um agradecimento não é suficiente ao meu namorado, Miguel. Nestes 5 anos foste o meu maior apoio, a melhor coisa que me aconteceu e obrigada por teres a maior paciência do mundo a lidar com os meus nervosismos. Foi a tua motivação que me motivou também, sem a tua companhia a trabalhar estes meses e a tua ajuda não tinha chegado aqui.

Aos meus amigos com quem partilhei todos os acontecimentos importantes ao longo destes anos e com quem fico muito feliz de partilhar este último passo para a vida profissional.

Por último, ao meu orientador, o Professor António Alfaia, por este tema desafiante, mas inovador e que me fez adquirir muitos conhecimentos novos. Quero agradecer também pela sua ajuda e recomendações para a realização deste projeto.

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

## Resumo

De acordo com um estudo publicado em 2021 cerca de 3,4 mil milhões de pessoas foram afetadas por uma patologia cerebral ou doença neurodegenerativa, principal causa de problemas de saúde, incapacidade e dependência a nível global.

Esta elevada incidência vem demonstrar a grande necessidade de desenvolvimento de meios de diagnóstico eficazes e seguros, de modo a combater a evolução deste tipo de patologias. Com esta revisão bibliográfica pretende-se abordar radiofármacos utilizados para este fim, em que o seu papel depende do radionuclídeo que o constitui. O facto de possuírem estes elementos radioativos obriga à sua utilização em baixas concentrações, a seguir uma legislação e regras de manipulação próprias, passando por um controlo de qualidade apertado e apropriado a cada radiofármaco para cada situação específica. No caso dos radiofármacos de perfusão a sua ação é feita com base na perfusão sanguínea cerebral, sendo que são distribuídos pela corrente sanguínea, ao contrário de outro tipo de radiofármacos que se têm de ligar a moléculas específicas para chegar ao local alvo. Estes elementos conseguem obter imagens tomográficas com grande especificidade e sensibilidade, a partir de dois métodos principais. A técnica PET (Tomografia de Emissão de Positrões), que utiliza radionuclídeos emissores de positrões por decaimento  $\beta^+$  ( $^{18}\text{F}$ ) e a técnica SPECT (Tomografia de Emissão de Fóton Único), que utiliza radionuclídeos emissores  $\gamma$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). O desenvolvimento da medicina nuclear deve-se maioritariamente à elevada disponibilidade destes radiofármacos marcados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , sendo que este é o radionuclídeo ideal, utilizado em mais de 85% dos casos.

Nesta abordagem geral sobre estes radiofármacos fundamentais para o futuro da clínica, o objetivo é demonstrar a sua importância para avaliar o fluxo sanguíneo cerebral, metabolismo da glicose e função dos neurotransmissores no cérebro, que permite aos profissionais de saúde obter informação para determinar a terapia de uma forma mais eficaz.

**Palavras-chave:** radiofármaco, PET, SPECT, radionuclídeo, diagnóstico

## Abstract

According to a study published in 2021, around 3.4 billion people were affected by a brain pathology or neurodegenerative disease, which is the main cause of health problems, disability and dependency worldwide.

This high incidence demonstrates the great need to develop effective and safe means of diagnosis in order to combat the evolution of this type of pathology. The aim of this literature review is to look at radiopharmaceuticals used for this purpose, where their role depends on the radionuclide they contain. The fact that they contain these radioactive elements means that they have to be used in low concentrations, follow their own legislation and handling rules, and undergo strict quality control appropriate to each radiopharmaceutical for each specific situation. In the case of perfusion radiopharmaceuticals, their action is based on cerebral blood flow and they are distributed through the bloodstream, unlike other types of radiopharmaceuticals that have to bind to specific molecules to reach the target site. These elements can obtain tomographic images with great specificity and sensitivity, using two main methods. PET (Positron Emission Tomography), which uses positron-emitting radionuclides by  $\beta^+$  decay ( $^{18}\text{F}$ ) and SPECT (Single Photon Emission Tomography), which uses  $\gamma$ -emitting radionuclides ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). The development of nuclear medicine is mainly due to the high availability of these radiopharmaceuticals labeled with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , which is the ideal radionuclide, used in more than 85% of cases.

In this overview of these key radioactive compounds for the future of clinical practice, the aim is to demonstrate their importance for assessing cerebral blood flow, glucose metabolism and neurotransmitter function in the brain, which allows healthcare professionals to obtain information to determine therapy more effectively.

**Keywords:** radiopharmaceutical, PET, SPECT, radionuclide, diagnostic

## Índice

1. Introdução .....	10
1.1 Materiais e Métodos.....	11
2. Fundamentos Teóricos da Medicina Nuclear .....	12
3. Radiofármacos .....	14
3.1 Classificação de radiofármacos.....	15
3.2 Tipos de radionuclídeos .....	16
4. Técnicas de deteção de radiação e obtenção de imagem .....	18
4.1 Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Simples (SPECT) .....	18
4.2 Tomografia por emissão de positrões (PET).....	19
4.3 SPECT vs PET .....	20
5. Fisiopatologia de Doenças Cerebrais e Patologias Neurodegenerativas .....	22
5.1 Anatomia do Sistema Nervoso Central.....	22
5.2 Doença de Alzheimer.....	22
5.3 Doença de Parkinson.....	23
5.4 Epilepsia.....	24
6. Aplicação de radiofármacos na prática clínica .....	25
6.1 Doença de Alzheimer.....	25
6.1.1 $^{18}\text{F}$ -FDG .....	25
6.1.2 $^{18}\text{F}$ -Florbetapir, $^{18}\text{F}$ -Flutemetamol e $^{18}\text{F}$ -Florbetaben .....	26
6.2 Doença de Parkinson.....	28
6.2.1 $^{18}\text{F}$ -FDOPA .....	28
6.2.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1.....	29
6.3 Epilepsia.....	31
6.3.1 $^{18}\text{F}$ -FDG .....	31
6.3.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD.....	31
6.4 Doença Cerebrovascular .....	33
7. Limitações e desafios na utilização de radiofármacos em diagnóstico.....	37
8. Conclusões .....	40
9. Referências Bibliográficas .....	42

## Índice de Figuras:

<b>Figura 1</b> Exemplo de imagem obtida com técnicas de imagem cerebral (9).....	13
<b>Figura 2</b> Combinação de um componente radioativo, molécula para órgãos/tecidos específicos e linker para assegurar uma ligação estável que constitui o radiofármaco (11).....	15
<b>Figura 3</b> SPECT Scanner (23) .....	19
<b>Figura 4</b> PET Scanner (26) .....	20
<b>Figura 5</b> Mudanças reveladas por PET em pacientes com Doença de Alzheimer (42) .....	26
<b>Figura 6</b> Diferenças no metabolismo do $^{18}\text{F}$ -FDG no núcleo caudado em 3 grupos diferentes. SUVR: Valor de captação padronizado; ADD: Doença de Alzheimer com sintomas depressivos; ADND: Doença de Alzheimer sem sintomas depressivos (43) .....	26
<b>Figura 7</b> Exemplos de imagens da técnica PET com o radiofármaco $^{18}\text{F}$ -Florbetapir para medir a acumulação de placas de beta-amilóide. Resultado positivo (fila superior) e resultado negativo (fila inferior) (15) .....	28
<b>Figura 8</b> Imagem de PET- $^{18}\text{F}$ -FDOPA num doente com doença de Parkinson (esquerda) e voluntário saudável (direita).....	29
<b>Figura 9</b> Imagem de Tomografia Computarizada de um paciente após um AVC (A) mostra uma pequena área de hipoperfusão no SPECT scan com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (B) No estudo com acetazolamida foi demonstrada uma maior área de baixa reserva cognitiva, que reflete a área em risco de futuro comprometimento vascular (C) (69) .....	36
<b>Figura 10</b> Aplicações de Inteligência Artificial que abrangem toda a gama de subespecialidades de medicina nuclear.....	39

## Índice de Tabelas:

<b>Tabela 1</b> Resumo dos radiofármacos utilizados em diagnóstico de patologias cerebrais e doenças neurodegenerativas .....	11
<b>Tabela 2</b> Comparação entre indivíduos saudáveis e doentes com Doença de Parkinson em termos de densidade de DAT obtido por SPECT (53).....	30

# Abreviaturas

**2D:** Bidimensional

**3D:** Tridimensional

**<sup>99m</sup>Tc:** Tecnécio 99 metaestável

**AADC:** L-aminoácido aromático descarboxilase

**Ach:** Acetilcolina

**ADMET:** Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção, Toxicidade

**AIT:** Acidente Isquémico Transitório

**APP:** Proteína Precursora Amiloide

**AVC:** Acidente Vascular Cerebral

**A $\beta$ 42:** Forma de 42 aminoácidos da proteína  $\beta$ -amiloide

**EANM:** European Association of Nuclear Medicine

**ECD:** Dímero de Etil Cisteinato

**EEG:** Eletroencefalografia

**EMA:** European Medicines Agency

**FDA:** Food and Drug Administration

**FDG:** Fluor-2-desoxi-D-glucose

**FDOPA:** 6-fluoro-L-3,4-dihidroxifenilalanina

**FMISO:** Fluoromisonidazol

**HMPAO:** Hexametilpropilenoaminoxima

**IA:** Inteligência Artificial

**IAEA:** International Atomic Energy Agency

**MAV:** Malformações Arteriovenosas Cerebrais

**PET:** Positron Emission Tomography

**RM:** Ressonância Magnética

**SPECT:** Single-photon Emission Computed Tomography

**SUVR:** Standardized Uptake Value Ratio

**TC:** Tomografia Computarizada

**$\alpha$ :** alpha

**$\beta$ :** beta

**$\gamma$ :** gama

**$\tau$ :** partícula Tau

# 1. Introdução

A Medicina Nuclear foi definida, em 1972, pela Organização Mundial de Saúde como a especialidade que “engloba aplicações de materiais radioativos no diagnóstico, tratamento ou investigação médica”. É uma área que tem uma história muito antiga, sendo importante referir que o fim da Segunda Guerra Mundial trouxe uma clara expansão e diversificação do seu uso clínico.

Atualmente já foram feitos muitos avanços na área dos radiofármacos e estes permitiram principalmente passar de um diagnóstico fundamentalmente baseado em observação clínica para um diagnóstico suportado em meios complementares, que tem como vantagem garantir a seleção de terapias específicas e personalizadas para cada indivíduo. É devido ao trabalho de investigadores qualificados que esta área tem conseguido alcançar um reconhecimento nunca antes visto, contudo devido à sua capacidade de inovação, ainda tem muitos desafios para serem ultrapassados, nomeadamente no que diz respeito à melhoria, expansão e diversificação dos procedimentos diagnósticos, com a sua avaliação em termos de custo-eficiência, o aumento de unidades equipadas para a aplicação destes procedimentos, ou a sensibilização e capacitação dos profissionais, doentes e cidadãos para o interesse, aplicação e segurança da Medicina Nuclear. (1)

A Medicina Nuclear permite obter informação clínica através da administração de um fármaco, no qual é incorporado um radionuclídeo que permite medir a radioatividade que provém da distribuição do radiofármaco no sistema do paciente. (2) Para medir esta distribuição são utilizadas duas abordagens principais, a Tomografia de Emissão de Fóton Único (SPECT) e Tomografia por Emissão de Positrões (PET), ferramentas promissoras para o diagnóstico não invasivo. (3)

Em relação aos radiofármacos, a Farmacopeia Portuguesa VIII define as seguintes categorias: Medicamento Radiofarmacêutico, Gerador Radionuclídeo, Conjunto para Preparação Radiofarmacêutica e Precursor Radiofarmacêutico, conceitos que vão ser abordados ao longo desta monografia. Cerca de 10.000 hospitais em todo o mundo utilizam radionuclídeos em clínica e cerca de 90% dos procedimentos são para diagnóstico. Para este fim os principais complexos utilizados como radiofármacos são os compostos de tecnécio ( $^{99m}\text{Tc}$ ). (4) Para além deste, existe uma imensa variedade de radiofármacos cujos objetivos vão ser desenvolvidos neste trabalho e que estão

sumarizados na Tabela 1. A sua importância está continuamente a crescer globalmente.

