

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



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

Ana Filipa dos Santos Queluz Rodrigues

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2016/2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



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

Ana Filipa dos Santos Queluz Rodrigues

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

Orientador: Maria Fátima Cabral

2016/2017

Resumo

A Medicina Nuclear tem um papel essencial na manutenção da saúde dos indivíduos, podendo ser utilizada para diagnosticar, avaliar o prognóstico e tratar várias doenças. O desenvolvimento da medicina nuclear deve-se maioritariamente à elevada disponibilidade de radiofármacos de ^{99m}Tc .

Devido às suas propriedades nucleares o ^{99m}Tc é o radiofármaco ideal para ser utilizado em medicina nuclear. O ^{99m}Tc é produzido a partir de ^{99}Mo num gerador de radionuclídeos. O ^{99}Mo é um emissor de radiações β^- e desintegra-se com uma semi-vida de 66 h, dando origem ao ^{99m}Tc que por sua vez decai por transição isomérica dando origem ao ^{99}Tc , com libertação de raios γ .

Existem dois métodos através dos quais se pode obter as imagens tomográficas: a PET e a SPECT. A PET (tomografia de emissão de positrões) normalmente utiliza radiofármacos que emitem positrões por decaimento β^+ , como o ^{18}F . Dentro dos radiofármacos de Flúor temos o FDG- ^{18}F que permite avaliar o metabolismo da glucose para o diagnóstico da Doença de Alzheimer ou a FDOPA- ^{18}F para a avaliação da integridade dos neurónios dopaminérgicos pré-sinápticos na Doença de Parkinson.

A SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) utiliza radiofármacos emissores de raios γ , com o ^{99m}Tc . É uma técnica que permite avaliar o fluxo sanguíneo para órgãos e tecidos, sendo utilizados radiofármacos como o HMPAO- ^{99m}Tc e o ECD- ^{99m}Tc . O radiofármaco TRODAT- ^{99m}Tc pode ser utilizado para fazer o diagnóstico diferencial e avaliar a presença da Doença de Parkinson, pois este possui afinidade para os transportadores de dopamina.

Palavras-chave: Radiofármaco; Imagiologia; Diagnóstico; Cérebro; Tecnécio; Flúor; Cintigrafia

Abstract

Nuclear Medicine plays an essential role in maintaining the health of individuals and can be used to diagnose, evaluate the prognosis and treat various diseases. The development of nuclear medicine is largely due to the high availability of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals.

Due to its nuclear properties ^{99m}Tc is the ideal radiopharmaceutical for use in nuclear medicine. ^{99m}Tc is produced from ^{99}Mo in a radionuclide generator. ^{99}Mo is a β^- radiation emitter and disintegrates with a half-life of 66 h, giving rise to ^{99m}Tc which in turn decays by isomeric transition giving rise to ^{99}Tc , with γ -ray release.

There are two methods by which tomographic images can be obtained: PET and SPECT. PET (positron emission tomography) usually uses radiopharmaceuticals that emit positrons by β^+ decay, such as ^{18}F . Within the fluoride radiopharmaceuticals we have the FDG- ^{18}F that allows to evaluate the glucose metabolism for the diagnosis of Alzheimer's Disease or FDOPA- ^{18}F for the evaluation of the integrity of presynaptic dopaminergic neurons in Parkinson's Disease.

SPECT (single photon emission computed tomography) uses γ -ray emitting radiopharmaceuticals with ^{99m}Tc . It is a technique that allows the evaluation of blood flow to organs and tissues, using radiopharmaceuticals such as HMPAO- ^{99m}Tc and ECD- ^{99m}Tc . The TRODAT- ^{99m}Tc radiopharmaceutical can be used to make the differential diagnosis and to evaluate the presence of Parkinson's Disease, since it has affinity for the dopamine transporters.

Keywords: Radiopharmaceutical; Imagiology; Diagnostic; Brain; Technetium; Fluorine; Scintigraphy

Índice

Resumo	3
Abstract.....	4
Índice de figuras	7
Lista de abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Métodos	11
3. Medicina Nuclear	12
3.1 Introdução	12
3.2 Definições gerais de conceitos utilizados em medicina nuclear	12
3.2.1 Unidades de radioatividade.....	13
3.2.2 Tempo de semi-vida física, biológica e efetivo.....	13
3.2.3 Formas de decaimento.....	14
3.2.4 Decaimento radioativo	15
3.2.5 Equações de decaimento sucessivo	16
4. Radiofármacos	18
4.1 Introdução	18
4.2 Características do radiofármaco ideal	19
4.3 Tecnécio como radiofármaco ideal	19
5. Fisiologia e Imagiologia Cerebral	21
5.1 Anatomia e organização do sistema nervoso central	21
5.2 Barreira hematoencefálica.....	21
5.3 Fluxo sanguíneo cerebral	22
5.4 Metabolismo glucose cerebral	22
6. Tecnécio e a sua produção	23
6.1 Tecnécio.....	23
6.2 Produção de Molibdénio	24
6.3 Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	25
7. Radiofármacos de Tecnécio.....	28
7.1 HMPAO- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	28
7.2 ECD- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	29
7.3 1-TRODAT- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	30
8. Radiofármacos de Flúor.....	32
8.1 Flúor.....	32

8.2	Produção de ^{18}F	32
8.3	FDG- ^{18}F	33
8.4	FDOPA- ^{18}F	34
9.	Aplicações clínicas	35
9.1	Doença de Alzheimer	35
9.1.1	FDG- ^{18}F	36
9.2	Doença de Parkinson	37
9.2.1	FDOPA- ^{18}F	37
9.2.2	1-TRODAT- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	38
9.3	Epilepsia	39
9.3.1	FDG-PET	40
9.3.2	Radiofármacos para medição do fluxo cerebral sanguíneo em SPECT	40
9.4	Doença cerebrovascular	42
10.	Obtenção de imagem em cintigrafia	44
11.	PET vs SPECT	46
12.	Conclusão	47
	Bibliografia	48

Índice de figuras

Figura 1 - Linha de estabilidade de radionuclídeos.....	12
Figura 2 - Esquema da transição isomérica do ^{99m}Tc a ^{99}Tc	15
Figura 3 - Equilíbrio transiente.....	17
Figura 4 - Equilíbrio secular.	17
Figura 5 - Reconstituição do Kit para injeção.....	18
Figura 6 - Tabela periódica dos elementos químicos.	23
Figura 7 - Esquema do decaimento radioativo do ^{99}Mo	26
Figura 8 - Equilíbrio transiente $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	26
Figura 9 - Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	27
Figura 10 - Estrutura química do HMPAO- ^{99m}Tc	29
Figura 11 - Estrutura química do ECD- ^{99m}Tc	30
Figura 12 - Estrutura química do 1-TRODAT- ^{99m}Tc	31
Figura 13 - Esquema reacional da síntese da FDG- ^{18}F	33
Figura 14 - Estrutura química da FDOPA- ^{18}F	34
Figura 15 - Imagens de FDG-PET mostrando redução do metabolismo da glicose nas regiões temporais e parietais em pacientes com diminuição cognitiva moderada a doença de Alzheimer.	36
Figura 16 - Imagem de PET utilizando FDOPA- ^{18}F para diferenciar um doente com doença de Parkinson (à direita) de um controlo negativo (à esquerda).	38
Figura 17 - Imagens de SPECT com 1-TRODAT- ^{99m}Tc em 4 indivíduos. (A) indivíduo saudável. (B) Mulher de 63 anos com Doença de Parkinson na fase I (C) Mulher de 62 anos com Doença de Parkinson fase III. (C) Homem de 63 anos com Doença de Parkinson de fase V.	39
Figura 18 - Imagem de PET utilizando a FDG- ^{18}F para a localização de um foco epilético.	40
Figura 19 - Paciente com convulsões parciais complexas com origem no lobo temporal. (A) MR com sequência ponderada em T2 mostrando atrofia e hipersinalização no hipocampo direito. (B) SPECT interictal com HMPAO- ^{99m}Tc mostrando hipoperfusão na porção anterior do lobo temporal direito. (C) SPECT ictal mostrando perfusão extensiva e intensa no lobo temporal direito.	41
Figura 20 - Imagens SPECT utilizando ECD- ^{99m}Tc de um paciente com convulsões intratáveis não-lesionais na zona extratemporal. (D) imagem ictal (E) imagem interictal (F) SISCOM.	42
Figura 21 - Imagens SPECT utilizando HMPAO- ^{99m}Tc num doente do sexo masculino de 47 anos após hemiplagia do lado direito.	43
Figura 22- Câmara de cintilação γ SPECT.....	45
Figura 23- Câmara PET.....	45

Lista de abreviaturas

ATP	Adenosina trifosfato
CT	<i>Computer tomography</i> (Tomografia Computorizada)
DAT	<i>Dopamine transporter</i> (Transportador da dopamina)
ECD	<i>Ethyl Cysteinate Dimer</i> (Dímero de Etil Cisteinato)
EEG	Eletroencefalografia
FDG	Fluorodesoxiglucose
FDOPA	Fluorodopa
HMPAO	Hexametilopropilenoaminoxima
RMI	Ressonância Magnética à Imagem
PET	<i>Positron emission tomography</i> (Tomografia de Emissão de Positrões)
SPECT	<i>Single-photon emission computed tomography</i> (Tomografia Computorizada de Emissão de Fóton Simples)

1. Introdução

As doenças neurológicas têm uma prevalência muito elevada em todo o mundo e diminuem muito a qualidade de vida das pessoas, estimando-se um aumento de cerca de 12% na prevalência destas doenças até 2030. Isto deve-se ao fato da população mundial estar cada vez mais envelhecida, prevendo-se o aumento da incidência de doenças como a Epilepsia, a Doença de Alzheimer, a Doença de Parkinson e outras demências (1,2).

Para além disso são doenças fatais, sendo que em 2005 atingiram 11,67% do número total de mortes, estimando-se um aumento para 12,22% até ao ano de 2030. Acrescentando ainda os elevados custos económicos associados, conseguimos perceber que temos um grave problema de saúde pública associado a este tipo de patologias, sendo de extrema importância a existência de intervenções a nível da população e dos cuidados de saúde de forma a encorajar métodos de diagnóstico e terapêutica que consigam detetar a doença mais precocemente e atrasar a sintomatologia associada (2,3).

Destaca-se então o papel importante da medicina nuclear nesta área, pois permite fazer o diagnóstico de doenças neurodegenerativas e de outro tipo de patologias nas suas fases iniciais, permitindo iniciar a terapêutica mais precocemente, diminuindo assim a morbilidade e a mortalidade. Pode-se ainda utilizar esta técnica para avaliar, de forma não invasiva, a resposta aos tratamentos realizados (4).

A medicina nuclear é efetuada com recurso a radiofármacos que são formulações médicas que contém um radioisótopo ligado a uma outra molécula com o objetivo de ser utilizado em humanos para diagnóstico ou terapêutica. Para a escolha do radiofármaco a utilizar deve-se ter em conta não só as suas características físicas como o tempo de semi-vida, o tipo de emissão radioativa, o método de produção e pureza, mas também aspetos bioquímicos como a toxicidade, a retenção da radioatividade no local, a estabilidade *in vivo* e a afinidade para o local que se quer observar (5,6).

Os radiofármacos mais utilizados no diagnóstico de patologia cerebrais são o HMPAO-^{99m}Tc, o ECD-^{99m}Tc e o 1-TRODAT-^{99m}Tc que fazem parte dos grupos de radiofármacos marcados com ^{99m}Tc e o FDG-¹⁸F e a FDOPA-¹⁸F do grupo dos radiofármacos marcados com ¹⁸F. O ^{99m}Tc é o radionuclídeo mais utilizado devido à sua energia γ ótima para SPECT, elevada disponibilidade, baixo custo, baixa semi-vida e é de fácil preparação na hora a partir de *kits* pré-preparados (7).

Para a visualização de imagem tomográfica em medicina nuclear pudemos utilizar duas técnicas distintas: a SPECT que utiliza radiofármacos emissores de radiação γ e a PET que utiliza radiofármacos emissores de positrões (8).

De forma a desenvolver o tema esta monografia de revisão de conjunto encontra-se dividida em 12 capítulos.

O capítulo 1 apresenta o tema de forma a explicar a sua relevância e importância. Seguidamente no capítulo 2 são referidos os métodos utilizados para a realização desta monografia.

No capítulo 3 e 4 são apresentados os fundamentos teóricos associados à medicina nuclear e aos radiofármacos.

O capítulo 5 introduz algumas bases de anatomia e fisiologia cerebral, de forma a permitir uma melhor compreensão da forma de funcionamento dos radiofármacos e uma avaliação das alterações nas imagens tomográficas.

O capítulo 6 incide sobre o Tecnécio, a sua produção a partir do Molibdénio e a produção do Molibdénio.

Os capítulos 7 e 8 são focados sobre os radiofármacos, em particular nos utilizados nas patologias cerebrais e doenças neurodegenerativas, sendo que o capítulo 7 se refere aos radiofármacos de Tecnécio e o capítulo 8 aos radiofármacos de Flúor.

No capítulo 9 apresentam-se as aplicações clínicas dos radiofármacos apresentados anteriormente a diversas patologias, como o diagnóstico da Doença de Alzheimer, da Doença de Parkinson ou da epilepsia.

Nos capítulos 10 e 11 referem-se à obtenção de imagem em cintigrafia e nas diferenças entre a SPECT e a PET, respetivamente.

A conclusão do tema apresenta-se no capítulo 12.

2. Métodos

Em primeiro lugar foi efetuada uma pesquisa mais geral acerca da temática em estudo, procurando livros em bibliotecas universitárias como a biblioteca da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e da Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa tendo-se obtido livros como o *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* (8), *Diagnostic Nuclear Medicine* (9) ou o *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine* (10).

Foram de seguida pesquisadas *guidelines* e normas de produção dos diferentes radiofármacos em *sites* como o *site* da *World Health Organization*.

