

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
TECNÓLOGO EM RADIOLOGIA

ACÁCIA MESQUITA DE FRANÇA OLIVEIRA
ISABELLA MARIA CAJUEIRO DE OLIVEIRA
IVANNA CHRISLAYNE RAMOS DE LIMA
JADSON CARVALHO PAIVA
THIAGO INÁCIO GONZAGA DO NASCIMENTO

**DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIA ATRAVÉS DE
TÉCNICAS PET: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

RECIFE, 2021

ACÁCIA MESQUITA DE FRANÇA OLIVEIRA
ISABELLA MARIA CAJUEIRO DE OLIVEIRA
IVANNA CHRISLAYNE RAMOS DE LIMA
JADSON CARVALHO PAIVA
THIAGO INÁCIO GONZAGA DO NASCIMENTO

DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIA ATRAVÉS DE TÉCNICAS PET: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como requisito parcial para obtenção do título de Tecnólogo em Radiologia.

Professor(a) Orientador(a): MsC.: Edyelle Lysandra Barros Oliveira

RECIFE, 2021

D536

Diagnóstico de demência através de técnicas PET – Uma revisão de literatura. Acácia Mesquita França Oliveira; Isabella Maria Cajueiro de Oliveira; Ivanna Chrislayne Ramos de Lima; Jadson Carvalho Paiva; Thiago Inácio Gonzaga do Nascimento. - Recife: O Autor, 2021.

25 p.

Orientadora: Me. Edyelle Lysandra Barros Oliveira.

Trabalho De Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Tecnólogo em Radiologia, 2021.

1.Demência. Doença de Alzheimer. 2.PET-CT.
3.Radioisótopos. I. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 616-073

Dedicamos esse trabalho a nossos pais.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por nos permitir chegarmos até aqui, aos nossos familiares por todo apoio e incentivo a nós futuros tecnólogos em Radiologia para que não desistíssemos nunca deste sonho, mesmo diante das dificuldades que passamos durante toda graduação e durante a pandemia que nos fez passar a maior dificuldade de nossas vidas, enfim conseguimos.

À nossa orientadora Edyelle Oliveira que, para todos nós do grupo, representa muito mais que uma orientadora ou até mesmo professora que vem nos acompanhando desde o terceiro período do curso e que tem uma grande parcela de contribuição para a nossa formação, podemos dizer que ganhamos uma amiga para a vida. A você “Tia Lely” o nosso muito obrigado.

Agradecer também ao nosso professor da disciplina de TCC Hugo Félix, que também nos ajudou bastante na construção deste trabalho de pesquisa. Também não poderíamos deixar de agradecer a nossa coordenadora Wanuska Portugal e a todo corpo docente do curso superior de tecnologia em Radiologia da Unibra por todo conhecimento a nós multiplicado que levaremos este aprendizado não apenas em nossa carreira profissional, mas por toda nossa vida.

“A vida não é fácil para nenhum de nós. Mas e daí? Nós devemos ter a perseverança e, sobretudo a confiança em nós. Devemos acreditar que seremos agraciados por algo e que esta coisa deve ser alcançada”

(Marie Curie)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	10
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
3.1. Métodos de Diagnóstico.....	12
3.1.1 Exame Físico	13
3.1.2 Exames de Análises Clínicas.....	13
3.1.3 Diagnósticos por Imagem	14
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS.....	28

DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIA ATRAVÉS DE TÉCNICAS PET: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Acácia Mesquita de França Oliveira
Isabella Maria Cajueiro de Oliveira
Ivanna Chrislayne Ramos de Lima
Jadson Carvalho Paiva
Thiago Inácio Gonzaga do Nascimento
Professora Orientadora: MsC.: Edyelle Lysandra Barros Oliveira¹