O radiofarmacêutico é o farmacêutico especialista em substâncias radioativas. Uma das suas competências é a preparação de radiofármacos. No entanto, é também responsável por assegurar a qualidade, a segurança e a eficácia dos mesmos. (5)

**Tabela 1 Resumo dos radiofármacos utilizados em diagnóstico de patologias cerebrais e doenças neurodegenerativas**

Técnica	Radiofármaco	Mecanismo de ação	Patologia
SPECT	<sup>99m</sup> Tc-HMPAO <sup>99m</sup> Tc-ECD	Fluxo Sanguíneo Cerebral	Epilepsia Doença CerebroVascular Morte cerebral Tumor Cerebral
SPECT	<sup>99m</sup> Tc-1-TRODAT	Atividade do DAT (Transportador de Dopamina)	Doença de Parkinson
PET	<sup>18</sup> F-Flutemetamol <sup>18</sup> F-Florbetapir <sup>18</sup> F-Florbetapen	Acumulação de placas β-amilóide (Aβ)	Doença de Alzheimer
PET	<sup>18</sup> F-FDG	Metabolismo de glicose	Doença de Alzheimer Epilepsia
PET	<sup>18</sup> F-FDOPA	Síntese de dopamina e armazenamento	Doença de Parkinson
PET	<sup>18</sup> F-FMISO	Metabolismo oxigénio	Doença Cerebrovascular
PET	<sup>11</sup> C-Flumazenil	Atividade dos recetores GABA-A	Epilepsia Doença Cerebrovascular

## 1.2 Materiais e Métodos

Para a realização desta Monografia foi necessário realizar uma pesquisa de suporte bibliográfico que decorreu desde os meses de janeiro a junho de 2024.

Primeiramente, com o objetivo de obter definições e conceitos gerais, utilizaram-se fontes de indexação online como o Google, I.A.E.A (International Atomic Energy Agency) e EANM (European Association of Nuclear Medicine) e estes foram utilizados para a elaboração do índice, de modo a orientar a pesquisa seguinte. De seguida, de forma a aprofundar e focalizar determinados tópicos, mais direcionados

com os mecanismos de ação dos respetivos radiofármacos, foram consultados artigos científicos, em bases de dados online como o Google Scholar, PubMed, SciencesDirect e The Journal of Nuclear Medicine, utilizando palavras-chave como “radiopharmaceuticals in neurodegenerative diseases”, “PET radiopharmaceuticals”, “SPECT radiopharmaceuticals”, “ $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO”, “ $^{99m}\text{Tc}$ -ECD” ou “ $^{18}\text{F}$ -FDG”. Selecionaram-se os artigos de acordo com os objetivos da presente monografia e cuja data de publicação tenha ocorrido nos últimos anos.

Por último foram consultadas obras como: Imaging in neurological and vascular brain diseases (SPECT and SPECT/CT) ou Fundamentals of Nuclear Pharmacy.

Após análise de toda a informação procedeu-se à revisão da monografia.

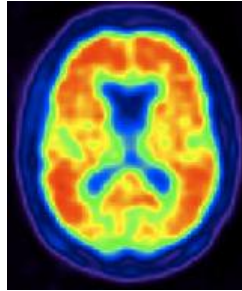
## 2. Fundamentos Teóricos da Medicina Nuclear

O ramo da Medicina Nuclear utiliza o material radioativo no interior do corpo para ver o funcionamento dos órgãos ou dos tecidos (diagnóstico) ou para atingir e destruir células ou tecidos danificados (tratamento). (6) A imagiologia em medicina nuclear é uma mistura de muitas disciplinas diferentes, que incluem química, física, matemática, tecnologia informática e medicina e é um procedimento que difere de outros na medida em que determina a presença da doença com base na função do órgão, tecido ou osso e não com base na aparência estrutural.

Para a história da Medicina Nuclear contribuíram várias descobertas científicas importantes, a descoberta dos raios X, em 1895, por William Konrad Röntgen, e que mereceu um prémio Nobel em 1901, quatro meses depois, Henri Becquerel, descobriu a radioatividade do urânio e em 1913 George de Hevesy introduziu o conceito de marcador radioativo, o que lhe permitiu ganhar um prémio Nobel em 1943. Este conceito mantém-se atual e é o princípio da prática da especialidade de Medicina. (7)

Na maioria dos procedimentos de diagnóstico, o radiofármaco, que contém o elemento radioativo, é injetado, deglutido, inalado ou depositado diretamente no local de ação. O tipo de radionuclídeo utilizado depende do tipo de estudo e da parte do corpo que está a ser examinada. É necessário aguardar um intervalo de tempo de modo que o radiofármaco percorra o trajeto até ao órgão ou tecido. O período entre a administração do mesmo e a obtenção das imagens pode variar entre alguns minutos e

alguns dias. O tempo depende do tecido corporal que está a ser examinado e do radionuclídeo utilizado. De seguida, o profissional de saúde utiliza um detetor de radiações para ver a quantidade que é absorvida ou a forma como reage no órgão ou tecido. A medicina nuclear é usualmente utilizada para diagnosticar patologias cerebrais, do coração, pulmões, rins, vesícula biliar e tiroide. (8)



**Figura 1. Exemplo de imagem obtida com técnicas de imagem cerebral (9)**

### 3. Radiofármacos

Os radiofármacos são formulações médicas que contêm, entre outros ingredientes, formas radioativas de elementos químicos chamados radionuclídeos. Embora se tenha começado a experimentar com radiofármacos como terapêutica, imediatamente após a descoberta da radioatividade, as primeiras aplicações significativas surgiram muito mais tarde, com a disponibilidade de ciclotrões para a aceleração de partículas para produzir radionuclídeos. Posteriormente, os reatores nucleares permitiram a preparação de maiores quantidades dos mesmos.

Para além de conterem os átomos radioativos, os radiofármacos contêm moléculas concebidas para percorrerem o corpo do doente até atingirem o tecido ou órgão alvo, e que podem consistir em pequenas moléculas orgânicas ou inorgânicas, péptidos, proteínas incluindo anticorpos, fragmentos de anticorpos ou, ainda, nanopartículas. (9,10)

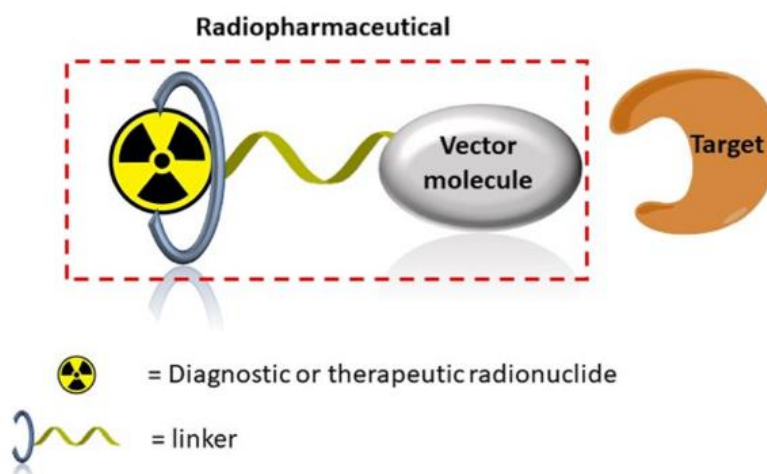
Estes fármacos radioativos podem ser fabricados através da combinação de um elemento radioativo que emite radiação, uma molécula de orientação personalizada com alta afinidade para diferentes tipos de alvo, como recetores, transportadores, enzimas ou antigénios e um ligando que assegura uma ligação estável entre os elementos. (11)

Para a produção de radiofármacos são precisas normas de proteção e regras de manuseamento de substâncias em condições especiais de assepsia, assim como testes de qualidade para garantir segurança antes de serem administrados aos doentes. Mais de 100 radiofármacos foram já desenvolvidos utilizando radionuclídeos produzidos por reatores nucleares ou ciclotrões. (12)

A produção do radionuclídeo, em reatores nucleares, é normalmente dispendiosa e produz uma grande quantidade de resíduos, incluindo alguns radioativos. Para além disso, os reatores nucleares podem não estar acessíveis em alguns países, algo que está a ser combatido com o “*Objetivo de Desenvolvimento Sustentável número 9*”, que visa o desenvolvimento de infraestruturas confiáveis, sustentáveis e resilientes que apoiem o desenvolvimento económico e o bem-estar humano. Podem ser produzidos também por ciclotrões que geram radionuclídeos usados na técnica de Tomografia de Emissão de Positrões (PET) ou por geradores de

radionuclídeos, como por exemplo o gerador de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Após a produção em gerador, há a incorporação do radionuclídeo no radiofármaco com um conjunto de preparação radiofarmacêutica, em que o eluato do gerador é adicionado a um frasco que contém todos os ingredientes necessários para ligar o radionuclídeo à molécula e que ainda pode conter agentes redutores, tampões e antioxidantes. Por fim ocorre o passo de purificação e reformulação. (11,13)

É importante destacar nesta monografia o primeiro radiofármaco português, o Fluor-2-desoxi-D-glucose marcado com Flúor-18, que foi produzido pelo Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde, uma unidade de investigação da Universidade de Coimbra, aprovado em 2011 e lançado em 2012. Este marco permitiu poupar ao país mais de 50 milhões de euros em importações, só neste radiofármaco.



**Figura 2. Combinação de um componente radioativo, molécula para órgãos/tecidos específicos e linker para assegurar uma ligação estável que constitui o radiofármaco (11)**

### 3.1 Classificação de radiofármacos

O número de radiofármacos utilizados clinicamente está a aumentar rapidamente, permitindo assim aos profissionais de saúde um melhor acesso a informações pormenorizadas sobre as características dos diferentes tipos de tumores. (14)

Dependendo do objeto de estudo cerebral e das propriedades necessárias do radiofármaco, estes podem ser divididos em vários grupos: avaliação da perfusão

sanguínea cerebral, do metabolismo, avaliação da função de neurotransmissores e recetores, da substância amiloide e para avaliação de tumores cerebrais. (15)

Os radiofármacos que têm sido mais utilizados são aqueles relacionados à avaliação da perfusão sanguínea cerebral ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD e  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO), utilizando-se a SPECT como técnica de aquisição de imagem. Estes radiofármacos têm de ter a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e são muito úteis na avaliação de algumas patologias cerebrais como: doenças vasculares, demências, epilepsias, entre outras. O metabolismo cerebral, principalmente o consumo de glicose, pode ser avaliado utilizando-se como radiofármaco o  $^{18}\text{F}$ -FDG (um análogo radioativo da glicose) e a técnica PET. Este tipo de exame pode ser útil no diagnóstico diferencial de recidiva tumoral e radionecrose, no diagnóstico diferencial das demências e na localização de foco epiléptico. (16)

Para ser considerado o radiofármaco ideal para diagnóstico tem de conter as seguintes características:

- ✓ Tempo de meia-vida curto
- ✓ Ser eliminado do organismo com um tempo de meia-vida efetivo aproximadamente igual ao tempo de exame para evitar a exposição subsequente do organismo
- ✓ Os raios gama emitidos devem ser monoenergéticos (~150KeV)
- ✓ Elevada especificidade
- ✓ Ligar-se eficazmente ao composto químico a temperatura ambiente
- ✓ Facilmente produzido e armazenado nas instalações do hospital

### 3.2 Tipos de radionuclídeos

As formas radioativas dos elementos são designadas por radionuclídeos. Estes são elementos instáveis, devido ao seu excesso de energia nuclear. Alguns existem naturalmente no ambiente, enquanto outros são produzidos pelo Homem, quer deliberadamente, quer como subprodutos de reações nucleares. (11) Com algumas exceções (como o  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  e  $^{15}\text{O}$ ), a maioria dos radionuclídeos utilizados em medicina nuclear são radiometais ou radiohalogénios.