O último passo foi pesquisar em bases de dados de artigos científicos utilizando palavras chave como “ ^{99m}Tc ”, “radiopharmaceuticals”, “Alzheimer’s disease”, “neurological disorders”, “radiopharmaceuticals for SPECT and PET”, “HMPAO- ^{99m}Tc ”, “ECD- ^{99m}Tc ”, “FDG- ^{18}F ” e “FDOPA- ^{18}F ”.

3. Medicina Nuclear

3.1 Introdução

A medicina nuclear é uma área da medicina que utiliza radiação para obter informação acerca do funcionamento dos órgãos de um paciente ou para tratar uma determinada doença. A medicina nuclear tem um papel essencial na manutenção da saúde dos indivíduos e da comunidade, podendo ser utilizada para diagnosticar, avaliar o prognóstico e tratar várias doenças.

A medicina nuclear foi desenvolvida a partir de 1950, iniciando-se com a utilização do ^{131}I para diagnosticar e tratar doenças da tiróide. Apenas nos finais dos anos 60 a câmara γ foi desenvolvida por Hal Anger e foi nos 30 anos seguintes que foi evoluindo para se tornar na câmara SPECT que hoje conhecemos.

A medicina nuclear tem uma taxa de crescimento de cerca de 15% por ano, o que é devido maioritariamente à elevada disponibilidade dos radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sendo que este é utilizado em cerca de 80% de todos os procedimentos de diagnóstico em medicina nuclear (11–14).

3.2 Definições gerais de conceitos utilizados em medicina nuclear

Um núcleo instável acaba mais cedo ou mais tarde por sofrer alterações para adquirir uma combinação mais estável através da emissão de partículas. A este fenómeno de emissão de partículas dá-se o nome de radioatividade e a estes núcleos instáveis dá-se o nome de radionuclídeos.

A estabilidade do núcleo é dada pela relação entre o número de prótons e de neutrões, através de uma linha chamada linha de estabilidade. Para elementos mais leves a estabilidade é conseguida quando o número de prótons e de neutrões é igualado, no entanto com o aumento do número atómico vai aumentando a relação entre os dois valores. Os nuclídeos que ficam à esquerda da linha de estabilidade (área I) têm excesso de neutrões, os que ficam à direita da reta $N=Z$ (área II) têm deficiência em neutrões e os que se situam entre a linha de estabilidade e a reta $N=Z$ (área III) têm núcleos demasiado pesados para serem estáveis (15,16).

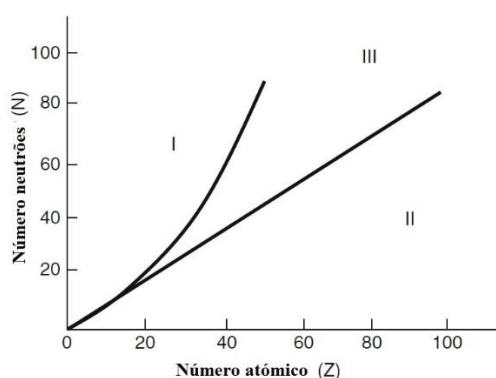


Figura 1 - Linha de estabilidade de radionuclídeos. Adaptado da referência (15).

Os radionuclídeos podem ser utilizados para a produção de radiofármacos. Um radiofármaco é um composto radioativo com 2 componentes: o radionuclídeo e uma molécula orgânica ou inorgânica que transporta o radionuclídeo para um local específico do organismo. Os radiofármacos são utilizados principalmente para diagnóstico (95%), mas também podem ser utilizados para terapêutica (15).

3.2.1 Unidades de radioatividade

A radioatividade de uma substância pode ser medida pelo número de núcleos que decaem por unidade de tempo. A unidade SI de medição de radioatividade é o *Becquerel* (Bq), que equivale a uma desintegração por segundo (dps). Historicamente a radioatividade é expressa numa unidade denominada curie, que é definida como a taxa de desintegração de 1g de rádio, que seria de cerca de 3.7×10^{10} desintegrações por segundo (8,17).

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

$$= 2,22 \times 10^{12} \text{ desintegrações por minuto}$$

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

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

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

$$1 \text{ gigabecquerel (GBq)} = 10^9 \text{ dps} = 2,7 \times 10^{-2} \text{ Ci}$$

$$1 \text{ terabecquerel (TBq)} = 10^{12} \text{ dps} = 27 \text{ Ci}$$

3.2.2 Tempo de semi-vida física, biológica e efetivo

Cada radiofármaco é caracterizado por um tempo de semi-vida física, que é definido como o tempo necessário para reduzir a sua atividade a metade que é definido por $t_{1/2p}$. O tempo de semi-vida está relacionado com a constante de decaimento pela seguinte equação:

$$\lambda = \frac{0,693}{t_{1/2p}} \quad (1)$$

O tempo de semi-vida biológica ($t_{1/2b}$) um radiofármaco é o tempo necessário para que a sua concentração seja reduzida a 50% da sua concentração máxima num determinado tecido ou órgão, sem considerar o decaimento radioativo.

O tempo de semi-vida efetivo ($t_{1/2e}$) é a semi-vida do radiofármaco num determinado tecido, órgão ou corpo e é determinado pela relação entre a semi-vida física e a semi-vida biológica. O tempo de semi-vida efetivo é importante no cálculo da dose ótima de radiofármaco a administrar e em monitorizar a exposição à radiação. Pode ser calculado pela seguinte equação (8,18):

$$t_{1/2e} = \frac{t_{1/2p} \times t_{1/2b}}{t_{1/2p} + t_{1/2b}} \quad (2)$$

3.2.3 Formas de decaimento

O radionuclídeo que sofre o decaimento de forma a tornar-se mais estável é denominado de radionuclídeo-pai e através do seu decaimento obtém-se o radionuclídeo-filho que pode ser ou não estável. Caso o radionuclídeo-filho não seja estável pode sofrer outro decaimento sequencial. Os radionuclídeos podem sofrer decaimento apenas por um ou pela combinação de vários dos seguintes processos: fissão espontânea, decaimento β^+ , decaimento β^- , decaimento α , captura eletrónica e transição isomérica.

Quando um núcleo possui excesso de prótons e de neutrões, pode sofrer decaimento através de emissão de partículas α ou por fissão. A fissão de um núcleo pode acontecer devido à sua fragmentação espontânea ou do seu bombardeamento com partículas energéticas e é caracterizada pela fragmentação de um núcleo pesado em 2 núcleos mais leves, com a emissão de 2 ou 3 neutrões com a energia média de 1,5 MeV e com a libertação de cerca de 200 MeV de energia sob a forma de calor.

No decaimento α os núcleos mais pesados e que têm excesso de massa emitem partículas α (2 neutrões e 2 prótons), sendo que o radionuclídeo-filho vai ter o seu número atómico reduzido em 2 números em relação ao radionuclídeo-pai. Um exemplo de decaimento α é dado na equação seguinte:



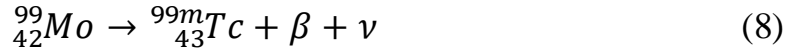
Quando um núcleo tem deficiência em neutrões pode decair através do decaimento β^+ ou através de captura eletrónica. No decaimento β^+ há emissão de um positrão, seguida da emissão de fótons de aniquilação. Nesta forma de decaimento existe a transformação de um próton num neutrão, um positrão e um neutrino. Após emissão da partícula β o radionuclídeo-filho fica com menos 1 de número atómico do que o radionuclídeo-pai. A equação geral deste decaimento e respetivo exemplo é dado pelas equações seguintes:



Por outro lado, no método de decaimento por captura eletrónica o núcleo com excesso de prótons atrai um eletrão que se combina com um próton, produzindo-se um neutrão e um neutrino no processo. Um exemplo deste tipo de decaimento é dado pela equação seguinte:



Os núcleos que possuem excesso de neutrões sofrem decaimento β^- , que é caracterizado pela conversão de um neutrão a um próton. Decai pela emissão de uma partícula β juntamente com a emissão de um antineutrino que é uma partícula sem massa nem carga e tem como função conservar a energia ao longo do decaimento. A equação geral deste decaimento e respetivo exemplo é dada pelas equações seguintes:



Por fim temos o decaimento por transição isomérica. O núcleo pode estar em diversos estados excitados acima do seu estado fundamental. Estes estados são denominados de estados de transição e quando os eletrões excitados voltam ao seu estado fundamental sofrem uma transição isomérica que ocorre com a libertação de energia (8,15).

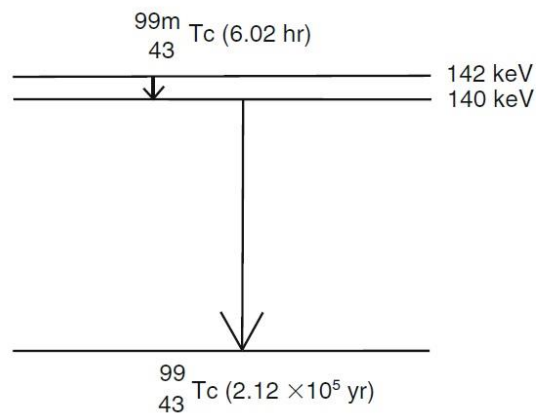


Figura 2 - Esquema da transição isomérica do ${}^{99m}\text{Tc}$ a ${}^{99}\text{Tc}$. Adaptado da referência (8).

3.2.4 Decaimento radioativo

Os radionuclídeos são instáveis e sofrem um decaimento radioativo que pode acontecer através de diferentes processos. O número de desintegrações por unidade de tempo ($-dN/dt$) é proporcional ao número de átomos de átomos radioativos naquele momento, sendo que não é possível saber exatamente o número de átomos presentes no momento, obtendo-se uma média, através da equação:

$$-\frac{dN}{dt} = \lambda N \quad (9)$$

Onde N é o número de átomos radioativos e λ é a constante de decaimento que é definida como a probabilidade de desintegração por unidade de tempo de um átomo radioativo. A taxa de desintegração $-dN/dt$ pode também ser denominada pela atividade do radionuclídeo, representada pela letra A e que pode ser substituída na equação anterior dando origem à equação matemática:

$$A = \lambda N \quad (10)$$

Integrando a 1ª equação, obtemos a seguinte equação matemática, onde N_0 é o número de átomos radioativos presentes no instante 0 e N_t é o número de átomos radioativos presentes no instante t .

$$N_t = N_0 e^{\lambda t} \quad (11)$$

Pudemos ainda reescrever a equação anterior em termos de atividade de radionuclídeo, obtendo a equação (8,15):

$$A_t = A_0 e^{\lambda t} \quad (12)$$

3.2.5 Equações de decaimento sucessivo

Muitas vezes os núcleos radioativos não decaem segundo um modelo mono-exponencial como o apresentado nas equações anteriores, mas sim bi-exponencial, pois o radionuclídeo-pai desintegra-se dando origem ao radionuclídeo-filho, mas por sua vez este também é radioativo, sofrendo também um processo de decaimento. Começa então por haver um aumento da atividade do radionuclídeo-filho, que atinge um máximo e depois começa a decair.

O decaimento começa com uma amostra com 100% de radionuclídeo-pai que tem um tempo de semi-vida T_1 e decai segundo a constante de decaimento λ_1 e que inicialmente possui um número de átomos que pode ser representado por $(N_1)_0$. A equação de decaimento do radionuclídeo-pai é a seguinte:

$$N_1 = (N_1)_0 e^{-\lambda_1 t} \quad (13)$$

O radionuclídeo-filho decai segundo uma constante de decaimento λ_2 e N_2 é o número de átomos do radionuclídeo-filho e tem um tempo de semi-vida T_2 . Conseguise obter então a seguinte equação matemática que nos dá a taxa de formação do radionuclídeo-filho:

$$\frac{\partial N_2}{\partial t} = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2 \quad (14)$$

Expressando a equação anterior em termos de atividade obtemos a seguinte equação:

$$A_2 = A_1 \frac{T_1}{T_1 - T_2} \left(1 - e^{\left(\frac{T_1 - T_2}{T_1 T_2} \right) t} \right) \quad (15)$$

Quando o tempo de semi-vida do radionuclídeo-pai é pelo menos 10 vezes superior ao do filho estamos perante um equilíbrio transiente. Neste equilíbrio a atividade do radionuclídeo-filho vai aumentando e acaba por exceder a atividade do radionuclídeo-pai até atingir um máximo e depois decai com a semi-vida do radionuclídeo-pai. Este equilíbrio pode ser expressado pela seguinte equação matemática:

$$(A_d)_t = \frac{\lambda_d(A_p)_0}{\lambda_d\lambda_p} e^{-\lambda_p t} = \frac{\lambda_d(A_p)_t}{\lambda_d\lambda_p} \quad (16)$$

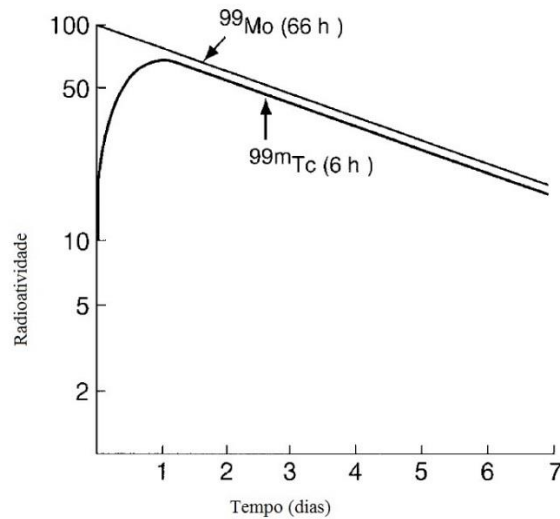


Figura 3 - Equilíbrio transiente. Adaptado da referência (8).