Cada radionuclídeo emite radiação a uma taxa específica, que é medida em tempo de meia-vida. Alguns radionuclídeos têm uma meia-vida de meros segundos,

mas outros têm de milhões de anos. A meia-vida radioativa é o tempo necessário para que metade dos átomos radioativos presentes decaia. O decaimento radioativo ocorre quando um radioisótopo se transforma noutro radioisótopo. Este processo emite radiação de alguma forma. Os compostos utilizados para intervenções de diagnóstico emitem geralmente partículas beta (positrões ou eletrões) ou raios gama, enquanto os compostos que emitem eletrões Auger ou partículas alfa (núcleos de hélio) se destinam geralmente a intervenções terapêuticas. (17,18)

O radionuclídeo mais utilizado em medicina nuclear de diagnóstico é o tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Pode ser ligado a várias moléculas específicas, permitindo o diagnóstico de muitas doenças, incluindo certos tipos de cancro, sendo utilizado em 80% dos procedimentos por todo o mundo. Por exemplo, o radiofármaco MDP (metileno difosfonato) marcado com  $^{99m}\text{Tc}$  é muito utilizado para detetar metástases ósseas associadas ao cancro. Isto deve-se maioritariamente a características físicas como a emissão de radiação gama de baixa energia (140 Kev), alta disponibilidade e tempo de meia-vida relativamente curto de 6,02 horas. Este tempo é oportuno para a preparação do radiofármaco, administração e aquisição de imagem sem grande exposição do doente a radiação. (14,19) Assim como a sua ampla disponibilidade através da utilização de geradores de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  e de formulações simples em kit que permitem procedimentos de preparação fáceis para vários radiofármacos à base de  $^{99m}\text{Tc}$ . (20)

## 4. Técnicas de deteção de radiação e obtenção de imagem

As imagens obtidas utilizando radiofármacos podem ser realizadas por duas técnicas básicas, a tomografia por emissão de um único fóton (SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography) e a tomografia por emissão de positrões (PET-Positron Emission Tomography). Estas são técnicas que fornecem informações metabólicas e funcionais, ao contrário da Tomografia Computadorizada e da Ressonância Magnética, tendo sido combinadas com as mesmas para mais detalhe.

### 4.1 Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único (SPECT)

A tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) é uma técnica semelhante à tomografia computadorizada, mas que utiliza raios gama de radionuclídeos em vez de raios-X.

Na técnica SPECT, o paciente deve evitar beber cafeína, álcool e outras substâncias que podem afetar o fluxo sanguíneo cerebral 24 horas antes do estudo, assim como evitar fumar no dia em que o mesmo ocorre. Durante o exame, o paciente deita-se numa mesa monitorizada em que uma câmara giratória de raios gama faz imagens de ângulos diferentes, cada um representando um lado do corpo e um computador é usado para produzir uma imagem tridimensional da distribuição do radiofármaco injetado na corrente sanguínea e subsequentemente absorvido pelos diferentes tecidos. Essas imagens permitem ao médico localizar estruturas e anomalias com mais exatidão, avaliar a perfusão e a funcionalidade de tecidos específicos. O exame normalmente leva de 30 a 90 minutos. (21,22)

O sucesso da SPECT depende não só da seleção do radionuclídeo correto, mas também requer que este seja ligado com sucesso a um ligando biologicamente ativo, que interage com os tecidos do corpo para o levar ao local desejado. Os radionuclídeos mais comuns utilizados são o tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), o iodo-123 ( $^{123}\text{I}$ ) e, em menor grau, o tálio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ). Para a obtenção de uma imagem adequada, normalmente são necessários níveis de energia entre 100 e 200 KeV.

Por exemplo, o  $^{99m}\text{Tc}$  pode ser ligado a um composto conhecido como Hexametilopropilenoaminóxima (HMPAO), que consegue atravessar a barreira hematoencefálica sendo absorvido como substrato metabólico pelo tecido cerebral. Uma vez que a captação de HMPAO se correlaciona diretamente com a atividade metabólica, os estudos SPECT cerebrais podem mostrar áreas de atividade cerebral aumentada e tecido cerebral anatomicamente normal, mas metabolicamente alterado, que de outra forma não seriam vistas em imagiologia convencional. Isto torna a SPECT útil no tratamento de perturbações da perfusão cerebral e demência. (21)



**Figura 3 SPECT Scanner (23)**

## **4.2 Tomografia por emissão de positrões (PET)**

A tomografia por emissão de positrões (PET) é uma técnica mais moderna não invasiva para a quantificação da radioatividade *in vivo*. Implica a injeção intravenosa de um radiofármaco emissor de positrões, que se distribui sistemicamente, e depois a realização de um scan para deteção e quantificação dos padrões de acumulação do radiofármaco no corpo. (24)

O aparelho utilizado na PET desloca-se lentamente sobre a parte do corpo que está a ser examinada. O radionuclídeo emissor de positrões administrado ao doente sofre um decaimento  $\beta^+$  no corpo, com um protão a ser convertido num neutrão, num positrão (a antipartícula do eletrão, por vezes referida como partícula  $\beta^+$ ) e num neutrino. O positrão viaja uma curta distância e aniquila-se com um eletrão. A reação de aniquilação resulta na formação de dois fotões de alta energia que viajam em

direções diametralmente opostas. Cada fóton tem uma energia de 511 keV. Dois detetores em extremidades opostas, virados um para o outro, detetam estes dois fótons que viajam em direções opostas e a radioatividade é localizada algures ao longo de uma linha entre os dois detetores. Um computador analisa e utiliza a informação para criar um mapa do órgão ou tecido que está a ser estudado. O tempo habitual de todo o processo pode demorar até 2 horas. (24)

A PET difere de outros exames de medicina nuclear na medida em que utiliza radiofármacos para medir vários processos metabólicos no corpo. Por exemplo, na PET da área cerebral é utilizado um radiofármaco com um análogo da glucose denominado Fluor-2-desoxi-D-glucose (FDG). O FDG acumula-se nas células tumorais devido à sua elevada taxa de metabolismo da glucose. (25)



**Figura 4 PET Scanner (26)**

### **4.3 SPECT vs PET**

Ambas as técnicas detetam marcadores radioativos e ambas utilizam a imagiologia tomográfica para produzir uma imagem 3D. As diferenças, consistem em múltiplos fatores, incluindo tecnologia, a exposição à radiação, a resolução espacial, a resolução temporal, a capacidade de ligação e o tipo de radionuclídeo utilizado.

Relativamente à Tomografia por emissão de positrões (PET) utiliza um radionuclídeo emissor de positrões, proporciona melhor contraste e resolução espacial, tem uma sensibilidade mais elevada, o que significa que podem ser utilizadas quantidades menores do que com a SPECT e os radionuclídeos podem ser medidos entre alguns minutos a algumas horas. É considerado um método mais dispendioso.

A tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) utiliza um radionuclídeo emissor de raios gama, proporciona um contraste e resolução espacial mais fracos, estes podem ser medidos entre algumas horas e dias, sendo os scanners e radionuclídeos mais facilmente disponíveis e tendo um custo mais baixo. A comparação de imagens e a escolha do método mais correto para a investigação depende maioritariamente do seu objetivo. (27)

# 5. Fisiopatologia de Doenças Cerebrais e Patologias Neurodegenerativas

## 5.1 Anatomia do Sistema Nervoso Central

O Sistema Nervoso divide-se em Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico, sendo que o Sistema Nervoso Central inclui o cérebro e a medula espinal e é responsável pela receção, o processamento e a resposta à informação sensorial. O Sistema Nervoso Periférico inclui tudo o resto, ou seja, os nervos (cranianos e espinais), gânglios e terminações nervosas.

O cérebro é um órgão de tecido nervoso responsável pelas respostas, sensações, movimentos, emoções, comunicação, processamento do pensamento e memória. Está dividido em hemisfério esquerdo e direito, responsáveis por comportamentos diferentes, conhecidos como lateralização cerebral. O hemisfério esquerdo é mais dominante nas capacidades de linguagem, lógica e matemática. O hemisfério direito é mais criativo, sendo dominante em situações artísticas e musicais, e na intuição.

O cérebro é o centro do controlo do corpo estando protegido pelo crânio, meninges e fluidos cerebrospinais. Possui ainda uma barreira hematoencefálica que o protege de qualquer substância nociva que possa estar a flutuar no sangue.

A medula espinal é um aspeto vital do SNC que se encontra na coluna vertebral. O objetivo da medula espinal é enviar comandos motores do cérebro para o corpo periférico, bem como transmitir informações sensoriais dos órgãos sensoriais para o cérebro. (28)

Em relação às células que compõem o SNC estas são os neurónios e as células da glia que os protegem. Os neurónios têm como principal função o transporte de informação, tanto aos outros neurónios como aos órgãos, organizando-se em forma de rede e controlando o normal funcionamento de todo o organismo. (29)

## 5.2 Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer é a demência mais prevalente em todo o mundo sendo responsável por 60 a 80% das demências em idosos. Caracteriza-se essencialmente pela acumulação de placas  $\beta$ -amiloides e de emaranhados neurofibrilares de proteína  $\tau$ , que resulta em neurodegeneração, uma vez que há comprometimento do transporte

axonal, da neurotransmissão e da viabilidade da célula neuronal. O mecanismo que leva à perda de sinapses e neurónios, nomeadamente os neurónios colinérgicos do prosencéfalo basal e neocórtex, não está totalmente compreendido havendo duas hipóteses maioritárias propostas. (30,31)

No início da década de 1990 foi proposta a Hipótese Amiloide, que atualmente é a mais aceite e que sugere que a Doença de Alzheimer é uma proteinopatia, afirmando que o péptido  $\beta$ -amiloide é derivado da proteína precursora amiloide (APP) através da ação das enzimas  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretase. Normalmente, a APP é clivada pela  $\alpha$  ou  $\beta$ -secretase, e os pequenos fragmentos formados por elas não são tóxicos para os neurónios. No entanto, quando a clivagem é realizada pela  $\beta$  e depois pela  $\gamma$ -secretase, resulta em peptídeos de 42 aminoácidos ( $A\beta_{42}$ ). A elevação dos níveis de  $A\beta_{42}$  leva à agregação de placas amiloides que causa toxicidade neuronal. Esta série de eventos termina na morte neuronal celular. Quanto mais emaranhados de neurofibrilares no cérebro, pior será a cognição. (32)

A Hipótese Colinérgica é a mais antiga e propõe que a doença de Alzheimer está associada a uma redução dos níveis de Acetilcolinesterase, Colina e síntese insuficiente do neurotransmissor Acetilcolina (ACh). Esta hipótese decorre da perda precoce de neurónios colinérgicos na doença de Alzheimer, o que realça a importância da ACh nos processos cognitivos. Estudos recentes em doentes com Doença de Alzheimer indicaram que esta perda não é detetada no início da doença, mas sim um evento relativamente tardio. Pensa-se que a  $\beta$ -amiloide afeta negativamente a função colinérgica, provocando a perda de sinapses colinérgicas e a diminuição da libertação de ACh. Os anticolinérgicos também afetam negativamente a memória em doentes idosos. (33)

### **5.3 Doença de Parkinson**

A principal alteração morfológica distintiva no cérebro de Parkinson é observada em secções transversais do tronco cerebral, onde ocorre uma perda da área pigmentada escura na pars compacta da substância negra, que tem origem na morte dos neurónios dopaminérgicos, que contêm neuromelanina, nomeadamente os neurónios A9, neurónios noradrenérgicos no locus coeruleus e outros grupos de células dopaminérgicas que se degeneram. Esta redução de dopamina compromete os movimentos realizados pelo indivíduo, uma vez que ocorrem alterações nos circuitos

dos núcleos da base, mais especificamente no sistema nigroestriatal e causa muitas das manifestações motoras da doença.

Estudos quantitativos em cérebros de Doenças de Parkinson post-mortem calcularam uma perda de aproximadamente 30% dos neurónios dopaminérgicos até ao início dos sintomas motores, ajustando para a idade. Após o aparecimento dos sintomas motores, a perda aumenta até 60% ou mais. Além disso pode-se observar a presença de depósitos citoplasmáticos anormais nos corpos celulares neuronais, que são imunorreativos para a proteína  $\alpha$ -sinucleína, caracterizando o surgimento de corpos de Lewy. Estes componentes espalham-se de forma lenta e progressiva, causando danos e mortes neuronais e, conseqüentemente promove alterações no movimento. (34,35)

## 5.4 Epilepsia

A epilepsia e as convulsões derivadas são a consequência de um desequilíbrio entre a excitação e a inibição em determinadas regiões do Sistema Nervoso Central. Devido aos inúmeros mecanismos que interferem na função elétrica neuronal, existem diferentes formas de perturbar este desequilíbrio, que se dividem em categorias. Estas não são hierárquicas, e a epilepsia de um paciente pode ser classificada em mais de uma categoria etiológica.

Assim os mecanismos básicos que estão na origem da epilepsia podem ser os canais iónicos dependentes de voltagem, e conseqüentemente modificação da estabilidade das membranas neuronais. Isto acontece com a entrada de sódio e cálcio, que leva a uma despolarização neuronal e aumento da excitabilidade e saída de potássio que causa hiperpolarização dos dendritos e diminuição da excitabilidade. Para além disso, os sistemas inibitórios mediados pelo GABA, os sistemas excitatórios cerebrais (neurotransmissão glutamatérgica) e neuromodulação (adenosina). Atualmente sabe-se que algumas formas raras de epilepsia também podem ter por base a genética. (36)

## 6. Aplicação de radiofármacos na prática clínica

### 6.1 Doença de Alzheimer

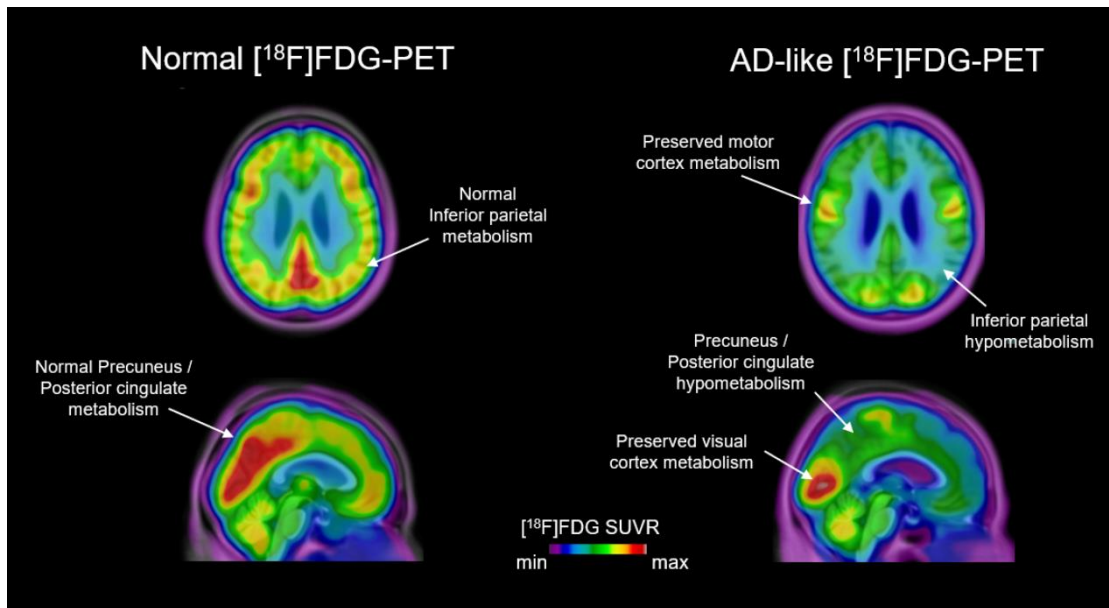
#### 6.1.1 $^{18}\text{F}$ -FDG

A doença de Alzheimer resulta numa diminuição do metabolismo cerebral da glicose e oxigénio. O diagnóstico da demência causada pela doença de Alzheimer continua a ser essencialmente clínico, contudo nos casos que não são tão claros, é necessário a utilização de biomarcadores da deposição de substância amiloide e de lesão neuronal, que ajudam a identificar a causa subjacente.

Um biomarcador, mesmo numa fase precoce é o hipometabolismo da glucose cerebral medido pelo  $^{18}\text{F}$ -FDG utilizando a técnica de Tomografia de Emissão de Positrões (PET). Embora a sensibilidade do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG para detetar a doença de Alzheimer seja elevada, a especificidade é baixa e a utilização adicional de biomarcadores para a deposição de substância amiloide pode ser benéfica em alguns casos. (38)

O  $^{18}\text{F}$ -FDG é um radiofármaco constituído por uma molécula com estrutura química muito semelhante à glicose, a fluor-2-desoxi-D-glucose (FDG), marcado com um emissor de positrões, o Flúor-18. Após administração endovenosa deste radiofármaco é possível observar uma redução acentuada do mesmo no lobo temporoparietal e no córtex cingulado posterior. O hipometabolismo da glucose, essencialmente posterior, tal como avaliado pela  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, assinala um padrão de perda neuronal e disfunção sináptica tipicamente encontrado na Doença de Alzheimer. (39,40)

Vários estudos já realizados de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET em doentes com Défice Cognitivo Ligeiro encontraram reduções da taxa metabólica cerebral da glucose em regiões vulneráveis da Doença de Alzheimer, indicando que este método pode prever progressão da demência. (41)



**Figura 5. Mudanças reveladas por PET em pacientes com Doença de Alzheimer (42)**

Num estudo realizado recentemente é reiterado também o papel importante do metabolismo do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG no núcleo caudado na mediação da associação entre sintomas depressivos e o défice cognitivo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 280 milhões de pessoas sofrem de depressão a nível mundial, por isso a deteção precoce destes sintomas em doentes com Alzheimer é crucial, pois permite o imediato tratamento com antidepressivos, que pode melhorar efetivamente a função cognitiva nestes pacientes. (43,44)

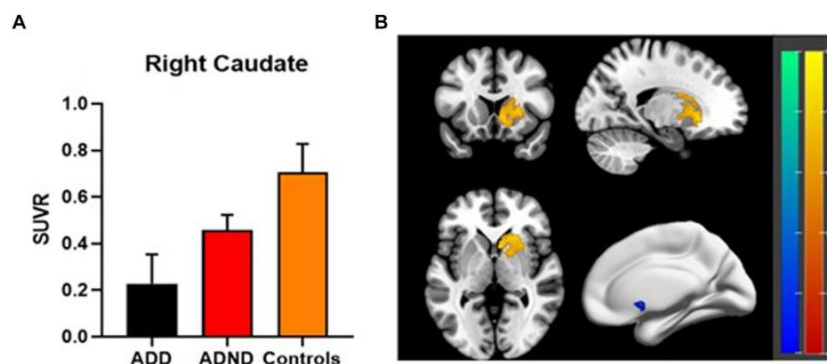


FIGURE 2  
 (A,B)  $^{18}\text{F}$ -FDG PET metabolism differences in right caudate among three groups. SUVR: standard uptake value ratio, ADD: Alzheimer's disease with depressive symptoms, ADND: Alzheimer's disease without depressive symptoms.

**Figura 6. Diferenças no metabolismo do  $^{18}\text{F}$  -FDG no núcleo caudado em 3 grupos diferentes. SUVR: Valor de captação padronizado; ADD: Doença de Alzheimer com sintomas depressivos; ADND: Doença de Alzheimer sem sintomas depressivos (43)**

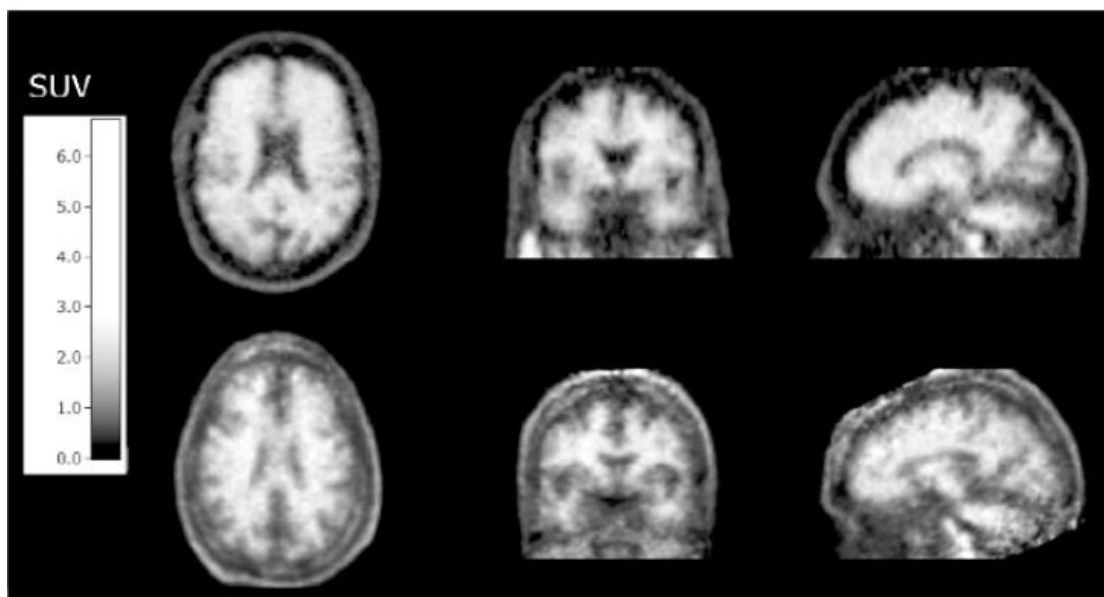
### 6.1.2 $^{18}\text{F}$ -Florbetapir, $^{18}\text{F}$ -Flutemetamol e $^{18}\text{F}$ -Florbetaben

Na longa fase pré-clínica da Doença de Alzheimer, uma das características predominantes é a acumulação de placas  $\text{A}\beta$ . A placa amiloide cerebral que provém da deposição extracelular do péptido  $\beta$ -amiloide é considerada como um dos fatores mais importantes para o aparecimento da doença de Alzheimer, pois a ligação de oligómeros  $\text{A}\beta$  extracelulares à superfície neuronal leva à perturbação funcional de vários recetores. (45)

Em 2003 foi desenvolvido o primeiro biomarcador para se ligar especificamente às placas fibrilares  $\text{A}\beta$ , o composto B de Pittsburgh marcado com carbono-11 ( $^{11}\text{C}$ -PiB), que é um análogo radioativo da tioflavina T, um corante histológico fluorescente que se liga a estas placas. Esta descoberta permitiu desenvolver mais tarde outros radiofármacos, marcados com  $^{18}\text{F}$  (um radionuclídeo com uma meia-vida relativamente mais longa de 109,7 min), o  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamol (um análogo estrutural próximo do  $^{11}\text{C}$ -PiB) e o  $^{18}\text{F}$ -Florbetaben e  $^{18}\text{F}$ -Florbetapir (derivados do Estilbeno). (46)

De acordo com um estudo realizado para avaliar a exatidão destes 3 radiofármacos, não foram encontradas diferenças significativas na precisão de diagnóstico. Com exceção do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG e  $^{11}\text{C}$ -PiB, a sensibilidade dos radiofármacos utilizados para obter imagens das placas amiloides com PET é maior, tanto para métodos de análise visual como quantitativa, em comparação com outros biomarcadores e métodos de imagiologia. Isto permitiu que em 2013, a *Amyloid Imaging Task Force* (ATI), reunida pela Associação de Alzheimer e Sociedade de Medicina Nuclear e Imagiologia Molecular, propusesse a utilização destes radiofármacos no diagnóstico da forma atípica da Doença de Alzheimer, idade de início de doença atípica ou défice cognitivo ligeiro não explicado. (47)

A doença de Alzheimer também pode ser caracterizada pela presença de agregados proteicos contendo  $\tau$ . O radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -Flortaucipir está a ser desenvolvido como marcador PET para a deteção desta proteína na Doença de Alzheimer. Estudos in vitro de radiografia de tecido cerebral de doentes sintomáticos revelaram que o sinal do  $^{18}\text{F}$ -Flortaucipir se correlaciona com o nível de  $\tau$  de filamento helicoidal emparelhado por imunohistoquímica e se liga com uma constante de dissociação na ordem dos 0,5 nM.