Quando o tempo de semi-vida do radionuclídeo-pai é muito elevado em comparação ao radionuclídeo-filho por um fator de pelo menos 100 tem-se um equilíbrio secular. No equilíbrio secular as radioatividades do radionuclídeo-pai e do radionuclídeo-filho são iguais e ambas decaem com a semi-vida do radionuclídeo-pai. A equação pode ser expressa por (8,15):

$$(A_d)_t = (A_p)_t \quad (17)$$

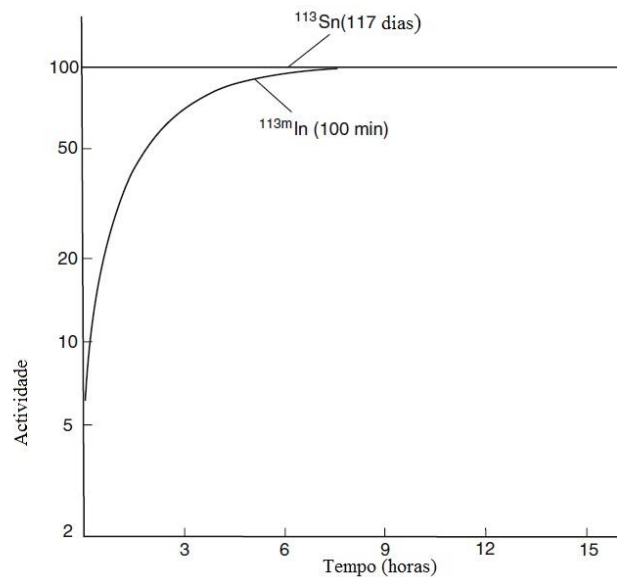


Figura 4 - Equilíbrio secular. Adaptado da referência (8).

4. Radiofármacos

4.1 Introdução

Um radiofármaco é um fármaco que incorpora um ou mais radionuclídeos. Os radiofármacos podem ser utilizados para diagnóstico ou terapêutica, sendo que quase 95% dos radiofármacos são utilizados para diagnóstico. Normalmente não possuem efeitos farmacológicos e são utilizados em quantidades vestigiais.

A radioatividade é uma característica inerente a todos os radiofármacos e o paciente recebe sempre alguma dose de radiação, sendo que nos radiofármacos utilizados em terapia é a radiação que provoca o efeito terapêutico.

Um radiofármaco pode ser tão simples como o elemento radioativo ^{133}Xe , um sal simples como o $\text{NaI-}^{131}\text{I}$ ou um composto marcado como os compostos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sendo que os radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ são os mais utilizados.

A imagiologia com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ começou em 1961 com a utilização do $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ para visualização da tireóide. Subsequentemente foram descobertos outros complexos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para a visualização de órgãos como o fígado, os rins, os ossos, o coração ou o cérebro sendo que esta monografia se foca nos utilizados para a visualização do cérebro (19,20).

Os radiofármacos como os de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que formam complexos não são produzidos diretamente, utilizando-se *kits* liofilizados pré-preparados. Para a reconstituição destes *kits* obtém-se os iões obtidos nos geradores de radionuclídeos que devem ser reduzidos por um agente redutor apropriado e coordenados por ligandos, que estabilizam os estados de oxidação menores dos metais e determinam a distribuição biológica do fármaco.

Na maior parte dos casos estão disponíveis os *kits* liofilizados pré-preparados para reconstituição dos radiofármacos. Estes *kits*, para além de conterem os agentes redutores e os ligandos, podem também conter estabilizantes e agentes catalisadores. As reações devem ser otimizadas e a pureza dos produtos obtidos deve ser reproduzível. Os radiofármacos obtidos após reconstituição dos *kits* estão prontos e ser injetados após controlo de qualidade (8,20).

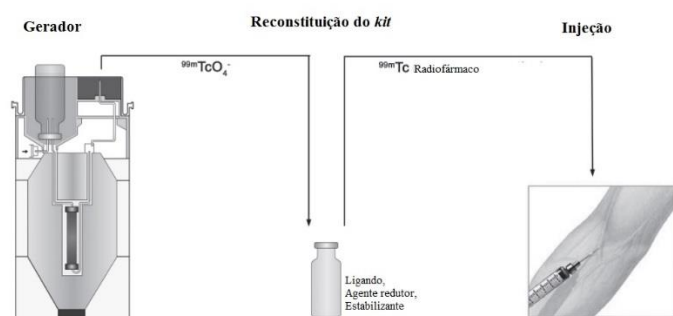


Figura 5 - Reconstituição do Kit para injeção. Adaptado da referência (20)

4.2 Características do radiofármaco ideal

As características que um determinado radiofármaco deve apresentar para ser considerado ideal podem variar de acordo com o objetivo para o qual este vai ser utilizado. Os radiofármacos utilizados em diagnóstico devem emitir fótons que sejam detetáveis, mas que não causem danos para as células saudáveis.

O radiofármaco ideal deve ter uma produção fácil, rápida e economicamente viável e estar prontamente disponível em qualquer local onde se realizem exames de medicina nuclear.

Deverá também ter um tempo de semi-vida curto, mas suficientemente longo para que o exame se realize. O curto tempo de semi-vida permite assim diminuir o tempo de exposição dos tecidos saudáveis à radiação, protegendo assim os pacientes e seus familiares e os profissionais de saúde.

Deve também ter uma taxa de captação no tecido alvo elevada pois influencia o período de tempo após administração na qual a aquisição de imagem pode ser realizada. Deve ser possível realizar as imagens o mais rapidamente possível para conveniência e segurança do paciente. Deve também ter uma relação de captação dos tecidos alvo para os tecidos não alvo elevada, de forma a diminuir as interferências com os detalhes estruturais do órgão a observar.

Em relação à via de excreção preferencial do radiofármaco é a *clearance* renal, pois é um método de excreção rápido e permite diminuir a exposição do resto do corpo ao radiofármaco. Como a captação do radiofármaco por órgãos secundários diminui o contraste de imagem obtido, o radiofármaco deve ser rapidamente excretado do sangue e dos tecidos secundários ao que se pretende observar (8,15).

4.3 Tecnécio como radiofármaco ideal

O crescimento e a ampla aplicação da medicina nuclear em diagnóstico foram maioritariamente impulsionados pela elevada viabilidade do ^{99m}Tc através do gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ portátil, tornando a sua obtenção fácil, rápida e tornando-o assim mais económico. Mais de 70% dos exames de diagnóstico realizados em medicina nuclear utilizam este radioisótopo.

As propriedades nucleares do ^{99m}Tc tornam-no o radiofármaco ideal para ser utilizado em medicina nuclear. A sua semi-vida de 6 h é longa o suficiente para que o radiofármaco seja sintetizado, a sua pureza seja avaliada, injetado no paciente e que o teste imagiológico seja feito, mas curto o suficiente para minimizar a dose a que o paciente está exposto.

O ^{99m}Tc sofre o seu decaimento por transição isomérica emitindo partículas γ com uma energia de 140 keV, sendo que a otimização da imagem obtida por SPECT é otimizada a 140,5 keV.

Outra das vantagens da utilização de radiofármacos de Tecnécio é o facto de este ter ausência de emissão de partículas α e β , pois este tipo de partículas causa maior dano aos tecidos do que as partículas γ não devendo por isso ser utilizadas em diagnóstico.

De realçar, que devido ao facto de o Tecnécio ter 8 estados de oxidação, permite-nos obter diversos compostos de coordenação com diferentes ligandos, possibilitando a obtenção de radiofármacos distintos os quais são posteriormente utilizados para visualizar os tecidos ou órgãos alvo (8,20–22).

5. Fisiologia e Imagiologia Cerebral

5.1 Anatomia e organização do sistema nervoso central

O Sistema Nervoso pode ser dividido em duas partes: o Sistema Nervoso Periférico e o Sistema Nervoso Central. O Sistema Nervoso Central (SNC) consiste no conjunto do cérebro e da coluna vertebral. O Sistema Nervoso Periférico inclui todo o tecido nervoso fora do SNC, fazendo parte deste sistema os nervos cranianos e espinhais e as suas ramificações, ganglia e nervos sensitivos.

O cérebro contém múltiplas subdivisões e é composto pelo cerebrum, pelo cerebelo, pelo tronco cerebral e pelo diencefalo. Por sua vez o cerebrum é composto por dois grandes hemisférios cerebrais separados por uma fissura longitudinal. O tronco cerebral é a continuação da coluna vertebral e é constituída pela medula oblongata, pelo pote de Varólio e pelo mesencefalo. Acima do tronco cerebral encontra-se o diencefalo que consiste maioritariamente no tálamo, o hipotálamo e na glândula pineal. Acima do diencefalo e formando a massa cerebral está o cerebrum. A superfície do cerebrum é composta por uma camada fina de matéria cinzenta, o córtex cerebral que se situa em cima da matéria branca. Posteriormente ao tronco cerebral está o cerebelo. Existem ainda 3 meninges que são responsáveis pela proteção do cérebro: a mais externa é a dura mater, a medial é a aracnóide e a mais interna é a pia mater (23,24).

5.2 Barreira hematoencefálica

A existência de uma barreira hematoencefálica protege as células cerebrais de substâncias tóxicas e de agentes patogénicos, prevenindo a passagem de muitas destas substâncias do sangue para o tecido cerebral. Esta barreira consiste em capilares sanguíneos microscópios muito bem selados. No entanto substâncias lipossolúveis como o oxigénio, dióxido de carbono, álcool e a maior parte dos agentes anestésicos, conseguem atravessar a barreira facilmente. Certos tipos de traumas, toxinas, patologias e inflamações podem causar a destruição da barreira hematoencefálica (23,24).

Um agente de imagiologia cerebral ideal deve ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica proporcionalmente ao fluxo sanguíneo cerebral, e ficar retido no cérebro tempo suficiente para que seja feita a SPECT.

Os radiofármacos utilizados em imagiologia cerebral podem ser divididos em 2 grupos: difusível ou não difusível. Os radiofármacos difusíveis são lipofílicos, atravessam a barreira hematoencefálica livremente e são utilizados em estudos de perfusão sanguínea cerebral. Deste grupo fazem parte radiofármacos como o HMPAO-^{99m}Tc ou o ECD-^{99m}Tc. Os radiofármacos não difusíveis só atravessam a barreira hematoencefálica quando existe alguma patologia e a barreira se encontra destruída e são normalmente hidrofílicos, polares, de maior tamanho e ligam-se às proteínas em

circulação. Deste grupo fazem parte o $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (ânion pertecnetato) ou o DTPA- ^{99m}Tc (ácido dietileno triamina pentacético) (25,26).

5.3 Fluxo sanguíneo cerebral

O cérebro apenas constitui 2 % do peso corporal total, no entanto necessita de cerca de 20 % do suporte de oxigénio. É necessário um fluxo sanguíneo cerebral constante, pois se os neurónios ficarem sem oxigénio por 4 minutos ou mais ficam permanentemente danificados.

O fluxo sanguíneo cerebral é influenciado e regulado por diversos fatores, incluindo a pressão arterial, pressão intracraniana, fluxo venoso, viscosidade sanguínea, PaCO_2 , PaO_2 , vasorreatividade e o estado da autorregulação cerebral.

O agente ideal para a avaliação da perfusão cerebral deve ter uma relação direta entre a sua captação no cérebro e o fluxo sanguíneo, elevada extração de primeira passagem, pouca absorção a nível cerebral, redistribuição mínima, estabilidade química intrínseca e deve ser relativamente fácil de sintetizar e purificar. Os radiofármacos mais utilizados clinicamente são o HMPAO- ^{99m}Tc e o ECD- ^{99m}Tc (27,28).

5.4 Metabolismo glucose cerebral

O fluxo sanguíneo cerebral também contém glucose. A glucose é a principal fonte de energia cerebral e é importante que o aporte cerebral de glucose seja constante visto que esta não é armazenada no cérebro. O cérebro consome cerca de 25% do total de glucose do corpo.

A adenosina trifosfato (ATP) é a fonte principal de energia cerebral. O ATP é produzido maioritariamente pelo metabolismo oxidativo da glucose. A oxidação aeróbica de uma molécula de glucose produz 38 moléculas de ATP, enquanto a degradação anaeróbica produz apenas 2 moléculas de ATP.

Quando não existe nenhuma patologia associada o metabolismo cerebral da glucose está relacionado com a atividade neuronal. Por esta razão é possível visualizar o metabolismo de glucose cerebral local e observar as áreas de atividade neuronal alterada. O método mais utilizado é a tomografia de emissão de positrões (PET). Neste método utilizam-se radiofármacos análogos da glucose como o ^{18}F -FDG. Quando existe aumento na captação da FDG é sinal que existe um hipermetabolismo da glucose naquela zona cerebral (27,29).

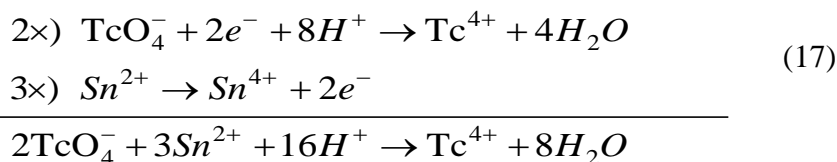
6. Tecnécio e a sua produção

6.1 Tecnécio

O Tecnécio foi descoberto em 1937 por Carlo Perrier e Emilio Segré pela irradiação do ^{98}Mo num ciclotrão com neutrões e deutérios. Foi-lhe dado o nome de Tecnécio em 1947, que advém do vocábulo grego *Technetos* que significa artificial, tendo sido o 1º elemento da tabela periódica produzido artificialmente.

O Tecnécio é um metal de transição que pertence ao grupo VIIB e tem número atómico 43 (figura 1). Tem uma configuração eletrónica de $[\text{Kr}]4d^55s^2$ tendo por isso facilidade em formar complexos com diferentes ligandos, obtendo estados de oxidação que podem variar de -1 a +7. O estado de oxidação obtido depende do tipo de ligando e do ambiente químico, sendo que os estados de oxidação +4 e +7 são os mais estáveis.

O anião pertecnetato (TcO_4^-) exhibe estado de oxidação +7 sendo obtido através da eluição do gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ utilizando soro fisiológico como eluente. O ião pertecnetato é uma espécie que não reage facilmente e não se liga diretamente a um ligando. Torna-se então necessário utilizar vários agentes redutores, entre eles o cloreto de estanho(II) di-hidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), que reduzem o anião TcO_4^- segundo a seguinte reação (7,8,14,15,30):



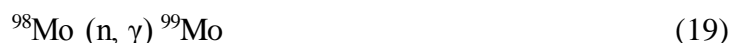
Grupo →	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
↓ Período																		
1	1 H																	2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra		104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Fl	115 Uup	116 Lv	117 Uus	118 Uuo
Lantanídeos	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu			
Actinídeos	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr			

Figura 6 - Tabela periódica dos elementos químicos. Adaptado da referência (31).