**Figura 7. Exemplos de imagens da técnica PET com o radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -Florbetapir para medir a acumulação de placas de beta-amiloide. Resultado positivo (fila superior) e resultado negativo (fila inferior) (15)**

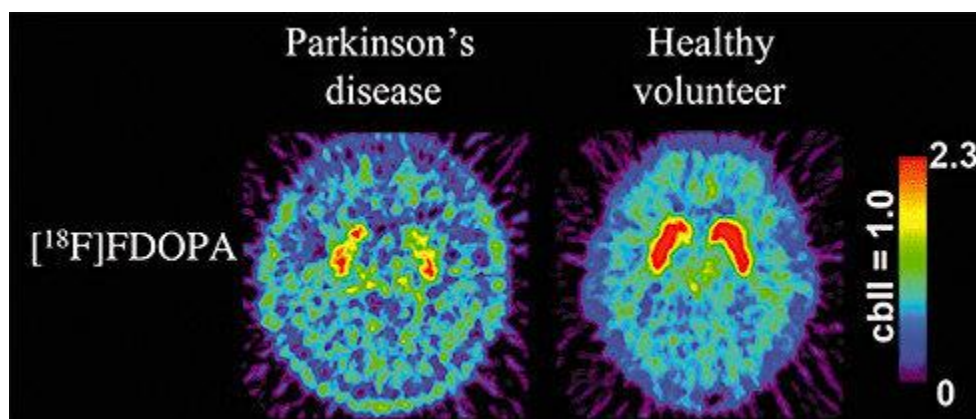
## 6.2 Doença de Parkinson

### 6.2.1 $^{18}\text{F}$ -FDOPA

Sendo a Doença de Parkinson uma doença neurodegenerativa complexa, os procedimentos por diagnóstico clínico não são suficientes para obter um diagnóstico preciso antes de uma perda substancial de neurónios dopaminérgicos, sendo crucial a utilização de radiofármacos específicos. Ao longo dos anos, os métodos de imagiologia têm-se tornado cada vez mais indispensáveis, uma vez que a imagiologia molecular assegura a informação dos processos biológicos a nível molecular e celular. (48)

O radiofármaco 6-fluoro- $(^{18}\text{F})$ -L-3,4-dihidroxifenilalanina ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA) é um emissor de positrões e um análogo da L-dopa (precursor da dopamina), utilizado na prática clínica para avaliar a integridade funcional dos neurónios dopaminérgicos do estriado.  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET permite obter imagens que refletem o transporte de L-DOPA para os neurónios, a sua descarboxilação pela L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC) e a capacidade de armazenamento de dopamina. O padrão típico de captação de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA na doença de Parkinson é uma redução acentuada na parte posterior do putamen (menos de metade do normal). (49,50)

No entanto, recorrendo apenas a este exame não é possível diferenciar entre doenças degenerativas, pois estão todas associadas a uma menor captação de FDOPA.



**Figura 8. Imagem de PET-[18F]FDOPA num doente com doença de Parkinson (esquerda) e voluntário saudável (direita)**

### 6.2.2 $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1

A degeneração de neurónios produtores de dopamina, característica da Doença de Parkinson resulta na perda de transportadores de dopamina (DAT), que se localizam na membrana pré-sináptica no terminal de projeção dopaminérgica e são responsáveis por recaptar o neurotransmissor da fenda sináptica novamente para o neurónio. A SPECT é fundamental para a visualização in vivo e não invasiva da função neuronal estriatal nestes doentes, sendo que quando os neurónios dopaminérgicos estão intactos, haverá uma grande quantidade de DAT para se ligar aos seus marcadores, no entanto esta técnica consegue aferir uma perda de neurónios dopaminérgicos quando há uma redução na captação de um marcador radioativo DAT. (20)

Nas últimas duas décadas, foi desenvolvida uma grande quantidade de agentes de imagiologia do DAT, a maioria dos quais são derivados do tropano, incluindo compostos marcados com  $^{123}\text{I}$ . No entanto, devido à sua disponibilidade limitada e ao seu custo relativamente elevado, este radionuclídeo não é muito utilizado clinicamente no estudo do transportador da dopamina. Como já mencionado anteriormente, o  $^{99m}\text{Tc}$  tem uma energia ótima para as técnicas de imagem, é mais barato e está disponível em todas as instalações clínicas de medicina nuclear, sendo que após uma década de investigação contínua na química do  $^{99m}\text{Tc}$ , o  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 é o único agente que

demonstrou um sucesso razoável na imagiologia do DAT para o diagnóstico da Doença de Parkinson. (51)

De acordo com vários estudos realizados, o  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 mostrou uma grande afinidade com os locais de ligação do DAT (8.7+0.4 nM). Este atravessa a barreira hematoencefálica e localiza-se na região estriatal, onde se encontram estes transportadores, sendo que num estudo específico realizado em ratinhos na Universidade da Pensilvânia, Filadélfia nos Estados Unidos da América, aos 60 minutos após a injeção de  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1, a distribuição no cérebro dos ratinhos indicou que o núcleo caudado e o putamen, áreas conhecidas por terem altas densidades de transportadores de dopamina, apresentaram a marcação mais intensa do radiofármaco. (52)

Na doença de Parkinson, foi comprovado através de um estudo realizado na Universidade de São Paulo, que a imagiologia estriatal utilizando este radiofármaco é fundamental para a diferenciação entre doentes com Doença de Parkinson e indivíduos saudáveis, pois através da avaliação da densidade do DAT no núcleo caudado e putamen, foi demonstrado que há uma redução significativa da ligação do  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 nas estruturas dos gânglios basais. (53)

**Tabela 2. Comparação entre indivíduos saudáveis (Grupo Controlo) e doentes com Doença de Parkinson (Grupo em estudo) em termos de densidade de DAT obtido por SPECT (53)**

Ligação de $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT	Grupo controlo			Grupo em estudo		
	25	Mediana	75	25	Mediana	75
Striatum	1.03	1.18	1.41	0.47	0.58	0.67
Núcleo caudado	1.55	1.64	2.18	0.58	0.81	0.94
Putamen	0.92	1.22	1.36	0.34	0.45	0.50

Os dados são expressos a nível de mediana e quartis

## 6.3 Epilepsia

### 6.3.1 $^{18}\text{F}$ -FDG

Para a seleção dos doentes elegíveis para cirurgia e uma melhor resposta ao tratamento é necessária a localização exata do foco das convulsões para identificar a região epileptogénica e minimizar os efeitos secundários da operação. (54) Os radiofármacos utilizados para avaliar o foco epileptogénico dependem de alterações funcionais e metabólicas, como aumento da perfusão e do metabolismo locais durante a crise (fase ictal) e diminuição da perfusão e metabolismo entre crises (fase interictal). (55)

Especificamente o  $^{18}\text{F}$ -FDG consegue definir o foco das convulsões com base num metabolismo anormal da glucose e é normalmente utilizado quando a técnica de SPECT na fase ictal é difícil de obter ou os resultados não são claros. A  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET é uma técnica fundamental para compreender melhor a neurobiologia e as alterações funcionais induzida por várias formas de epilepsia e é realizada na fase interictal (entre convulsões), porque a captação do  $^{18}\text{F}$ -FDG ocorre nos 30-40 minutos após a injeção. Nesta fase o foco de convulsão aparece como uma zona relativamente hipometabólica, sendo que o mecanismo que leva a este efeito ainda não é conhecido, mas pode dever-se a uma perda neuronal ou perturbação funcional. Por outro lado, existem algumas desvantagens ao utilizar esta técnica, devido à sua captação metabólica prolongada, o radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG torna-se inadequado para medir eventos neuronais rápidos, dado que a duração média de uma crise é 1-2 minutos, tornando a  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET para a fase ictal clinicamente inviável. (54,56)

Numerosos estudos e análises realizados a imagens obtidas por  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET mostraram que esta técnica tem sensibilidade de 70 a 85% para doentes com epilepsia do lobo temporal, e de 30 a 60% para pacientes com epilepsia extratemporal. (54)

### 6.3.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD

Dos métodos já existentes, apenas a técnica SPECT tem a capacidade de obter imagens das alterações funcionais do fluxo sanguíneo cerebral que ocorrem durante as convulsões num contexto clínico de rotina. A Ressonância Magnética também poderia ser utilizada para este fim, contudo não é possível devido aos movimentos do doente durante uma crise epilética, um problema que não acontece com a técnica SPECT. (57)

Inicialmente os radiofármacos mais utilizados para avaliar o fluxo sanguíneo cerebral eram  $^{123}\text{I}$  e o  $^{133}\text{Xe}$ . Este último, devido à sua difusibilidade característica, permite a medição do fluxo sanguíneo absoluto (ml/min/100g de tecido), contudo tem um uso clínico limitado, devido à sua clearance rápida, tempo de aquisição curto e menor resolução espacial. Atualmente o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD têm diversas vantagens incluindo uma absorção inicial mais rápida (no espaço de 1 minuto), devido ao seu pequeno tamanho molecular, atingindo o pico nos primeiros minutos após a injeção e devido à conversão irreversível da forma lipofílica para hidrofílica, que permite que não haja redistribuição a partir das células cerebrais, fixando-se no cérebro em 1-2 minutos. Estas propriedades são essenciais na SPECT ictal, pois o radiofármaco fica preso durante os primeiros segundos após a injeção e mantém essa distribuição durante horas, independentemente das variações de fluxo sanguíneo que ocorrem após o tempo de fixação. Isto permite obter imagens do doente em repouso e que o radiofármaco seja injetado fora do centro de medicina nuclear. (54,58,59)

Ambos os radiofármacos têm perfis farmacocinéticos semelhantes, exceto no que se refere à captação extracerebral ligeiramente superior do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD. O mecanismo de fixação intracelular do ECD deve-se às suas características lipofílicas, que lhe permitem atravessar a barreira hematoencefálica por difusão passiva, ser metabolizado num composto polar, menos difusível através da desesterificação, resultando numa conversão hidrofílica, e fixar-se. Este mecanismo de conversão lipofílica para hidrofílico requer uma função enzimática para a ECD, enquanto para o HMPAO, a conversão é mediada pela glutathione. Existem também diferenças na estabilidade *in vitro*, sendo que o HMPAO é estável durante 6 horas e o ECD durante 4 horas, no mecanismo de captação, na distribuição cerebral e na dosimetria entre estes radiofármacos, pelo que se recomenda o mesmo radiofármaco para exames emparelhados. (59)

Vários autores resumiram que a sensibilidade do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT ictal é semelhante à do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT ictal na epilepsia do lobo temporal. No entanto, a hiperperfusão ictal foi maior com o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT em doentes com epilepsia neocortical. Estes autores concluíram que o desempenho diagnóstico e o contraste das áreas hiperperfundidas nas zonas epileptogénicas do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT ictal eram melhores do que os do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT ictal no seu grupo de doentes. Relativamente à comparação entre SPECT ictal e o SPECT interictal para

identificar a localização das crises epilépticas foi demonstrada por vários estudos em doentes com epilepsia do lobo temporal, que a sensibilidade para a SPECT ictal era entre 73 e 97% e apenas 50% para o SPECT interictal. (54)

A interpretação das imagens com as técnicas de PET e SPECT é otimizada pela correlação com a história clínica do paciente e exames complementares, como o Eletroencefalografia (EEG), a Ressonância Magnética e Tomografia computadorizada. (56)

#### **6.4 Doença Cerebrovascular**

A prevalência da Doença Cerebrovascular em Portugal é superior à média europeia. Cerca de 17% dos adultos portugueses com mais de 40 anos têm um risco elevado de doença vascular. (60) A causa mais prevalente desta doença é a aterosclerose, que é a acumulação de placas de gordura nas paredes das artérias, levando a uma obstrução do fluxo sanguíneo para o cérebro. Os três tipos mais comuns da DVC são o acidente vascular cerebral (AVC), acidente isquémico transitório (AIT) e malformações arteriovenosas cerebrais (MAV). Todos estes se devem à falta de aporte de sangue, oxigénio e glucose ao cérebro. (61)

A imagiologia tem sido muito utilizada no estudo destas doenças vasculares cerebrais nas últimas cinco décadas e devido a estas técnicas têm sido desenvolvidos conhecimentos importantes sobre a sua fisiopatologia. Na prática clínica continuam a ser muito utilizadas as técnicas de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada, contudo estas técnicas não são necessárias quando o diagnóstico de AVC isquémico é provável e a sua realização só iria atrasar a administração de alteplase IV, uma enzima que quando se liga à fibrina, é ativada, induzindo a conversão de plasminogénio em plasmina que, por sua vez, promove a dissolução da fibrina do coágulo. (62)

Quando há incertezas relativamente ao diagnóstico, as técnicas mais benéficas são SPECT e PET. (2) Já foi demonstrado que a técnica SPECT é superior à Ressonância Magnética/ Tomografia Computadorizada a detetar isquémia no cérebro, no sentido em que as mudanças no fluxo sanguíneo cerebral acontecem mais cedo do que mudanças estruturais, sendo que 8 horas após começarem os sintomas, 90% de SPECT são positivas e no mesmo intervalo de tempo somente 20% das TC/RM são positivas. Isto pode ser demonstrado pelo radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, que tem uma

sensibilidade e especificidade para medir hipoperfusão nas primeiras horas após um AVC entre 61-86% e 88-98% respetivamente. (61)

A técnica SPECT pode ser utilizada em várias situações incluindo acidente vascular cerebral (AVC) agudo, fornecendo informações da perfusão que podem ajudar na avaliação prognóstica, avaliação da plasticidade neuronal e na estratégia terapêutica, ataque isquémico transitório, com o uso de um vasodilatador como a acetazolamida ou equivalente, que pode ser usado para avaliar a reserva cerebrovascular e guiar estratégias cirúrgicas ou para avaliação pré-operatória. (63)

A nível do acidente vascular cerebral, a SPECT permite a deteção de isquémia cerebral desde o início do AVC ao avaliar os padrões de perfusão cerebral. Isto permite aferir quais os doentes elegíveis para a terapêutica fibrinolítica, sendo que esta deve ser implementada imediatamente após o início dos sintomas. Os doentes que se consideram elegíveis incluem aqueles que apresentem uma área de captação do radiofármaco reduzida (hipoperfusão). Quando a perfusão do tecido não ultrapassa os 35% na área contralateral, é possível diagnosticar necrose do tecido e não se deve realizar trombólise, devido ao risco de hemorragia. Quando o fluxo sanguíneo cerebral ultrapassa os 25 mL/100 g/min a região pode ser tratada com trombólise. Um problema com esta abordagem é que a decisão de administrar a terapêutica tem de ser tomada na sala de urgências, e a técnica SPECT deve ser realizada e reportada entre as primeiras 3-6 horas após o início do AVC. Uma das utilizações mais importantes do SPECT para medir o fluxo sanguíneo cerebral regional é a representação da zona da penumbra, uma zona que apresenta uma alteração funcional, principalmente do seu metabolismo e onde a lesão celular é potencialmente reversível, desde que o fluxo sanguíneo seja restaurado, logo o foco para a terapia no acidente vascular cerebral isquémico agudo. Estudos já demonstraram que na técnica SPECT, quando há uma captação do radiofármaco entre 40 e 70%, nas primeiras 3-6 horas depois da crise, pode representar a zona de penumbra. Existem algumas limitações do  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO para esta representação, contudo o  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD é capaz de as ultrapassar, pois a sua distribuição não só representa a perfusão, mas também o estado metabólico do tecido e a extensão dos danos. (61)

O ataque isquémico transitório é uma alteração da função cerebral em que a duração dos sintomas pode chegar às 24 horas, contudo a maior parte das crises dura entre 2-15 minutos, com 90% a durar entre 2 e 6 horas e é causada por um bloqueio

temporário do fornecimento de sangue ao cérebro. Embora não cause danos definitivos no cérebro, é um sinal de aviso grave que não deve ser ignorado. (64)

A técnica SPECT neste tipo de doença vascular cerebral tem como função definir a área vascular afetada e fornecer informação sobre o mecanismo que deu origem ao ataque, ou seja, se foi devido a uma oclusão embólica transitória de um vaso cerebral ou se foi através de um mecanismo hemodinâmico que atua num território vascular específico. Devido a estas duas causas a técnica SPECT revela uma zona de hipoperfusão.

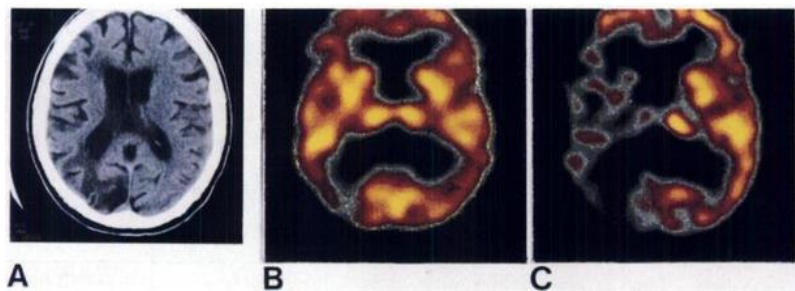
Para conseguir distinguir qual a etiologia do AIT, pode-se utilizar um vasodilatador como a Acetazolamida (um inibidor da anidrase carbónica), que consegue aumentar o fluxo sanguíneo cerebral regional 20-60% e que avalia a reserva cognitiva, ou seja, as diferenças individuais na capacidade cerebral ou no processamento cognitivo para lidar com lesões no sistema nervoso. É útil para a identificação de doentes com hemodinâmica cerebral comprometida, sendo que uma resposta anormal a este vasodilatador aponta para uma origem hemodinâmica. (15,61)

A técnica PET tem ganho muito interesse para fornecer informações precisas e quantitativas in vivo da circulação cerebral e do metabolismo celular, tanto a taxa de metabolismo cerebral de oxigénio, como de glicose, que pode ser medido através do uso de  $^{15}\text{O}$  e  $^{18}\text{F}$ -FDG, respetivamente. A necrose tecidual é uma zona que aparece hipoperfundida, com hipometabolismo e uma taxa de fornecimento cerebral de oxigénio menor do que  $65 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$ . A zona da penumbra com esta técnica é caracterizada por fluxo sanguíneo reduzido e consumo de glicose e oxigénio preservado. (65) As medições de taxa de metabolismo cerebral de oxigénio, fluxo sanguíneo cerebral e fração de extração de oxigénio pelo  $^{15}\text{O}$  necessita de recolha de sangue arterial.

Um marcador que permite identificar danos irreversíveis nos tecidos, independentemente do tempo passado do ataque, sem a recolha de sangue arterial é o  $^{11}\text{C}$ -Flumazenil. Este é um antagonista dos recetores benzodiazepínicos, um componente que faz parte do complexo GABA-A nas sinapses dos neurónios corticais. O recetor GABA é sensível à isquémia, logo este radiofármaco tem sido utilizado para fornecer informação precoce de danos neuronais. (66) Para além disso, estudos foram feitos com o radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FMISO em doentes que já tinham

sofrido AVC. Num desses estudos, a técnica PET foi realizada 2 a 4 horas após a administração de 0.05 mCi/Kg do radiofármaco. É necessário um tempo de espera de 2 horas antes de obter as imagens, para permitir ao radiofármaco acumular-se no tecido hipóxico e garantir o desenvolvimento de contraste entre a atividade normal e do tecido afetado. Foi estudada a acumulação do radiofármaco 12 horas após o AVC, 24 horas depois e mais de 24 horas depois, sendo que os pacientes com resultados PET positivos para o  $^{18}\text{F}$ -FMISO foram 100%, 83% e 33% respetivamente. Também foi demonstrada uma relação entre o volume do tecido isquémico com o resultado clínico, que indica que quanto maior o volume, maior a gravidade inicial do défice cognitivo. Esta técnica é então fundamental para identificar a zona de penumbra e possíveis terapias para cada paciente. (67)

Mesmo sendo uma técnica importante, atualmente, existe um debate sobre o papel da técnica PET na doença cerebrovascular, bem como um mecanismo de aplicação prática desta técnica relativamente cara e por vezes de difícil acesso. (68)



**Figura 9 Imagem de Tomografia Computadorizada de um paciente após um AVC (A) mostra uma pequena área de hipoperfusão no SPECT scan com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (B) No estudo com acetazolamida foi demonstrada uma maior área de baixa reserva cognitiva, que reflete a área em risco de futuro comprometimento vascular (C) (69)**

## 7. Limitações e desafios na utilização de radiofármacos em diagnóstico

Nos últimos anos os radiofármacos têm evoluído rapidamente, com grandes contribuições a nível funcional e estrutural, fundamentais para o diagnóstico e terapia de diversas doenças, contudo estes apresentam alguns desafios.

Os problemas associados à utilização clínica de radiofármacos, podem ser divididos em quatro categorias diferentes: resultados de imagem incomuns (devido a alterações resultantes de terapias concomitantes ou procedimentos médicos, como uma transfusão de sangue ou colocação de um cateter, um defeito no equipamento ou problemas resultantes de movimentos excessivos do paciente durante o exame), reações adversas (como erupções cutâneas ou lesões nos tecidos), dificuldades que se encontram ao examinar doentes especiais (grávidas, mulheres a amamentar, doentes pediátricos ou geriátricos ou doentes a necessitar de diálise) ou falhas no controlo de qualidade (erros na medicação, erros na preparação ou execução do procedimento para diagnóstico). Para identificar, caracterizar e resolver estes problemas pode ser utilizado um sistema de classificação que possa descrever a etiologia do problema clínico ou um guia para descrever e garantir uma forma de resolver o problema. (70)

Mais especificamente no processo de produção é necessário ter atenção a alguns aspetos. Para além do requisito de ter alta afinidade para o alvo pretendido, o radiofármaco também necessita de fácil acessibilidade (por exemplo, penetração na barreira hematoencefálica para radiofármacos do sistema nervoso central (SNC) e penetração na membrana celular para os alvos intracelulares). Relativamente ao tempo do processo de produção e de controlo de qualidade, este deve ser tão curto quanto possível para evitar perda de atividade devido ao decaimento durante o processo. Uma vez que o radiofármaco se destina a injeção intravenosa, a sua preparação também deve evitar contaminação microbiológica, devendo seguir as orientações específicas da *Food and Drug Administration* (FDA). (11,71)

Passar dos estudos pré-clínicos para a aplicação clínica do radiofármaco também requer vários obstáculos regulamentares que têm de ser ultrapassados. Na União Europeia, o pedido para um ensaio clínico tem de fornecer informações sobre o produto experimental e deve centrar-se nos riscos, natureza do produto, a população

de doentes e a duração do ensaio clínico. Para além disso os radiofármacos têm de ser produzidos de acordo com requisitos das Boas Práticas de Fabrico, delineadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), bem como pela Agência Internacional da Energia Atómica. (72)