6.2 Produção de Molibdénio

O Molibdénio pode ser obtido através de reatores nucleares ou aceleradores de partículas.

Quando obtido a partir dos reatores pode ser produzido irradiando alvos contendo Urânio-235 ou Molibdénio-98, pelas reações:



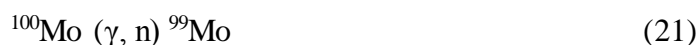
Um dos processos pelo qual pudemos obter o ^{99}Mo num reator nuclear é a fissão nuclear. A fissão nuclear é a quebra de núcleos de átomos pesados como o ^{235}U , ^{239}Pu , ^{237}Np , ^{233}U e outros com número atómico superior a 90, dando origem a outros 2 átomos de menor número atómico.

O ^{99}Mo produzido pela irradiação do ^{235}U (18) com neutrões apenas equivale a cerca de 6,1 % dos produtos obtidos pela fissão nuclear, sendo também obtidos outros produtos como o ^{131}I ou o ^{133}Xe . A fissão do ^{235}U é considerado o processo de referência para a produção do ^{99}Mo , não só por ser um processo com elevada eficiência, mas também por produzir ^{99}Mo com elevada atividade específica (<1000 Ci/g).

Para separar o ^{99}Mo obtido, o combustível nuclear contendo Urânio que foi irradiado é dissolvido em ácido nítrico e de seguida adsorvido numa coluna de alumina (Al_2O_3), sendo depois a coluna lavada para retirar produtos da fissão e outros contaminantes. De seguida faz-se uma eluição da coluna com hidróxido de amónio. O Molibdato de amónio obtido é eluído com uma resina de troca de aniões e a coluna lavada com HCl concentrado para a remoção de impurezas. O Molibdato de amónio é finalmente eluído com HCl diluído e está pronto a ser utilizado no gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Outro dos processos de produção que pode ocorrer num reator nuclear é a captura de neutrões. Na reação de captura de neutrões o núcleo alvo é irradiado com neutrões de elevada energia, emitindo raios γ e produzindo-se assim um isótopo do mesmo elemento, obtendo-se desta forma o ^{99}Mo a partir da irradiação do ^{98}Mo com neutrões (19). No entanto este processo não é muito utilizado, porque o ^{99}Mo produzido tem uma atividade específica que varia entre os 0,1-1 [Ci/g], o que não torna possível a sua utilização nos geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ convencionais.

Quando obtido a partir de aceleradores de partículas pode também ser produzido irradiando alvos contendo Urânio ou Molibdénio, permitindo através deste processo produzir não só ^{99}Mo como também $^{99\text{m}}\text{Tc}$ diretamente, através das reações:





A reação (20) é similar à (18) no entanto os neutrões com os quais o Urânio é irradiado provêm da aceleração de prótons ou deutérios no interior do acelerador de partículas. No entanto este não é um processo muito utilizado, pois apesar de produzir ^{99}Mo com elevada atividade específica (<1000 Ci/g), possui taxas de produção de Molibdénio mais baixas do que as obtidas no reator nuclear.

Na reação (21) obtemos o ^{99}Mo através da irradiação do ^{100}Mo com fótons com elevada energia, no entanto o Mo produzido possui baixa atividade específica, não podendo por isso ser utilizado nos reatores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ convencionais.

Através da reação (22) pudemos obter diretamente o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ através da irradiação do ^{100}Mo com prótons, mas como o decaimento do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é de cerca de 6 h, não tornaria possível o transporte do produto obtido até ao hospital, sendo por isso preferível produzir o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ diretamente em meio hospitalar.

As reações (23) e (24) são semelhantes, no entanto nestes casos temos a irradiação do ^{238}U com fótons ou prótons de elevada energia, respetivamente. No entanto estas reações têm baixa magnitude (8,32).

6.3 Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

O gerador de radionuclídeos é baseado no princípio que existe um radionuclídeo-pai de semi-vida longa que vai decair ao longo do tempo, enquanto o radionuclídeo-filho de semi-vida curta vai aumentando a sua concentração ao longo do tempo. As propriedades químicas dos dois radionuclídeos devem ser diferentes para que estes sejam facilmente separáveis. O gerador ideal deve ser fácil de transportar, estéril e deve ter ausência de pirogénios.

O ^{99}Mo é um emissor de radiações β^- e desintegra-se com uma semi-vida de 66 h, dando origem ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$ com uma extensão de 86 % e ou diretamente ao ^{99}Tc com uma extensão de 14 %.

Subsequentemente o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ decai por transição isomérica em ^{99}Tc com uma semi-vida de 6 h, com energia γ libertada de 140 keV, possuindo energia elevada o suficiente para penetrar os tecidos biológicos, mas não tão elevada que cause perigo para o doente. O ^{99}Tc decai com uma semi-vida de 212000 anos para ^{99}Ru que é estável.

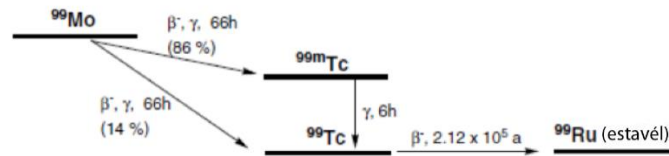


Figura 7 - Esquema do decaimento radioativo do ^{99}Mo . Adaptado da referência (20).

O gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ é um sistema com uma coluna sólida cheia de 5 a 10 g de óxido de alumínio (Al_2O_3) (dependendo da atividade de Molibdénio) onde é depositado o ^{99}Mo que ao ser adsorvido pela coluna de Al_2O_3 fica na forma de molibdato ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$), sendo de seguida a coluna lavada com NaCl para remover impurezas. As colunas do gerador devem ser protegidas com chumbo para que não haja contaminação de radiação para o ambiente envolvente.

Depois da adsorção do ^{99}Mo na coluna de óxido de alumínio este decai, dando origem ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$ até atingir a atividade máxima, o que corresponde a um período de cerca de 4 meias-vidas do $^{99\text{m}}\text{Tc}$. O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é eluído como pertecnetato de sódio ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) com uma solução de NaCl. Depois da eluição, a radioatividade do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ começa outra vez a aumentar. O equilíbrio volta então a ser alcançado, mas é possível eluir o $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ antes deste ser alcançado (figura 3-a e b).

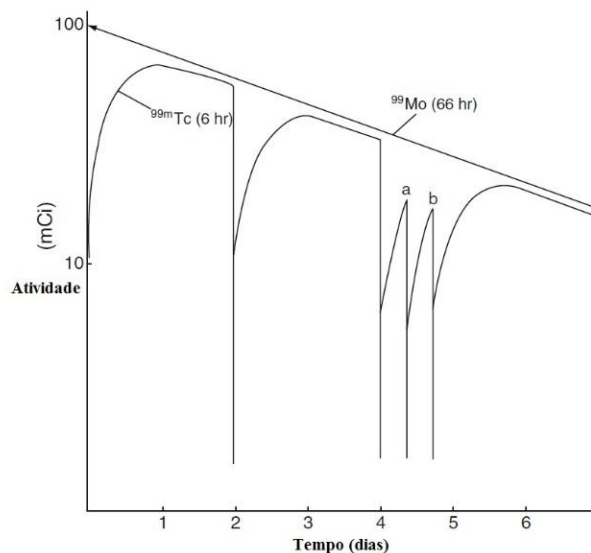


Figura 8 - Equilíbrio transiente $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Adaptado da referência (8).

O eluído final é estéril, sem cor e isotónico e pode ser utilizado diretamente em pacientes, no entanto a maior parte vai servir para produzir radiofármacos de tecnécio com *kits* pré-formados.

Os frascos para a eluição são fornecidos diretamente com o gerador, havendo frascos de vários volumes (5,10,15,20 MI) (7,8,20,33).

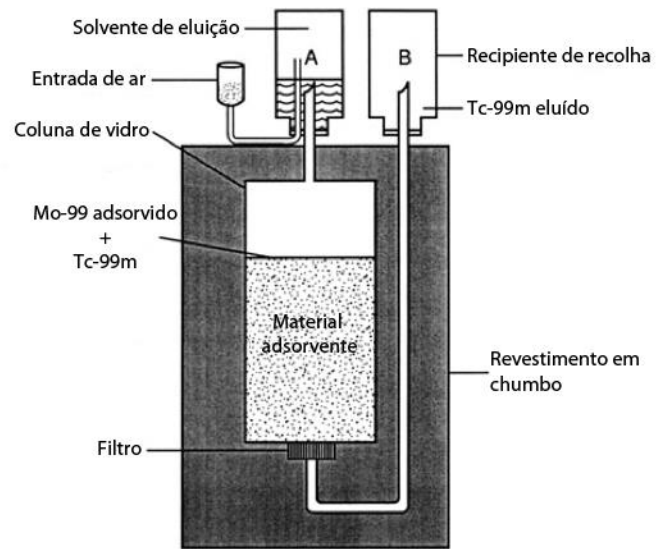


Figura 9 - Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Adaptado da referência (8).

7. Radiofármacos de Tecnécio

7.1 HMPAO-^{99m}Tc

O HMPAO é uma substância lipofílica que forma um complexo neutro com o ^{99m}Tc após redução com o Sn²⁺. Existem 2 estereoisómeros de HMPAO: o d-l-HMPAO e o meso-HMPAO. A taxa de absorção do 1º isómero é mais elevada que a do 2º, devendo por isso ser separados antes da complexação. Esta separação pode ser feita com cristalizações repetidas com acetato de etilo.

Existem *kits* liofilizados prontos a utilizar comercializados sob o nome de CERETEC. Estes *kits* são constituídos por 0,5 mg de HMPAO, 4,5 mg cloreto de sódio e 7,6 µg cloreto de estanho dihidratado. A reação é feita num frasco de 10 ml numa atmosfera de nitrogénio. Utiliza-se 5 ml de ^{99m}Tc₄O injetados no frasco e agita-se até se dissolver todo o conteúdo sólido. Verifica-se a pureza radioquímica através de cromatografia. A reação de complexação do *kit* com o ^{99m}Tc₄O tem uma taxa de eficácia superior a 80%. O ^{99m}Tc₄O utilizado nesta reação não deve ter sido eluído há mais de 2 h e não deve ter existido uma eluição no gerador nas últimas 24 h.

Após a preparação do *kit* o complexo que se forma é lipofílico e consegue atravessar a barreira hematoencefálica, no entanto metaboliza-se rapidamente num complexo secundário menos lipofílico e que demonstra pouca apetência pelas células cerebrais. Assim o HMPAO-^{99m}Tc deve ser utilizado 30 min após a preparação. A dose que chega ao cérebro é cerca de 3,5 % - 7 % da dose administrada, sendo que cerca de 15 % da atividade é perdida 2 min depois da injeção. A atividade não associada ao cérebro encontra-se distribuída nos músculos e tecidos moles. Após a injeção cerca de 50% da atividade radioativa é eliminada no sangue logo 2-3 min após a administração. Cerca de 30 % de dose injetada é encontrada no trato gastrointestinal e cerca de 40 % da dose é excretada na urina nas 48 h seguintes à injeção. A dose para um adulto de 70 kg são 350-500 MBq e passados 2 min da injeção pode-se logo fazer a imagiologia cerebral.

A instabilidade do HMPAO-^{99m}Tc pode dever-se a 3 fatores: um pH elevado após reconstituição; a presença de intermediários radiolíticos, como radicais livres hidroxilo ou ao excesso de iões estanhosos. É possível acrescentar adjuvantes para tentar resolver estes problemas, como um tampão fosfato para baixar o pH ou o metileno para oxidar o excesso de estanho e captar os radicais livres.

O HMPAO-^{99m}Tc é indicado para cintigrafias cerebrais para estudos de perfusão, como diagnóstico de enfarte cerebral agudo, diminuição da perfusão cerebral, classificação de consequências causadas por acidente vascular cerebral isquémico, diagnóstico de doenças cerebrovasculares e diferenciação de demência por múltiplos enfartes e demência neurodegenerativa

Devido à sua natureza lipofílica o complexo HMPAO-^{99m}Tc facilmente sofre captação pelos leucócitos, por isso pode ser útil no diagnóstico de infecções ou inflamações (7,8,15,34,35).

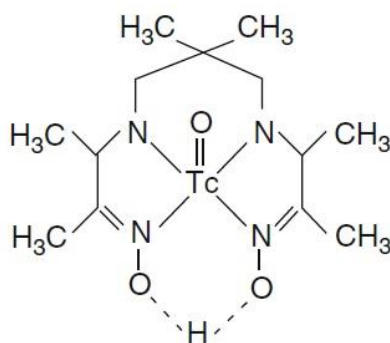


Figura 10 - Estrutura química do HMPAO-^{99m}Tc. Retirada da referência (8).

7.2 ECD-^{99m}Tc

Foi demonstrado que complexos ^{99m}Tc (V)-oxo com ligandos diamina-ditiol aminoderivados conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e ficar retidos no cérebro. Um destes complexos é o ECD-^{99m}Tc (36).

O N,N'-1,2-etileno-bis(L-cisteina)dietilester (ECD), conhecido pelo nome comercial de Neurolite, existe sob a forma de 2 esterióisômeros, l,l-ECD e d,d-ECD. Ambos conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, no entanto apenas o l,l-ECD consegue ser metabolizado a uma espécie polar e ficar aprisionado dentro do cérebro humano. Utiliza-se então apenas o l,l-ECD para a produção do ECD-^{99m}Tc. A estrutura central do l,l-ECD-^{99m}Tc é Tc=ON₂S₂ com um número de coordenação +5. O complexo final é neutro e lipofílico.

O kit para a produção do ECD-^{99m}Tc é constituído por 2 frascos: o frasco A que contém 0,9 mg de dihidroclorato de bicisato, 0,072 mg de cloreto de estanho dihidratado, 0,36 mg de EDTA dissódico e 24 mg de manitol; e o frasco B que contém uma solução tampão de fosfato pH 7,5 água para produção de injetáveis. Para a preparação adiciona-se uma solução salina isotónica (soro fisiológico) para dissolver o conteúdo do frasco A. De seguida adiciona-se ^{99m}TcO₄ ao frasco B juntamente com uma pequena amostra do frasco A e deixa-se incubar durante 30 min à temperatura ambiente. A solução final deve ser límpida, sem cor e estéril. A taxa de marcação é superior a 90% como verificado por cromatografia de camada fina.

Após injeção o ECD-^{99m}Tc distribui-se pelo cérebro proporcionalmente ao fluxo sanguíneo. O complexo lipofílico atravessa a barreira hematoencefálica com uma biodisponibilidade de cerca de 6,5% da dose administrada após 5 min. A excreção do complexo ocorre maioritariamente pelos rins, com uma taxa de cerca de 50% nas 2 h seguintes à administração. As imagens podem ser obtidas entre os 10 min e as 6 h após a administração, no entanto a imagem ótima pode ser obtida cerca de 30-60 min após

injeção. É importante que o paciente beba água suficiente antes e após a administração para minimizar a exposição da parede da bexiga à radiação.

O ECD-^{99m}Tc é utilizado para cintigrafias cerebrais para a realização de estudos de perfusão. Permite fazer diagnóstico de enfarte agudo cerebral quando a tomografia computadorizada é negativa; a detecção de patologias inflamatórias; anormalidades no fluxo cerebral sanguíneo (típicas em demências degenerativas e demência devido a enfartes múltiplos) e a detecção de alterações em pacientes após traumas cerebrais.

A dose utilizada para os estudos de cintigrafia deve ser entre 370-740 MBq (10-20 mCi) (7,8).

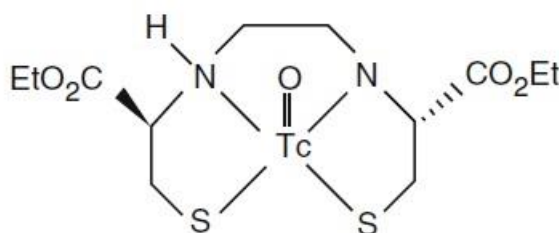


Figura 11 - Estrutura química do ECD-^{99m}Tc. Adaptado da referência (8)

7.3 1-TRODAT-^{99m}Tc

O transportador da dopamina está localizado na membrana pré-sináptica dos nervos dopaminérgicos. A degeneração dos neurónios que se projetam da substância nigra para o estriatum leva à perda destes transportadores. Podem então sintetizar-se derivados tropânicos que podem ser utilizados para avaliar a perda de transportadores da dopamina que ocorre em doenças como a doença de Parkinson. Como o 1-TRODAT-^{99m}Tc se liga aos transportadores da dopamina, mas com menor extensão em doentes que apresentem diminuição destes transportadores, este radiofármaco pode ser utilizado no diagnóstico precoce da Doença de Parkinson ou para diagnóstico de outras doenças que provoquem alterações nos transportadores dopaminérgicos localizados no terminal neuronal pré-sináptico dopaminérgico no cérebro, especialmente na região do estriado. Quando a degeneração neuronal está presente, o número de DATs é reduzido, e como o 1-TRODAT-^{99m}Tc tem afinidade para estes recetores é possível quantificar a presença de DATs.

A preparação do 1-TRODAT-^{99m}Tc é feita acrescentando 1020 mCi de TcO₄ a uma solução contendo 200 µg de TRODAT livre, 100 µg de cloreto de estanho, 200 µg de glucoheptanato, 330 µg de EDTA, 0,2 ml de ácido hidrocloreídrico 2N e 0,1 ml de etanol. A mistura vai depois à autoclave durante 30 min a 125 °C. Adiciona-se tampão fosfato para estabilizar o pH entre 5 e 7. Com este procedimento, conseguiu-se uma pureza radioquímica superior a 90%, determinada por HPLC.

O radiofármaco é administrado por via endovenosa, sendo que a dose recomendada para cintigrafia de pacientes adultos com cerca de 70 kg é de 814 a 1036 MBq (37–39).

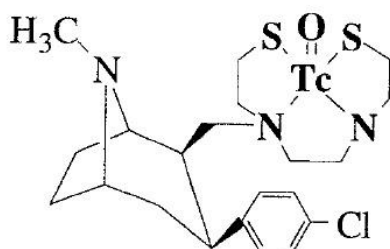


Figura 12 - Estrutura química do 1-TRODAT-^{99m}Tc. Adaptado da referência (40).

8. Radiofármacos de Flúor

8.1 Flúor

A maior parte dos radionuclídeos utilizados em PET são produzidos num ciclotrão e possuem baixo peso molecular. Para além de emitirem positrões, podem também ser facilmente adicionados a outras biomoléculas, em especial os seguintes radionuclídeos: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e ^{18}F . Os radionuclídeos utilizados em PET e respetivas meias-vidas estão indicados na tabela 1.

A desvantagem do ^{11}C , ^{13}N e do ^{15}O é que têm uma semi-vida demasiado curta, não permitindo o transporte em tempo útil do ciclotrão até ao local da sua utilização. O ^{18}F devido à sua semi-vida de cerca de 2 h consegue ser transportado a distâncias significativas. Outra vantagem do ^{18}F é que é dos radionuclídeos que possui menor energia do positrão, obtendo-se assim uma imagem com melhores características físicas (41,42).

Tabela 1 - Radionuclídeos utilizados em PET. Adaptados da referência (8).

Radionuclídeo	Semi-vida (min)	Energia máxima (MeV)
^{11}C	20,3	0,97
^{13}N	10	1,20
^{15}O	2	1,74
^{18}F	110	0,64
^{64}Cu	762	0,655
^{68}Ga	68,1	1,90
^{76}Br	972	4
^{124}I	60192	2,14

8.2 Produção de ^{18}F

Existem vários métodos que podem ser utilizados para a produção do ^{18}F . Podemos obter o fluoreto sob a forma de ião nucleofílico ($^{18}\text{F}^-$) através de água enriquecida com átomos de ^{18}O irradiada com protões, segundo a reação $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$. Este é o método através do qual se obtém uma taxa de produção de ^{18}F mais elevada.

Outro método que pode ser utilizado para a obtenção de ^{18}F , mas sob a forma de gás é a irradiação do gás néon (^{20}Ne) com deutérios segundo a reação $^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$ (43,44).

8.3 FDG-¹⁸F

O FDG-¹⁸F é um radiofármaco de semi-vida curta, análogo da glucose. É produzido através de uma técnica de substituição nucleofílica, na qual o ião ¹⁸F⁻ é o nucleófilo.

A reação inicia-se com um resíduo seco de ¹⁸F contendo aminopoliéter e carbonato de potássio ao qual é adicionado uma solução de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometano-sulfonil-β-D-manopirranose. Esta mistura é depois aquecida sob refluxo durante 5 min, passando depois por uma coluna de purificação para eliminar os hidratos de carbono acetilados com tetrahydrofurano, que é depois hidrolisado colocando ácido clorídrico em refluxo a 130° durante 15 min.

O produto final é depois passado por várias colunas de purificação, uma contendo resina de troca catiónica com óxido de alumínio para absorver ¹⁸F⁻ que não reagiu e por fim, uma coluna para reter espécies que não sofreram hidrólise. O rendimento desta reação (Figura 13) pode atingir os 60% e demora cerca de 50 min (8,45,46).

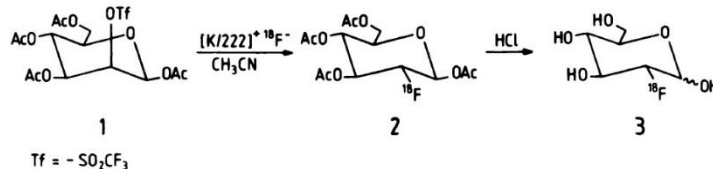


Figura 13 - Esquema reacional da síntese da FDG-¹⁸F. Retirada da referência (12).

A FDG é um análogo da glucose, e entra na célula da mesma forma que a glucose. Ao chegar ao citosol é fosforilada a deoxyglucose-6-fosfato pela enzima hexoquinase. Como a FDG-6-fosfato é muito polar fica presa dentro da célula. As células tumorais têm a enzima hexoquinase aumentada, existindo assim um aumento da acumulação da FDG nas células tumorais em comparação com as restantes células. O FDG-¹⁸F é então útil na deteção, estadiamento e para verificar a resposta ao tratamento de vários tipos de cancro, particularmente doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, cancro colorretal, cancro da mama, melanoma e cancro do pulmão, entre outros.

As células cerebrais usam a glucose essencialmente como a única fonte de energia, sendo por isso a FDG-¹⁸F útil no diagnóstico de diversas patologias cerebrais, como a Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer ou epilepsia. Pode ainda ser utilizada para estudar patologias cardiovasculares, como cardiomiopatia idiopática ou angina instável (10,41,47).

As injeções de FGD-¹⁸F são obtidas prontas a usar e devem ser isotónicas, livres de pirogénios e de aspeto límpido. Cada mL pode conter entre 2,00 a 200 mCi. A FDG-¹⁸F distribui-se rapidamente a todos os órgãos do organismo, sendo que passados 30 a 40 min se obtém a imagem de maior qualidade em PET. O fármaco mantém-se nos tecidos não cardíacos entre 3-24 h após administração e nos tecidos cardíacos pode chegar a 96 h (48).

8.4 FDOPA-¹⁸F

A FDOPA-¹⁸F pode ser sintetizada recorrendo a uma substituição eletrofílica ou nucleofílica. Na substituição nucleofílica de grupos nitro de 2 substratos, 3-4-dimetoxi-2-nitrobenzaldeído e 6-nitropiperonal pelo ião fluoreto. A reação ocorre em dimetilsulfóxido na presença de aminopoliéter e carbonato de potássio. Os aldeídos fluorados são depois condensados com feniloxazolona e hidrolisados com ácido iodídico e o 6-[¹⁸F] fluoro-L-DOPA separado por coluna. Quando a reação ocorre por substituição eletrofílica esta começa com precursor organomercurico da dopamina. O acetil-hipofluorito-¹⁸F reage com o precursor organomercurico em clorofórmio ou acetonitrilo à temperatura ambiente. Ocorre hidrólise ácida com HBr a 47%, obtendo-se a 1-6-¹⁸F-fluorodopa (8,49,50).

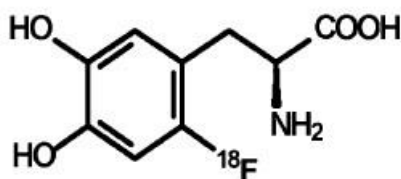


Figura 14 - Estrutura química da FDOPA-¹⁸F. Retirada da referência (17).

A dopamina tem um papel importante na regulação do movimento, cognição e, motivação, no entanto não atravessa a barreira hematoencefálica. Para estudar o metabolismo da dopamina no cérebro é então necessário arranjar um derivado da L-dopa que atravesse a barreira hematoencefálica. A FDOPA-¹⁸F é um destes fármacos, sendo por isso útil no diagnóstico da doença de Parkinson, da sua diferenciação de tremor essencial e de outras patologias cerebrais. Depois de atravessar a barreira hematoencefálica, é captado pelos neurónios dopaminérgicos, é convertida a ¹⁸F-dopamina pela descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos, ficando armazenada nos neurónios (10,51).

A FDOPA-¹⁸F também pode ser utilizada para o diagnóstico de feocromocitomas, pois este tipo de tumores neuroendócrinos tem a capacidade de captar, descarboxilar e armazenar aminoácidos, como é o caso da dopamina. Outro tipo de tumores com esta capacidade são os tumores carcinoides gastrointestinais, podendo por isso também a FDOPA-¹⁸F ser utilizada no diagnóstico destas patologias e de outros tumores neuroendócrinos (52,53).

9. Aplicações clínicas

9.1 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, sendo a causa mais comum de demência em adultos. A doença foi primeiramente descrita por Alois Alzheimer em 1906, descrevendo-a como uma doença do córtex cerebral. A prevalência da doença aumenta significativamente com a idade, atingindo cerca de 13 % da população em idades entre 77 a 84 anos e atingindo uma prevalência de cerca de 50 % com idade superior a 95 anos.

É uma doença heterogênea da classe das demências que, como todas estas se manifestam com alterações cognitivas, perda de memória e alterações no comportamento. Também é caracterizada por algumas manifestações não cognitivas, como disfunção motora com distúrbios de equilíbrio e ainda perda de força. Os sinais chave da doença no cérebro é a acumulação da toxina peptídica β -amilóide, presença de emaranhados neurofibrilares contendo proteína tau hiperfosforilada e consequente perda neuronal. A hiperfosforilação da proteína tau leva a alterações nos neurónios do hipocampo que é o local do cérebro que regula a memória e a aprendizagem.

O Péptido β -amilóide é um péptido que tem como função controlar o transporte do colesterol, mas à medida que se vai acumulando pode causar alterações sinápticas e dano neuronal. Com o aumento da deposição deste péptido vão-se formando placas amiloides que levam a neuro inflamação e stress oxidativo (10,54,55).

A deposição das placas β -amilóides podem ser detetadas anos antes das manifestações clínicas da doença se iniciarem, realçando-se a importância de existirem métodos que permitam a sua deteção precoce. A PET é um bom método para avaliação precoce e diagnóstico da doença de Alzheimer, pois permite avaliar as taxas metabólicas da glucose em repouso, sendo que o correto metabolismo da glucose é um indicador de boa atividade cerebral. O padrão diferente do metabolismo da glucose no Alzheimer permite ainda utilizar a PET para diferenciar a demência causada pela doença de Alzheimer de outros tipos de demência. Na doença de Alzheimer precoce, os neurónios normalmente exibem um estado hiperglicémico, pois o metabolismo da glucose é aumentado para compensar a disfunção neuronal. Com o avançar da doença segue-se uma diminuição do metabolismo indicando dano neuronal irreversível (56,57).