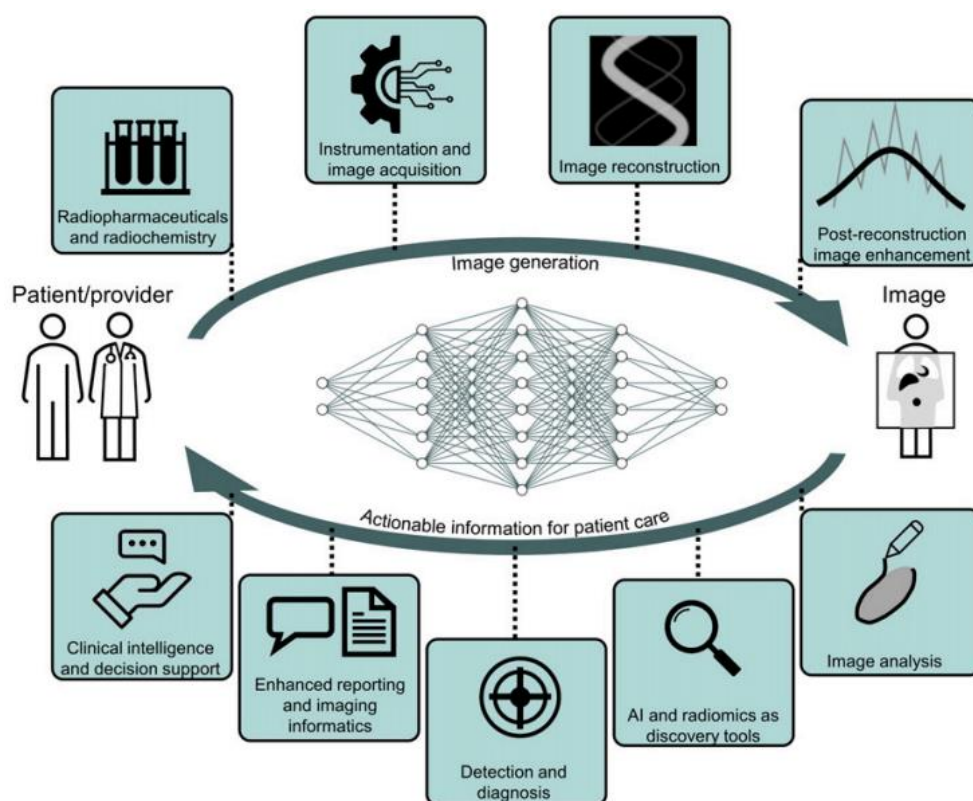
Em comparação com o mercado farmacêutico mundial, estimado em cerca de 1000 mil milhões de euros em 2017, o mercado radiofarmacêutico foi estimado em 5 mil milhões de euros aproximadamente. Devido a este facto, este negócio é bastante difícil e gera um obstáculo para novos avanços, havendo um número limitado de novos radiofármacos a ser introduzido no mercado. (11) Um estudo realizado globalmente também demonstrou um grande desafio relativamente à falta de disponibilidade de geradores, com muitos países só com um fornecedor, sendo um problema mais preocupante em países com médio ou baixo rendimento. Adicionalmente a estes desafios, inclui-se o preço elevado de compra de “cold kits” e radiofármacos para a técnica SPECT, estando já vários não disponíveis, especialmente em países desenvolvidos. Este estudo permitiu chegar à conclusão de que muitos países têm uma grande dificuldade de acesso a radiofármacos, sendo que a sua resolução só depende do tamanho do país, financiamento e infraestruturas de medicina nuclear. (71)

O conjunto destes desafios demonstra a grande necessidade de novas descobertas no mundo dos radiofármacos, principalmente de modo a aumentar a sua especificidade e afinidade. O desenvolvimento da Inteligência Artificial, ou seja, sistemas informáticos capazes de executar tarefas que normalmente requerem inteligência humana, traz a tecnologia necessária para novas evidências e desenvolvimento. A vantagem destas tecnologias é o facto de poderem extrair e processar informação de grandes quantidades de dados para prever e otimizar os resultados experimentais, libertar os médicos de tarefas repetitivas, acelerar processos que exigem muito tempo, melhorar a reprodutibilidade do diagnóstico e dar apoio em decisões clínicas. (73)

Relativamente às inovações de Inteligência Artificial, já foram desenvolvidos vários tipos de modelos, os principais sendo os modelos de *docking* molecular, análise de relações estrutura-atividade e modelos ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade). Estes métodos podem prever a interação de uma molécula com o seu alvo após a radiomarcagem e se a alteração de radionuclídeos

afeta o desempenho do radiofármaco. Os primeiros conseguem prever o efeito dos diferentes radionuclídeos na afinidade de ligação da molécula ao alvo com uma estrutura tridimensional (3D), os segundos modelos baseiam-se nas impressões digitais moleculares bidimensionais (2D) de uma molécula já conhecida que são utilizadas para identificar compostos candidatos a partir de uma base de dados de produtos químicos com uma estrutura semelhante e os terceiros conseguem prever o efeito de componentes individuais do radiofármaco na farmacocinética global, assim como garantir que a toxicidade é mínima. (73,74)

No caso de análise de imagens, a Inteligência artificial pode ser utilizada para diferentes objetivos como deteção de lesões, segmentação e quantificação para diagnóstico e dosimetria. Para além disso, consegue analisar grandes conjuntos de dados biológicos e imagiológicos e correlacionar padrões associados aos resultados dos doentes. Posteriormente, as imagens de diagnóstico conseguem ser interpretadas e resumidas em relatórios e bases de dados clínicas. Por último, os profissionais de saúde podem receber sugestões depois de extrair, filtrar e integrar informações clínicas de várias fontes. (75,76)



**Figura 10 Aplicações de Inteligência Artificial que abrangem toda a gama de subespecialidades de medicina nuclear. (76)**

## 8. Conclusões

A presente monografia teve como principal objetivo demonstrar o papel fundamental da Medicina Nuclear na prática clínica atual, principalmente com a utilização de radiofármacos, no diagnóstico de patologias cerebrais e doenças neurodegenerativas, através de técnicas de imagem não invasivas como a PET e SPECT. Estas técnicas de imagem com elementos radioativos apresentam diversas vantagens como a sua sensibilidade, a capacidade de examinar função, taxas de metabolismo e outras atividades fisiológicas do corpo, em vez de se centrar na anatomia e estrutura e de não haver limite para a penetração nos tecidos.

Estes procedimentos de aquisição de imagem estão em constante desenvolvimento, como por exemplo com 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), continuando a aumentar a precisão da deteção, localização e caracterização da evolução de determinadas doenças. Estudos contínuos para a conceção de diferentes geometrias e tecnologias de detetores de câmaras SPECT e PET tornaram-se o objetivo tanto da investigação académica como da indústria da medicina nuclear.

Os radionuclídeos destacados ao longo desta monografia e mais importantes no diagnóstico de patologias do Sistema Nervoso Central foram o Tecnécio-99m com a técnica SPECT e o Flúor-18, muito utilizado para produzir o radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG para a técnica PET. A análise de literatura sobre este radiofármaco demonstrou a sua elevada relevância em relação a outros marcadores PET e a capacidade de inovação que apresenta. O tecnécio-99m destaca-se devido à sua fácil produção com o gerador de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , tempo de meia-vida de 6h e uma emissão de raios gama de 140 KeV e o Flúor-18, devido à sua meia-vida curta (aproximadamente de 109 minutos) e fácil emissão de positrões.

O processo de produção de radiofármacos prevê-se ainda ter um crescimento exponencial e com foco neste objetivo, verifica-se um interesse crescente na pesquisa de novos radiofármacos com melhores características para determinados tipos de patologias, pois características como o tempo de meia-vida reduzido, a baixa especificidade ou custos de produção elevados são determinantes no aparecimento de novos radiofármacos.

Prevê-se que a Inteligência Artificial influencie e molde o futuro da medicina nuclear e de muitas outras áreas. Mas os potenciais perigos da IA justificam uma abordagem cuidadosa ao desenvolvimento e utilização de algoritmos de IA. Para evitar a discrepância entre o papel que se espera que desempenhe e o que ela irá efetivamente desempenhar, existem normas e diretrizes para seguir e apoiar a medicina nuclear neste aspeto.

Assim, a Medicina Nuclear tornou-se uma ferramenta de diagnóstico e terapêutica na prática médica imprescindível, promovendo a qualidade de vida e longevidade das pessoas.

## 9. Referências Bibliográficas

1. Costa P. MEDICINA NUCLEAR: UMA HISTÓRIA COM PRESENTE E FUTURO. Instituto Politécnico do Porto [Internet]. 2020 [citado 25 de Janeiro de 2024]; Disponível em: <https://www.ipp.pt/noticias/medicina-nuclear-uma-historia-com-presente-e-futuro>
2. Goatman K, Sharp P. Nuclear Medicine Imaging [Internet]. 2005 [citado 25 de Janeiro de 2024]. Disponível em: [https://neuron.mefst.hr/docs/katedre/nuklearna\\_medicina/english/Sharp%20PF.%20Practical%20Nuclear%20Medicine.pdf](https://neuron.mefst.hr/docs/katedre/nuklearna_medicina/english/Sharp%20PF.%20Practical%20Nuclear%20Medicine.pdf)
3. Gutfilen B, Valentini G. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine: Recent developments for SPECT and PET studies. Vol. 2014, BioMed Research International. Hindawi Publishing Corporation; 2014.
4. Payolla FB, Massabni AC, Orvig C. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: A short review. *Ecletica Quimica*. 2019;44(3):11–9.
5. What does a Radiopharmacist do? British Nuclear Medicine Society [Internet]. [citado 25 de Janeiro de 2024]; Disponível em: <https://www.bnms.org.uk/page/WhatdoesaRadiopharmacistdo>
6. Hospital Lusíadas. Medicina Nuclear. [citado 28 de Janeiro de 2024]; Disponível em: <https://www.lusiadas.pt/especialidades/medicina-nuclear>
7. Vieira M. A Medicina Nuclear evoluindo para o exercício da Medicina Molecular (da imagem à terapêutica) [Internet]. [citado 28 de Janeiro de 2024]. Disponível em: <https://ordemosmedicos.pt/a-medicina-nuclear-evoluindo-para-o-exercicio-da-medicina-molecular-da-imagem-a-terapeutica/>
8. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Facts About Nuclear Medicine. [citado 28 de Janeiro de 2024]; Disponível em: [https://www.cdc.gov/radiation-health/data-research/facts-stats/nuclear-medicine.html?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/nceh/radiation/nuclear\\_medicine.htm](https://www.cdc.gov/radiation-health/data-research/facts-stats/nuclear-medicine.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/nceh/radiation/nuclear_medicine.htm)
9. International Atomic Energy Agency. Radiopharmaceuticals: Production and Availability.

10. International Atomic Energy Agency. What are radiopharmaceuticals? [citado 3 de Fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.iaea.org/newscenter/news/what-are-radiopharmaceuticals>
11. Vermeulen K, Vandamme M, Bormans G, Cleeren F. Design and Challenges of Radiopharmaceuticals. Vol. 49, Seminars in Nuclear Medicine. W.B. Saunders; 2019. p. 339–56.
12. International Atomic Energy Agency [Internet]. [citado 4 de Fevereiro de 2024]. Radiopharmaceutical Production. Disponível em: <https://www.iaea.org/nuclear-science/isotopes/radiopharmaceutical-production>
13. Bashir K. The Role of Radioisotopes in Medical Diagnostic Procedures [Internet]. 2014 [citado 4 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.youthstem2030.org/youth-stem-matters/read/the-role-of-radioisotopes-in-medical-diagnostic-procedures>
14. International Atomic Energy Agency. Diagnostic Radiopharmaceuticals. [citado 4 de Fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.iaea.org/topics/diagnostic-radiopharmaceuticals>
15. Lucena F, Sousa E, Vaz T. Brain Imaging [Internet]. 2015 [citado 21 de Abril de 2024]. 54–91 p. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/296693886\\_Imaging\\_in\\_neurological\\_and\\_vascular\\_brain\\_diseases\\_SPECT\\_and\\_SPECTCT](https://www.researchgate.net/publication/296693886_Imaging_in_neurological_and_vascular_brain_diseases_SPECT_and_SPECTCT)
16. Fleury Medicina e Saúde. Manual de Diagnóstico- Medicina Nuclear. [citado 4 de Fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/manual-de-neurodiagnosticos/medicina-neuro>
17. United States Environmental Protection Agency. Radiation Protection [Internet]. [citado 6 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.epa.gov/radiation/radionuclides>
18. Munjal A, Gupta Nishant. Radiopharmaceuticas. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Junho de 2023 [citado 6 de Fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554440/>