9.1.1 FDG-¹⁸F

A FDG-PET, mencionado na secção 8.3, tornou-se o mais investigado radioligando desde a descoberta da alteração do metabolismo cerebral nas demências há mais de 2 décadas. A redução das taxas de metabolização da glucose aumenta com a progressão da doença, atingindo um decréscimo de 16-19% num período de 3 anos. Com a progressão da doença o FDG-¹⁸F passa a ser útil não só para fazer o diagnóstico, como também para avaliar a progressão da doença e a eficácia do regime terapêutico.

A doença de Alzheimer é caracterizada por hipometabolismo envolvendo o córtex parieto-temporal e cingulado posterior. Nas fases mais iniciais da doença pode haver hipometabolismo no córtex medial temporal. A extensão e distribuição do hipometabolismo da glucose pode variar de pessoa para pessoa e podem ainda ser detetadas assimetrias que podem ser devidas a outras co-morbilidades, tais como doença vascular cerebral. Em pacientes com diminuição cognitiva moderada as áreas mais afetadas parecem ser o hipocampo e o córtex entorrinal.

A utilidade da FDG-PET no diagnóstico da doença de Alzheimer só foi aceite mais recentemente no ano de 2001, tendo sido também feitos estudos que demonstram que a FDG-PET é um método com uma sensibilidade de 94 % e uma especificidade de 73 % (58–60).



Figura 15 - Imagens de FDG-PET mostrando redução do metabolismo da glucose nas regiões temporais e parietais em pacientes com diminuição cognitiva moderada a doença de Alzheimer. Adaptada da referência (61).

9.2 Doença de Parkinson

James Parkinson descreveu primeiramente a doença em 1817, tendo-lhe dando o nome de “paralysis agitans”. Já no século XIX Charcot deu os créditos da descoberta da doença a James Parkinson, tendo-lhe dado o nome de Doença de Parkinson.

A Doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa que resulta da perda de neurónios dopaminérgicos na substância *nigra*. É um grave problema de saúde pública que afeta 1-1,5 % da população idosa a nível mundial. A perda dos neurónios dopaminérgicos é um processo lento e que demora décadas a acontecer, realçando a importância de um diagnóstico precoce para iniciar o regime terapêutico o mais rapidamente possível. As projeções nervosas que vão para o núcleo putámen degeneram primeiro do que as que projeções que vão para as porções límbicas ou associativas do núcleo estriado, daí os sinais e sintomas motores da doença apareçam antes dos sinais e sintomas não motores.

Existem 4 manifestações clínicas principais que caracterizam a doença de Parkinson: tremor em descanso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Também pode apresentar outros sinais e sintomas não motores como disfunção autonómica, alterações a nível do comportamento e da capacidade cognitiva e alterações sensoriais e do sono (62–64).

A imagiologia por PET é uma excelente ferramenta para investigar as várias características da doença de Parkinson *in vivo*. Esta técnica permite-nos não só fazer o diagnóstico diferencial da doença, como avaliar a sua progressão, as complicações derivadas da medicação e a sua eficácia e ainda avaliar os sintomas não motores da doença (65).

9.2.1 FDOPA-¹⁸F

O radiofármaco 6-fluoro-(¹⁸F) -L-3,4-dihidroxifenilalanina (FDOPA) é utilizado desde os anos 80 para exame de pacientes afetados pela doença de Parkinson.

A FDOPA-¹⁸F PET é uma técnica utilizada para avaliar a integridade dos neurónios dopaminérgicos pré-sinápticos.

Quando efetuada esta técnica e posteriormente à administração da FDOPA-¹⁸F em pacientes com doença de Parkinson inicial e hemiparkinsonismo é observada uma diminuição da absorção do radiofármaco, mostrando atividade reduzida da descarboxilase dos l-aminoácidos aromáticos na região do núcleo putámen contralateral ao membro afetado, comparativamente ao núcleo caudado que por sua vez mantém a sua integridade.

A diminuição da captação da FDOPA-¹⁸F na região do putámen está relacionada com a severidade dos sintomas rigidez e bradicinesia, mas, no entanto, isto

não se verifica para o tremor sugerindo que são mecanismos não dopaminérgicos que estão envolvidos neste processo.

Normalmente os pacientes demonstram uma redução da captação da FDOPA-¹⁸F ao longo do axis rostrocaudal. À medida que a doença progride e se torna bilateral são visíveis reduções de captação adicional no putâmen ventral e anterior e no caudado dorsal (9,66,67).

No entanto existem algumas limitações a esta técnica, pois possui pouca especificidade (68 %), podendo dificultar a diferenciação entre a doença de Parkinson e outras doenças como atrofia do múltiplo-sistema, podendo ser necessário acrescentar métodos complementares de diagnóstico à FDOPA-¹⁸F PET (68).

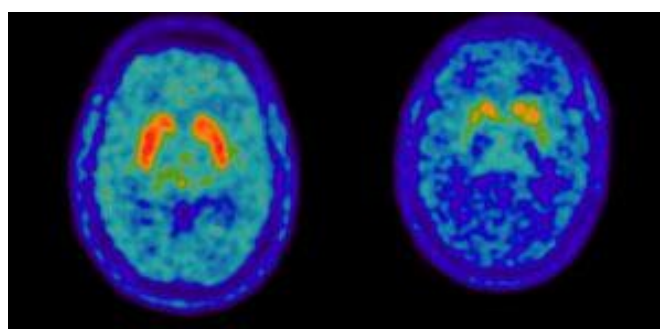


Figura 16 - Imagem de PET utilizando FDOPA-¹⁸F para diferenciar um doente com doença de Parkinson (à direita) de um controlo negativo (à esquerda). Adaptado da referência (68).

9.2.2 1-TRODAT-^{99m}Tc

A imagiologia por SPECT é uma técnica útil para analisar as várias características da doença de Parkinson *in vivo*. Esta técnica permite uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença, permite-nos fazer o seu diagnóstico diferencial e ainda avaliar a progressão da doença.

Uma marcada diminuição da captação do 1-TRODAT-^{99m}Tc foi verificada no striatum. A redução da captação foi mais marcada no putamen contralateral ao lado sintomático dominante. A perda de DATS foi mais acentuada no putamen contralateral, seguida do putamen ipsilateral, do núcleo caudato contralateral e do núcleo caudato contralateral.

A diminuição dos DATS e consequente diminuição da captação do 1-TRODAT-^{99m}Tc em doentes com doença de Parkinson leve pode significar que é possível utilizar esta técnica para fazer o diagnóstico precoce da doença, mesmo antes de aparecerem os sintomas.

Uma desvantagem da SPECT em relação à PET no diagnóstico da doença de Parkinson é que a resolução das imagens não permite a tão correta visualização da ganglia basal (39,69,70).

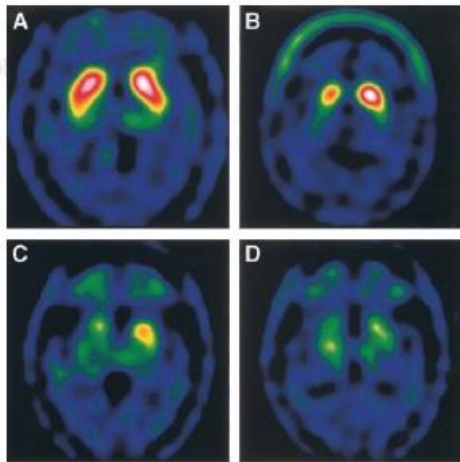


Figura 17 - Imagens de SPECT com 1-TRODAT-99mTc em 4 indivíduos. (A) indivíduo saudável. (B) Mulher de 63 anos com Doença de Parkinson na fase I (C) Mulher de 62 anos com Doença de Parkinson fase III. (D) Homem de 63 anos com Doença de Parkinson de fase V. Adaptado da referência (39).

9.3 Epilepsia

A epilepsia não é uma doença específica, mas sim um sintoma de uma doença neurológica crónica subadjacente. Cerca de 70 % das pessoas que desenvolvem epilepsia são diagnosticadas antes dos 20 anos. Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas sofram de epilepsia no mundo, sendo que cerca de 80 % se encontram em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento.

Uma convulsão é classificada como um evento paroxismal de alteração transitória na consciência ou de outros sinais e sintomas que derivam de disfunções cerebrais. Uma convulsão epilética é uma manifestação clínica de atividade excessiva, anormal e síncrona no cérebro. Clinicamente pode apresentar-se não só com alterações de consciência e de comportamento, mas também alterações nas funções cognitivas, motoras, sensoriais e autonómicas.

Estas descargas celulares anormais podem ser derivadas de diversos fatores, como trauma, privação de oxigénio, tumores, infeção e distúrbios hormonais, no entanto em cerca de 50 % dos casos de epilepsia a causa nunca chega a ser descoberta.

O diagnóstico é difícil e estima-se que cerca de 23 % dos casos de epilepsia são mal diagnosticados. Para o correto diagnóstico é necessária a história completa e detalhada do doente, hemograma, EEG e RMI (71–74).

Para além dos exames de diagnóstico mencionados anteriormente podem ser necessários exames adicionais como PET ou SPECT que permitem a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral, e também permitem identificar o foco epilético, contribuindo assim para uma cirurgia bem-sucedida (75).

9.3.1 FDG-PET

A FDG-¹⁸F é um radiofármaco análogo da glucose, sendo que a glucose é a maior fonte de energia do cérebro. O metabolismo da glucose está diretamente relacionado com a atividade neuronal, tendo por isso aplicações clínicas na epilepsia.

A técnica FDG-PET pode ser utilizada para ajudar a localizar um foco epilético em pacientes que vão fazer cirurgia. O local do foco vai aparecer como hipometabólico entre convulsões (interictal). A técnica é muito sensível a detetar estes locais (85 %-90 % de sucesso).

Esta técnica, no entanto, tem algumas limitações, pois a maior parte das convulsões são imprevisíveis e de curta duração. Outra limitação é o fato de a FDG ter um longo período de captação pelo cérebro (30-45 min) obtendo-se então um padrão complexo de aumentos e descidas no metabolismo da glucose (10,75,76).

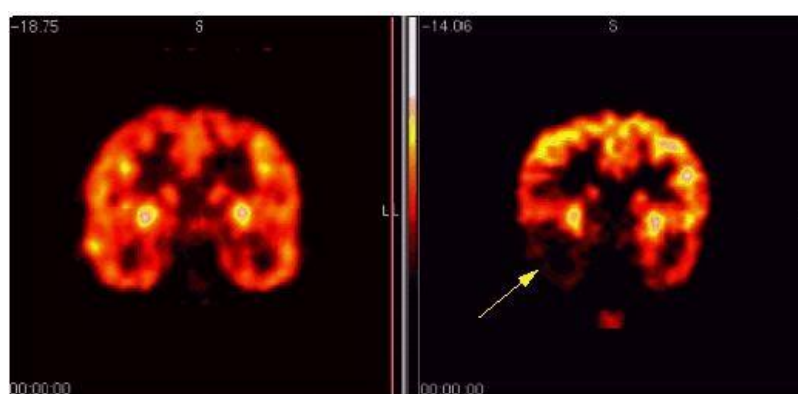


Figura 18 - Imagem de PET utilizando a FDG-¹⁸F para a localização de um foco epilético. Imagem adaptada da referência (76).

9.3.2 Radiofármacos para medição do fluxo cerebral sanguíneo em SPECT

De todos os métodos que podem ser utilizados para o diagnóstico de alterações do fluxo sanguíneo, apenas a SPECT tem a capacidade de permitir ver estas alterações que ocorrem durante uma convulsão.

Os fármacos utilizados em SPECT para a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral são lipofílicos que são transportados do compartimento vascular para o tecido cerebral por difusão e são distribuídos a uma velocidade proporcional ao fluxo sanguíneo. Os 2 radiofármacos mais utilizados para esta finalidade são o HMPAO-^{99m}Tc e o ECD-^{99m}Tc.

O HMPAO-^{99m}Tc é instável *in vitro* e é necessário prepará-lo imediatamente antes da injeção, tornando-o menos apropriado para a SPECT ictal, especialmente em doentes com convulsões extratemporais que são normalmente breves. O ECD-^{99m}Tc tem uma captação e distribuição similar ao HMPAO-^{99m}Tc, mas tem maior estabilidade não sendo necessário prepará-lo imediatamente antes da injeção visto que a estabilidade se mantém até 8 h. O ECD-^{99m}Tc possui ainda maior pureza radioquímica e garante

imagens com maior qualidade e com menor atividade extracerebral. No entanto a captação cerebral do HMPAO-^{99m}Tc durante a fase ictal é mais elevada do que a do ECD-^{99m}Tc, obtendo-se uma sensibilidade mais elevada.

Durante a fase ictal o fluxo sanguíneo na zona epilética pode aumentar cerca de 300 %, observando-se uma área de hiperperfusão na SPECT rodeada de uma área de hipoperfusão. A SPECT interictal pode mostrar hipoperfusão ou perfusão normal na zona epilética, sendo que a sua principal utilização é como exame complementar à SPECT ictal.

A SPECT consegue revelar anormalidades na perfusão sanguínea em cerca de 95 % dos exames. A SPECT interictal tem pouca sensibilidade (50 %) na deteção de regiões epiléticas no lobo temporal, com resultados errados em cerca de 20-75 % dos casos. Em contraste a SPECT ictal consegue localizar o foco epilético em cerca de 70-90 % dos casos com epilepsia unilateral no lobo temporal (77-80).

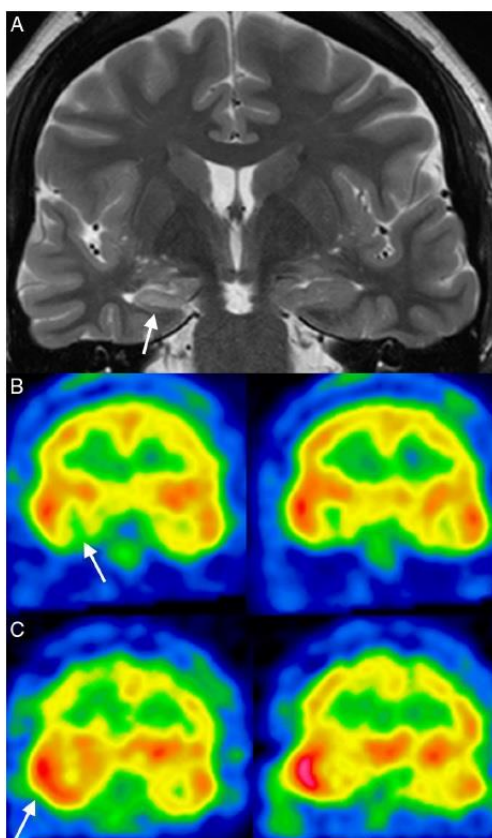


Figura 19 - Paciente com convulsões parciais complexas com origem no lobo temporal. (A) MR com sequência ponderada em T2 mostrando atrofia e hipersinalização no hipocampo direito. (B) SPECT interictal com HMPAO-^{99m}Tc mostrando hipoperfusão na porção anterior do lobo temporal direito. (C) SPECT ictal mostrando perfusão extensiva e intensa no lobo temporal direito. Adaptado da referência (79).

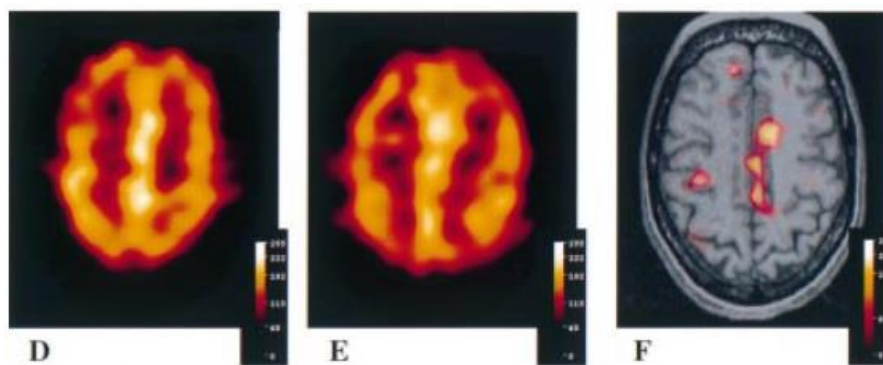


Figura 20 - Imagens SPECT utilizando ECD-^{99m}Tc de um paciente com convulsões intratáveis não-lesionais na zona extratemporal. (D) imagem ictal (E) imagem interictal (F) SISCOM. Adaptado da referência (77).

9.4 Doença cerebrovascular

Uma doença cerebrovascular refere-se a um conjunto de doenças que afeta o aporte de sangue para o cérebro, causando fluxo sanguíneo limitado ou mesmo inexistente nas áreas afetadas. Podem fazer parte deste grupo patologias como os aneurismas, acidente vascular cerebral ou ataques isquêmicos transitórios, sendo que a patologia mais comum desta classe de doenças é a aterosclerose. Sendo assim a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral é o essencial na avaliação destas patologias.

Os doentes muitas vezes são avaliados utilizando métodos como a CT e a RMI que avaliam alterações morfológicas cerebrais. A desvantagem de utilizar apenas estes métodos, é, que muitas vezes apresentam imagens normais se a isquemia cerebral ainda for precoce.

A SPECT é um dos métodos que pode ser utilizado para avaliação da perfusão cerebral. Convém, no entanto, que os radiofármacos utilizados nesta técnica atravessem a barreira hematoencefálica e se distribuam proporcionalmente ao fluxo sanguíneo e que fiquem retidos no cérebro tempo suficiente para que seja obtida uma imagem com qualidade. Alguns dos radiofármacos utilizados nesta técnica são o HMPAO-^{99m}Tc e o ECD-^{99m}Tc. Ambos os fármacos têm captação cerebral elevada, mas o ECD-^{99m}Tc tem uma *clearance* mais lenta, obtendo-se uma imagem com maior qualidade.

Outro método que pode ser utilizado é a PET, sendo que são utilizados vários radiofármacos produzidos com isótopos de ¹¹C, ¹⁵O, ¹⁸F. Um dos radiofármacos utilizados é a FDG-¹⁸F, que é transportado para dentro da célula da mesma forma que a glucose (9,81,82).

A PET é a única técnica que consegue medir quantitativamente em humanos não só o fluxo sanguíneo cerebral, mas também o metabolismo celular, podendo ser por isso utilizada na avaliação clínica das diferentes doenças cerebrovasculares (83).

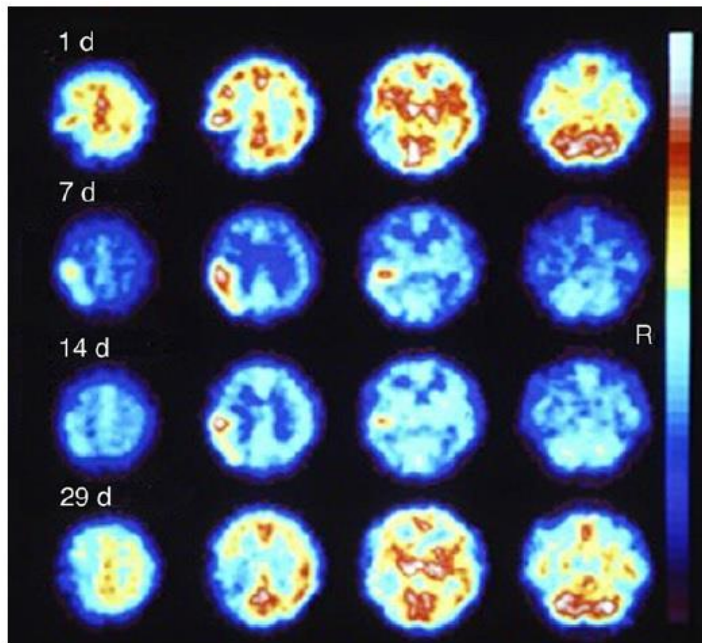


Figura 21 - Imagens SPECT utilizando HMPAO-^{99m}Tc num doente do sexo masculino de 47 anos após hemiplagia do lado direito. Adaptado da referência (81).

10. Obtenção de imagem em cintigrafia

Os fótons emitidos pela radiação emitida pelo radiofármaco são medidos numa câmara γ . Esta câmara é constituída por um colimador, um cristal cintilador e fotomultiplicadores.

O colimador restringe a deteção de fótons apenas àqueles que atingem o detetor com um ângulo de 90° . Existem vários tipos de colimadores como o colimador de furos paralelos; o colimador de furo único; o colimador de furos convergentes e o colimador de furos divergentes. Os colimadores são escolhidos consoante o que se pretende observar, por exemplo, os colimadores de furo único são utilizados para observar pequenos órgãos como a tiróide, enquanto que os colimadores convergentes são utilizados quando o órgão a observar é mais pequeno do que o detetor, pois aumenta o campo de visão do detetor em estudo. Os colimadores divergentes são utilizados quando o órgão a observar é maior do que o detetor, como por exemplo no caso dos pulmões. Os colimadores de furos paralelos são de alta resolução, podem ser usados para diferentes objetivos e possuem alta sensibilidade.

O cristal cintilador transforma a radiação incidente em luz visível. Pode-se aumentar a espessura do cristal de modo a aumentar a sensibilidade do detetor, pois é aumentada a absorção de raios γ , no entanto existe a desvantagem de aumentar a probabilidade de os raios γ sofrerem interações, o que leva a uma imagem do órgão com pior resolução. O material mais comum usado neste tipo de detetores é iodeto de sódio ativado com tálio.

O cristal de iodeto de sódio é produzido adicionando uma pequena quantidade de tálio a iodeto de sódio puro durante o crescimento do cristal, e é o tálio que dá ao cristal propriedades para cintilar à temperatura ambiente. A cintilação ocorre quando os fótons incidentes interagem com o cristal produzindo fotoelétrons ou efeito Compton e vai produzindo mais interações dentro do cristal produzindo formas excitadas ou ionizações de átomos e moléculas no cristal. Estes átomos e moléculas libertam luz ao voltar ao seu nível normal de energia. Por esta razão utilizam-se cristais de iodeto de sódio, apesar de diminuírem a sensibilidade visto que alguns raios γ escapam do detetor, mas não sofrem interações.

Existem posteriormente fotomultiplicadores que vão ampliar o sinal produzido, convertendo a energia produzida num sinal elétrico. Numa câmara γ o sinal que vem dos fotomultiplicadores é digitalizado por um conversor de sinal analógico para digital. Este sinal não pode ser enviado diretamente para o amplificador devido às diferenças de impedância, tendo por isso de passar primeiro por um pré-amplificador para fazer corresponder os sinais. O sinal que vem do amplificador é medido em termos de pulsos elétricos, proporcionais à quantidade de energia depositada nas interações com os raios γ .

Um analisador de pulsos elétricos mede a amplitude dos pulsos elétricos e compara-os com valores armazenados dentro do aparelho. De seguida os dados são

corrigidos e analisados em computador e é possível então ver a imagem final do exame no ecrã (8,15,84).

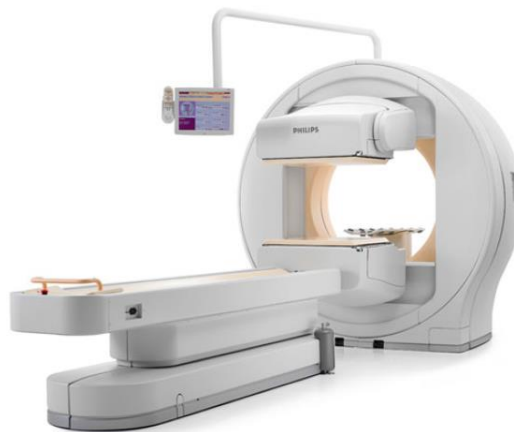


Figura 22-Câmara de cintilação y SPECT. Adaptada da referência (8)

~



Figura 23- Câmara PET. Adaptada da referência (91)

11. PET vs SPECT

A tomografia de emissão de positrões (PET) é uma técnica baseada na detecção de radioatividade emitida por um marcador radioativo marcado com ^{15}O , ^{18}F , ^{11}C ou ^{13}N . Os radiofármacos utilizados em PET normalmente são deficientes em neutrões e emitem positrões por decaimento β^+ . Esta técnica é utilizada para medir funções fisiológicas como metabolismo, neurotransmissores ou fluxo sanguíneo. O núcleo do radiofármaco emite um positrão que colide com um eletrão e converte massa em energia, produzindo 2 fotões que são detetados na câmara PET por cristais de cintilação. Os cristais absorvem os fotões, produzindo luz que é convertida num sinal elétrico.

A tomografia computadorizada por emissão de fotão único (SPECT) é uma técnica que combina a medicina nuclear convencional e métodos de CT. É uma técnica que permite avaliar o fluxo sanguíneo para tecidos e órgãos. Os radiofármacos utilizados em SPECT são emissores de raios γ . Alguns dos radiofármacos utilizados nesta técnica são o ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{133}Xe , ^{201}Tl , ^{18}F . Estes radiofármacos emitem raios γ que são detetados pelo *scanner*, que transmite as informações a um computador que converte a informação emitida pelos raios γ numa imagem 3D do cérebro. Ao contrário da PET os radiofármacos utilizados em SPECT ficam na corrente sanguínea sem serem absorvidos pelos tecidos (85–87).

A maior vantagem da PET em relação à SPECT é que possui maior sensibilidade (cerca de 3 vezes). Isto acontece devido ao facto de o equipamento para SPECT necessitar de um colimador físico para ajudar a rejeitar protões que não atinjam um determinado ângulo. Como na PET os fotões de carga oposta são emitidos a partir do mesmo evento é dispensada a utilização de um colimador físico, obtendo-se uma taxa de deteção de eventos muito mais elevada. Como consequência, na PET obtém-se uma imagem com maior resolução espacial (as imagens obtidas na SPECT podem incluir atenuação e artefactos), a possibilidade de fazer scans mais curtos (enquanto na SPECT um exame demora cerca de 2h a ser realizado na PET pode demorar apenas 30-40 min), a possibilidade de fazer um exame de diferentes ângulos diferentes e uma melhor resolução temporal.

Os principais aspetos positivos da SPECT é que tem maior disponibilidade de equipamentos e de radiofármacos. Os radiofármacos que temos disponíveis na SPECT possuem maior tempo de semi-vida e são também mais baratos.

É o método de imagem mais utilizado por todo o mundo, sendo financeiramente mais rentável para as instituições que possuem este equipamento, na medida em que, enquanto que um equipamento de PET custa cerca de 2 milhões de dólares, o equipamento SPECT custa entre 400.000 a 600.000 dólares (88–90).

12. Conclusão

A presente monografia serve para demonstrar a importância da medicina nuclear no diagnóstico precoce de diversas doenças neurodegenerativas e na utilização de novos métodos de diagnóstico e terapêutica não invasivos.

O avanço que existiu na área da medicina nuclear nas últimas décadas reflete a relação entre os investimentos governamentais e os avanços científicos e tecnológicos nesta área.

A utilização de procedimentos de medicina nuclear está a expandir-se rapidamente, especialmente devido ao desenvolvimento de novas técnicas de imagiologia com a PET/CT e a SPECT/CT, continuando a aumentar a precisão da detecção, localização e caracterização da evolução de determinadas doenças que utilizando outros métodos de imagiologia não poderiam ser avaliadas. Também as descobertas na área da radioquímica tornaram a produção de radiofármacos mais prática e versátil.

Espera-se que num futuro próximo se desenvolvam novos radiofármacos, com potencial para tratar diversas doenças baseando-se nas diferenças interindividuais, novas instalações e tecnologias de produção de radiofármacos e novos métodos de diagnóstico mais precisos.

O crescimento da medicina nuclear tem potencial para aumentar ainda mais, diminuindo-se assim os custos dos cuidados de saúde e facilitando a implementação de medicina mais eficaz e personalizada.