19. Vital KD, Lima WG, Pessoa RM, Fernandes SOA, Cardoso VN. Radiofármacos e suas aplicações. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*. 2019;
20. Zhu L, Ploessl K, Kung HF. PET/SPECT imaging agents for neurodegenerative diseases. Vol. 43, *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry; 2014. p. 6683–91.
21. Yandrapalli Srikanth, Puckett Yana. SPECT Imaging. National Center for Biotechnology Information [Internet]. 2022 [citado 7 de Fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564426/>
22. Manual MSD. Cintilografia [Internet]. 2023 [citado 7 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/assuntos-especiais/exames-de-imagem-comuns/cintilografia>
23. Siemens Healthineers. SPECT Scanner [Internet]. [citado 7 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.siemens-healthineers.com/pt/molecular-imaging/spect-and-spect-ct>
24. Shetty Aditya. Positron Emission Tomography. *Radiopaedia* [Internet]. 2014 [citado 9 de Fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/positron-emission-tomography?lang=us>
25. Stanford Healthcare. What to expect during a PET Scan [Internet]. [citado 9 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://stanfordhealthcare.org/medical-tests/p/pet-scan/what-to-expect.html>
26. Johns Hopkins Medicine. Positron Emission Tomography (PET) [Internet]. [citado 9 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/positron-emission-tomography-pet>
27. Brom Maarten. SPECT vs PET in drug development [Internet]. 2023 [citado 10 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.tracercro.com/resources/blogs/spect-vs-pet-in-drug-development/>
28. Thau Lauren, Reddy Vamsi, Singh Paramvir. Anatomy, Central Nervous System. National Center for Biotechnology Information [Internet]. 2022 [citado

- 13 de Fevereiro de 2024]; Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179/>
29. Fernando Pessoa U. Vânia Marta Simões Costa Recuperação do Sistema Nervoso Central O potencial das células estaminais.
30. Huang Juebin. MSD Manuals. 2023 [citado 14 de Fevereiro de 2024]. Alzheimer Disease- Neurologic Disorders. Disponível em:  
<https://www.msmanuals.com/en-pt/professional/neurologic-disorders/delirium-and-dementia/alzheimer-disease>
31. Kumar Anil, Sidhu Jaskirat, Lui Forshing, Tsao. W. Jack. Alzheimer Disease. National Center for Biotechnology Information [Internet]. 2024 [citado 14 de Fevereiro de 2024]; Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
32. Delanogare E, Flores D, Marin De Souza R, De Souza L, Luiz E, Moreira G. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. 2019.
33. Lane RM, Kivipelto M, Greig NH. Acetylcholinesterase and Its Inhibition in Alzheimer Disease. 2004.
34. Stoker B. Thomas, Greenland C. Julia. Parkinson's Disease Pathogenesis and Clinical Aspects. 2018.
35. Gonzalez-Usigli AH. Manual MSD. 2022 [citado 16 de Fevereiro de 2024]. Doença de Parkinson. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/professional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/transtornos-de-movimento-e-cerebelares/doen%C3%A7a-de-parkinson>
36. Czuczwar SJ. Epilepsy [Internet]. 2022 [citado 19 de Fevereiro de 2024]. Disponível em:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580617/pdf/Bookshelf\\_NBK580617.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580617/pdf/Bookshelf_NBK580617.pdf)
38. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 1 de Janeiro de 2022;49(2):632–51.

39. Marques AB, Martins B, Loewenthal C. PET com 2-[ 18 F]-FDG no Diagnóstico Diferencial entre Doença de Alzheimer e Demência Frontotemporal. 2022 [citado 24 de Fevereiro de 2024];34:30–1. Disponível em: <https://doi.org/10.25748/arp.25724>
40. Minoshima S, Cross D, Thientunyakit T, Foster NL, Drzezga A. 18F-FDG PET Imaging in Neurodegenerative Dementing Disorders: Insights into Subtype Classification, Emerging Disease Categories, and Mixed Dementia with Copathologies. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 de Junho de 2022;63:2S-12S.
41. Smailagic N, Lafortune L, Kelly S, Hyde C, Brayne C. 18F-FDG PET for Prediction of Conversion to Alzheimer’s Disease Dementia in People with Mild Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review of Test Accuracy. Vol. 64, *Journal of Alzheimer’s Disease*. IOS Press; 2018. p. 1175–94.
42. Neurotorium [Internet]. 2023 [citado 2 de Março de 2024]. PET imaging of brain metabolism in Alzheimer’s Disease. Disponível em: <https://neurotorium.org/image/pet-imaging-of-brain-metabolism-in-alzheimers-disease/>
43. Wang B, Cui C, Chen Y, Liang Z. The mediating effect of 18F-FDG metabolism in right caudate between depressive symptoms and cognitive function in Alzheimer’s disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2024 [citado 25 de Abril de 2024];16. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2024.1328143/full>
44. World Health Organization [Internet]. 2023 [citado 26 de Março de 2024]. Depressive disorder. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
45. Yu B, Shan Y, Ding J. A literature review of mri techniques used to detect amyloid-beta plaques in alzheimer’s disease patients. Vol. 10, *Annals of Palliative Medicine*. AME Publishing Company; 2021. p. 10062–74.
46. Uzuegbunam BC, Librizzi D, Yousefi BH. PET radiopharmaceuticals for Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease diagnosis, the current and future landscape. Vol. 25, *Molecules*. MDPI AG; 2020.

47. Morris E, Chalkidou A, Hammers A, Peacock J, Summers J, Keevil S. Diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 de Fevereiro de 2016;43(2):374–85.
48. Ozolmez N, Silindir-Gunay M, Volkan-Salanci B. An overview: Radiotracers and nano-radiopharmaceuticals for diagnosis of Parkinson's disease [Internet]. 2024 [citado 27 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969804323004633?via%3Dihub>
49. Rubello D, Nanni C, Fanti S. <sup>18</sup>F-DOPA PET and PET/CT. Vol. 48, *Journal of Nuclear Medicine*. 2007. p. 1577–9.
50. Leung K. L-3,4-Dihydroxy-6-[ <sup>18</sup> F]fluorophenylalanine [ <sup>18</sup> F]FDOPA [Internet]. US; 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
51. Huang WS, Lin SZ, Lin JC, Wey SP, Ting G, Liu RS. Evaluation of Early-Stage Parkinson's Disease with <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 Imaging.
52. Kung MP, Stevenson DA, Pl6ssp K, Meegalla SK, Beckwitm A, Essman WD, et al. [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1: a novel technetium-99m complex as a dopamine transporter imaging agent.
53. Bor-Seng-Shu E, Felicio AC, Braga-Neto P, Batista IR, Paiva WS, Ciampi de Andrade D, et al. Dopamine transporter imaging using <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT in Parkinson's disease. *Medical Science Monitor*. 11 de Agosto de 2014;20:1413–8.
54. la Fougère C, Rominger A, Förster S, Geisler J, Bartenstein P. PET and SPECT in epilepsy: A critical review. Vol. 15, *Epilepsy and Behavior*. 2009. p. 50–5.
55. Kuruva M, Moncayo VM, Peterson RB. PET and SPECT Imaging of Epilepsy: Technical Considerations, Pathologies, and Pitfalls. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 1 de Dezembro de 2020;41(6):551–61.
56. Horky LL, Treves ST. PET and SPECT in brain tumors and epilepsy. Vol. 22, *Neurosurgery Clinics of North America*. 2011. p. 169–84.

57. Kim S, Mountz JM. SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET. *Int J Mol Imaging*. 14 de Julho de 2011;2011:1–9.
58. Yassin A, El-Salem K, Al-Mistarehi AH, Momani A, Zein Alaabdin AM, Shah P, et al. Use of Innovative SPECT Techniques in the Presurgical Evaluation of Patients with Nonlesional Extratemporal Drug-Resistant Epilepsy. National Center for Biotechnology Information. 2021;
59. Ponisio MR, Zempel JM, Day BK, Eisenman LN, Miller-Thomas MM, Smyth MD, et al. The role of SPECT and PET in epilepsy. Vol. 216, *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2021. p. 759–68.
60. Hospital da Luz [Internet]. [citado 20 de Abril de 2024]. Consulta de Neurologia - Doença Cerebrovascular. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/consultas/consulta-de-doenca-cerebrovascular#tabp-0>
61. Valotassiou V, Wozniak G, Sifakis N, Iliadis C, Georgoulas P. SPECT Imaging and Cerebrovascular Disease. Vol. 4, *Vascular Disease Prevention*. 2007.
62. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 50, *Stroke*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. E344–418.
63. Yanagihara Rigolon M, Whicher-Anna L, Juarez Amorim B. GUIA DE MELHORES PRÁTICAS PARA O SPECT DE PERFUSÃO CEREBRAL. 2017.
64. Alexandrov A, Krishnaiah B. MSD Manuals. 2023 [citado 20 de Abril de 2024]. Ataques isquêmicos transitórios (AITs). Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BAArbios-cerebrais,-da-medula-espinal-e-dos-nervos/acidente-vascular-cerebral/ataques-isqu%C3%AAmicos-transit%C3%B3rios-aits>

65. Powers WJ, Zazulia AR. PET in cerebrovascular disease. Vol. 5, PET Clinics. 2010. p. 83–106.
66. Heiss WD. PET imaging in ischemic cerebrovascular disease: current status and future directions. Neuroscience Bulletin. Science Press; 2014. p. 713–32.
67. Read SJ, Hirano † T, Abbott DF, Markus ‡ R, Sachinidis † J I, Tochon-Danguy HJ, et al. The Fate of Hypoxic Tissue on 18 F-Fluoromisonidazole Positron Emission Tomography after Ischemic Stroke. 2000.
68. Chiam K, Lee L, Kuo PH, Gaudet VC, Black SE, Zukotynski KA. Brain PET and Cerebrovascular Disease. Vol. 18, PET Clinics. W.B. Saunders; 2023. p. 115–22.
69. Janevik E. Agência Internacional de Energia Atómica. 2015 [citado 21 de Abril de 2024]. Radiopharmaceuticals in Neurological and Psychiatric Disorders. Disponível em: [https://humanhealth.iaea.org/HHW/NuclearMedicine/Conferences/IPET2015/Presentations/Wednesday/11\\_Plenary\\_Session\\_9\\_-\\_M1/01\\_IPET-\\_E.Janevik.pdf](https://humanhealth.iaea.org/HHW/NuclearMedicine/Conferences/IPET2015/Presentations/Wednesday/11_Plenary_Session_9_-_M1/01_IPET-_E.Janevik.pdf)
70. Hladik WB, Norenberg JP. Occasional survey Problems associated with the clinical use of radiopharmaceuticals: a proposed classification system and troubleshooting guide.
71. Cutler CS, Bailey E, Kumar V, Schwarz SW, Bom HS, Hatazawa J, et al. Global Issues of Radiopharmaceutical Access and Availability: A Nuclear Medicine Global Initiative Project. J Nucl Med. 1 de Março de 2021;62(3):422–30.
72. Guideline for good clinical practice E6(R2). Agência Europeia do Medicamento.
73. Tao J, Kong X, Yang Z, Zhu H. Embracing artificial intelligence design for better radiopharmaceuticals. iRADIOLOGY [Internet]. 23 de Maio de 2024; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ird3.76>
74. Ataenia B, Heidari P. Artificial Intelligence and the Future of Diagnostic and Therapeutic Radiopharmaceutical Development:: In Silico Smart Molecular Design. Vol. 16, PET Clinics. W.B. Saunders; 2021. p. 513–23.

75. Yazdani E, Geramifar P, Karamzade-Ziarati N, Sadeghi M, Amini P, Rahmim A. Radiomics and Artificial Intelligence in Radiotheranostics: A Review of Applications for Radioligands Targeting Somatostatin Receptors and Prostate-Specific Membrane Antigens. Vol. 14, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
76. Bradshaw TJ, Boellaard R, Dutta J, Jha AK, Jacobs P, Li Q, et al. Nuclear Medicine and Artificial Intelligence: Best Practices for Algorithm Development. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 de Abril de 2022;63(4):500–10.