Bibliografia

1. Amor S, Puentes F, Baker D, Der P Van. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*. 2010; 154–69.
2. World Health Organization. *NEUROLOGICAL DISORDERS: Public Health Challenges*. 2006.
3. Chandra V, Pandav R, Laxminarayan R, Tanner C, Manyam B, Rajkumar S, et al. Neurological Disorders. In: Jamison DT, Breman JG, Measha AR, *et al.*, editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2006. p. 627-643.
4. Institute of Medicine and National Reserch Council. *Advancing Nuclear Medicine Through Innovation*. Washington: National Academy Press; 2007.
5. Yeong C-H, Cheng M-h, NG K-H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine : current and future prospects. *Journal of Zhejiang University*. 2014; 15(10):845–63.
6. OECD Nuclear Energy Agency. *Beneficial Uses and Production of Isotopes*. 2004.
7. Zolle I. *Technetium-99m Pharmaceuticals: preparation and quality control in nuclear medicine*. Berlin: Springer. 2007.
8. Saha GB. *Fundamentals of nuclear Pharmacy*. 6th ed. New York:Springer 2010.
9. Baert AL, Sartor K. *Diagnostic Nuclear Medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2006.
10. Elgazzar A. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2006.
11. Frank JW. *Nuclear Medicine for Medical Students and Junior Doctors*. Prague; 2009.
12. IAEA/WHO Expert committee on the Use of Ionizing Radiation and Radioisotopes for medical purpose. *Nuclear Medicine*. Geneva: World Health Organization Technical Report Series n°591; 1976.
13. World Nuclear Association. *Radioisotopes in Medicine*. [Internet] London; 2013 [updated October 2013; citado em 27 Julho 2017] ; Disponível em: [www.world-nuclear.org/info/Non-Power-Nuclear Applications/Radioisotopes/Radioisotopes-in-Medicine/](http://www.world-nuclear.org/info/Non-Power-Nuclear%20Applications/Radioisotopes/Radioisotopes-in-Medicine/).
14. Atkins HL. Technical Reports Series No. 466; Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2008.;21(6):315–67.
15. Khalil MM. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Berlin: Springer; 2011.
16. Choppin G, Liljenzin J-O, Rydberg J. *Radiochemistry and Nuclear Medicine*. 3 rd ed. Massachusetts: Butterworth-Heinemann; 2002.
17. Institute for Energy and Environmental Research. *Measuring Radiation : Terminology and Units*. *Sci Democr Action*. 1997; 6(2):15–7.

18. World Health Organization. Radiopharmaceuticals Final text for addition to The International Pharmacopoeia. Geneva: World Health Organization. 2008; 2(November).
19. 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.
20. Abram U, Alberto R. Technetium and rhenium - Coordination chemistry and nuclear medical applications. J Braz Chem Soc. 2006; 17(8):1486–500.
21. Jurisson SS, Lydon JD. Potential Technetium Small Molecule Radiopharmaceuticals. Chem. Rev. 1999;2205–18.
22. International Atomic Energy Agency. Technetium-99m: Trends in radiopharmaceuticals (ISTR-2005). Austria: International Atomic Energy Agency; 2007.
23. Nolte J. The Human Brain: an Introduction to Its Functional Anatomy. 6th ed. Philadelphia: Mosby I, editor; 2009.
24. Tortora GJ, Derrickson B. Introduction to the human body: The essentials of anatomy and physiology. 8th ed. New York: Biological Sciences Textbooks Inc., editor; 2010.
25. Abdel-dayem H. Radionuclide Brain Scanning.
26. Duncan KL. A Comparison of Tc-99m Labeled Radiopharmaceuticals for Imaging of the Central Nervous System. Albuquerque: University of Mexico; 1995.
27. Zauner A, Muizelaar JP. Brain metabolism and cerebral blood flow. In: Reilly PP, Bullock R, editors. Head Injury. London: Chapman & Hall; 1997. p. 89-99.
28. Sogbein OO, Pelletier-galarneau M, Schindler TH, Wei L, Wells RG, Ruddy TD. New SPECT and PET Radiopharmaceuticals for Imaging Cardiovascular Disease. BioMed Research International 2014;2014.
29. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. Trends Neurosci. 2013 October; 36(10): 587–597.
30. Yoshihara EK, Omori T, Alberto R, Baldas J, Hashimoto K, Johansen B, et al. Technetium and Rhenium. Berlin: Springer. 1996.
31. tabela periodica [Internet] [citado em 13 Setembro 2017]. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Especial:Contribui%C3%A7%C3%B5es/2001:8A0:783E:7201:75FE:B762:339F:6031>
32. Committee on State of Molybdenum-99 Production and Utilization and Progress Toward Eliminating Use of Highly Enriched Uranium, Nuclear and Radiation Studies Board, Division on Earth and Life Studies. Molybdenum-99 for Medical Imaging. Washington: The National Academies Press; 2016.
33. Marques FLN, Okamoto MRY, Buchpiguel CA. Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio-99m e seus controles de qualidade. Radiol Bras. 2001; 34(4):233–9.
34. Amersham Health. Product Monograph: Ceretec - Kit For the Preparation of Technetium-99m Exametazime Injection. 2004;(89154).

35. Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, et al. Technetium-99m d,l-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med.* 1987;28(2):191–202.
36. Cheesman EH, Blanchette MA, Calabrese JC, Ganey M V, Maheu LJ, Walovitch RC, et al. Technetium-99m complexes of ester derivatized diamine-dithiol ligands for imaging brain perfusion. *Diagnostic Imaging, E. I. Du Pont de Nemours & Co., Inc., North Billerica, Massachusetts 01862.*
37. Yeh C-B, Chou Y-H, Cheng C-Y, Lee MS, Wang J-J, Lee C-H, 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.
38. RPHPHARMA. Bula TRODAT-1.
39. 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.
40. Kung M-P, 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. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24:372–380.
41. Jacobson MS, Steichen RA, Peller PJ. PET Radiochemistry and Radiopharmacy. In: P. Peller et al., editor. *PET-CT and PET-MRI in Oncology.* Berlin: Springer; 2012. p. 191–7.
42. Ametamey SM, Honer M, Schubiger PA. Molecular imaging with PET. *Chem Rev.* 2008;108(5):1501–16.
43. Freeman LM, Biersack H-J. *Clinical Nuclear Medicine.* Berlin: Springer; 2007.
44. Jacobson O, Chen X. PET designated flouride-18 production and chemistry. *Curr Top Med Chem.* 2010;10(11):1048–59.
45. Milão D, Feltes PK. Controle de Qualidade do Radiofármaco Britânica , Européia e Americana Controle de Qualidade do Radiofármaco Fludesoxiglicose (¹⁸F): comparação prática entre os testes requeridos nas Farmacopeias Britânica, Européia e Americana. *Revista da Graduação.* 2011;4(2).
46. Hamacher K, Coenen HH, Stocklin G. Efficient Stereospecific Synthesis of No-Carrier-Added 18[1F]-Fluoro-2-DeoxyD-Glucose Using Aminopolyether. *J Nucl Med.* 1986; 27:235-238.
47. Alauddin MM. Positron emission tomography (PET) imaging with (18)F-based radiotracers. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 2(1):55–76.
48. FDA. Fludeoxyglucose F 18 Injection.
49. Saha GB, MacIntyre WJ, Go RT. Radiopharmaceuticals for brain imaging. *Semin Nucl Med.* 1994; 24(4):324–49.
50. Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ, Brouwers AH, Koopmans KP, Gulenchyn KY. 6-L-18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications. *J Nucl Med.* 2008; 49(4):573–86.

51. Moore RY, Whone AL, McGowan S, Brooks DJ. Monoamine neuron innervation of the normal human brain: An 18F-DOPA PET study. *Brain Res.* 2003; 982(2):137–45.
52. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Manz T, Brink I, Reincke M, et al. Nuclear Medicine Pheochromocytomas : Detection with 18 F DOPA Whole-Body PET — Initial Results. *Radiology.* 2002; 222(February):507–12.
53. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, et al. Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology.* 2001;220(2):373–80.
54. Orta-Salazara E, Feria-Velasco AI, Díaz-Cintra S. Alteraciones en la corteza motora primaria en la enfermedad de Alzheimer: estudio en el modelo 3xTg-AD. 2017; 1–5.
55. Rudnitskaya EA, Kolosova NG, Stefanova NA. Impact of changes in neurotrophic supplementation on development of Alzheimer’s disease-like pathology in OXYS rats. *Biochem.* 2017; 82(3):318–29.
56. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer’s disease. *Clin Nucl Med.* 2014; 39(10):e413-22-6.
57. Li X-Y, Men W-W, Zhu H, Lei J-F, Zuo F-X, Wang Z-J, et al. Age- and Brain Region-Specific Changes of Glucose Metabolic Disorder, Learning, and Memory Dysfunction in Early Alzheimer’s Disease Assessed in APP/PS1 Transgenic Mice Using 18F-FDG-PET. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(10):1707.
58. Noble JM, Scarneas N. Application of pet imaging to diagnosis of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Int Rev Neurobiol.* 2009; 84(9):133–49.
59. Mosconia L, Bertia V, Glodzika L, Pupi A, Santia S, Leon MJ. Pre-Clinical Detection of Alzheimer’s Disease Using FDG-PET, with or without Amyloid Imaging. *Alzheimers Dement.* 2010; 6(3):843–54.
60. Berti V, Pupi A, Mosconi L. PET / CT in diagnosis of dementia. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1228:81–92.
61. Barnes E. Supersized CONFIRM trial trackles coronary CTA and mortality [Internet] [citado em 26 Abril 2017]. Disponível em: <http://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=91439>.
62. Fang Y-HD, Chiu S-C, Lu C-S, Yen T-C, Weng Y-H. Fully automated quantification of the striatal uptake ratio of [^{99m}Tc]-TRODAT with SPECT imaging: Evaluation of the diagnostic performance in Parkinson’s disease and the temporal regression of striatal tracer uptake. *Biomed Res Int.* 2015; 2015.
63. Jankovic J. Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(1957):368–76.
64. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(7) 59–74.
65. Loane C, Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson’s disease. *Am J Transl Res.* 2011; 3(4):323–41.
66. Chevalme Y-M, Montravers F, Vuillez J-P, 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 (special issue):77–90.
67. Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2009; 1792(7):722–9.
 68. Ibrahim N, Kusmirek J, Struck AF, Floberg JM, Perlma SB, Gallagher C, Hall LT. The sensitivity and specificity of F-DOPA PET in a movement disorder clinic. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6(1):102-109.
 69. Huang W-S, Lin S-Z, Lin J-C, Wey S-P, Ting G, Liu R-S. Evaluation of Early-Stage Parkinson's Disease with 99mTc-TRODAT-1 Imaging. *J Nucl Med* 2001; 42:1303–1308.
 70. Wang L, Zhang Q, Li H, Zhang H. SPECT molecular imaging in Parkinson's disease. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012.
 71. Henry TR. Seizures and Epilepsy: Pathophysiology and Principles of Diagnosis. *Hosp Physician Epilepsy Board Rev Man.* 2012; 1(1):1–21.
 72. Dawda BY, Ezewuzie N. Clinical Features and Diagnosis. *Clinical Pharmacist.* 2010; 2(March):86–8.
 73. World Health Organization. Epilepsy [Internet]. World Health Organization; 2016 [updated 2017; citado em 27 Maio 2017] Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.
 74. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta neurol belg.* 2000; 100(May 2017):201–13.
 75. Sarikaya I. PET studies in epilepsy. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;5(5):416–30.
 76. Department of Neurology. Positron Emission Tomography (PET) Scan [Internet]. [citado em 19 Julho 2017] Disponível em: <http://neurology.ufl.edu/patient-care/for-professionals/epilepsy/epilepsy-surgery/positron-emission-tomography-pet-scan/>.
 77. O'Brien TJ, Brinkmann BH, Mullan BP, So EL, Hauser MF, O'Connor MK, et al. Comparative study of 99mTc-ECD and 99mTc-HMPAO for peri-ictal SPECT: qualitative and quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66(3):331–9.
 78. Kumar A, Chugani HT. The role of radionuclide imaging in epilepsy, Part 1: Sporadic temporal and extratemporal lobe epilepsy. *J Nucl Med.* 2013; 54:1775–81.
 79. Setoain X, Carreño M, Pavía J, Martí-Fuster B, Campos F, Lomeña F. PET and SPECT in epilepsy. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33(3):165–74.
 80. Kim S, Mountz JM. SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET. *Int J Mol Imaging.* 2011; 2011.
 81. Heiss W-D. Radionuclide Imaging in Ischemic Stroke. *J Nucl Med.* 2014; 55(11):1831–41.
 82. Kraft S. Cerebrovascular disease: Causes, symptoms, and treatment [Internet] Brighton: Medical News Today; 2017 [citado em 20 Julho 2017]. Disponível em: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/36942.php>.

83. Powers WJ, Zazulia AR . PET in Cerebrovascular Disease. PET Clin. 2010; 1;5(1).
84. Toennies KD. Digital Image Acquisition. In: Guide to Medical Image Analysis. London: Springer; 2012.p. 21-83.
85. Berger A. How does it work? Positron emission tomography. BMJ. 2003; 326(7404):1449.
86. ALehyani SHA. Application of single photon emission computed tomography (SPECT) parameters for bone scintigraphy. J King Saud Univ - Sci. 2009; 21(2):109–17.
87. Mayfield Clinic. Single Photon Emission Computed Tomography [Internet]. Disponível em: <https://www.radiologyinfo.org/>.
88. Fornell D. PET vs. SPECT — Will PET Dominate Over the Next Decade? [Internet]. Illinois: DAIC; 2013 [citado em 2 Setembro 2017]. Disponível em: <https://www.dicardiology.com/article/pet-vs-spect—will-pet-dominate-over-next-decade>.
89. Fornell D. SPECT vs. PET, Which is Best? [Internet]. Illinois: DAIC; 2008 [citado em 2 Setembro 2017]. Disponível em: <https://www.dicardiology.com/article/spect-vs-pet-which-best>.
90. Rahmim A, Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges. Nucl Med Commun. 2008;29(3):193–207.
91. Discovery 610 PET/CT. [Internet] [citado em 13 Setembro 2017] Disponível em: <https://bme.ucdavis.edu/cmgi/services/positron-emission-tomography-pet/>.