Resumo: Estima-se que mais de 35,6 milhões de pessoas já foram diagnosticadas com algum tipo de demência. O diagnóstico desse grupo de doenças vêm sendo realizado utilizando diferentes métodos, desde a avaliação clínica à técnicas como a Ressonância Magnética e a Tomografia por Emissão de Pósitrons. O objetivo deste trabalho foi apresentar através de uma revisão de literatura os diferentes métodos de diagnóstico ressaltando as novas tecnologias do PET em imagens de atividade cerebral. A técnica de PET-CT permite a diferenciação de alguns dos tipos de demência conforme a topografia das regiões corticais com o metabolismo glicolítico alterado. Informações como essas são relevantes tendo em vista que procedimentos como avaliação clínica são métodos subjetivos. Outra técnica que vêm sendo utilizada é o PET-RM, que apresenta vantagem considerável já que é possível identificar alterações anatômicas não realçadas em outros procedimentos. É importante ressaltar que a técnica de PET-CT e PET-RM vêm se mostrando cada vez mais eficientes e expandindo suas aplicações. Assim, com os avanços da neuroimagem, alterações da estrutura cerebral estão sendo identificadas bem antes do que nos exames anatomopatológicos. Com o advento da RM, a correlação entre achados de imagem e a análise das funções cerebrais tornou-se realidade, principalmente nos casos da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Demência. Doença de Alzheimer. PET-CT. Radioisótopos.

¹ Professora UNIBRA. Mestre em Tecnologias Energéticas e Nucleares. E-mail: edyelle.oliveira@grupounibra.com

1 INTRODUÇÃO

A memória é uma das faculdades mentais, cuja alteração mais motiva o idoso a recorrer ao seu médico de família. Embora este declínio possa decorrer dos processos fisiológicos próprios do envelhecimento, é importante reconhecê-lo como possível estágio de transição para demência ou indício de doença do foro depressivo. Em termos mundiais, sabe-se que o defeito cognitivo e a demência são situações de elevada prevalência. Em 2012, e com base no relatório da Organização Mundial da Saúde e da Associação *Alzheimer Disease International* (ADI), a prevalência de demência estimada ao nível mundial foi de 4,7% em pessoas com 60 ou mais anos, correspondendo a cerca de 35,6 milhões de pessoas. Atualmente, a previsão é de que cerca de 47,47 milhões sejam portadores de demência, podendo atingir, segundo estimativas recentes, 75,63 milhões em 2030 e 135,46 milhões em 2050 (CABRAL et al., 2016).

Os pacientes que apresentam um quadro clínico de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) têm maior risco de desenvolver algum tipo de demência, especialmente a do tipo Alzheimer (DA) (AZMBUJA, 2007). O diagnóstico precoce do CCL é necessário para identificar os casos de maior risco de evolução para DA e, conseqüentemente, iniciar precocemente os métodos terapêuticos cabíveis. Isso pode proporcionar melhores resultados globais, inclusive na qualidade de vida do indivíduo e seus familiares, além de reduzir os gastos públicos com os pacientes de demência.

A introdução e desenvolvimento de tecnologias de imagem como a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET – do inglês *Positron Emimssion Tomography*) acoplada à tomografia computadorizada (CT – do inglês *Computed Tomography*), ou somente PET-CT, permitiram avanços na diferenciação diagnóstica entre os diversos tipos de doenças demenciantes que ainda se encontram fortemente alicerçado em evidências clínicas, sintomas e sinais, complementados por exames imaginológicos e laboratoriais (SANTANA et al., 2013).

O objetivo deste trabalho é apresentar as vantagens da utilização da técnica de PET para diagnóstico de demências quando comparada à outras técnicas por imagem ou diagnóstico clínico através de uma revisão de literatura.

2 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Este trabalho consiste em uma sequência descritiva e revisão narrativa, expondo uma temática aberta sobre métodos de diagnóstico que são utilizadas para a demência e seus subtipos, sujeitando a ocorrência de seleção através do ano de publicação e a relevância do artigo com descritores relacionados ao objetivo principal deste trabalho.

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, foram feitas várias pesquisas por meio de fontes da internet e busca manual, utilizando as seguintes palavras chave: Demência, Doença de Alzheimer, PET-CT, Radioisótopos.

Foram utilizadas para o desenvolvimento do referencial teórico, a origem científica nas áreas de diagnóstico por imagem, medicina nuclear e fisiologia neurológica, levando em consideração o enfoque da demência. As informações foram retiradas de base de dados bibliográficos, como Lilacs, Pubmed, Scielo, Plataforma Ebsco e Ministério da Saúde, publicadas desde janeiro de 2002 até maio de 2021.

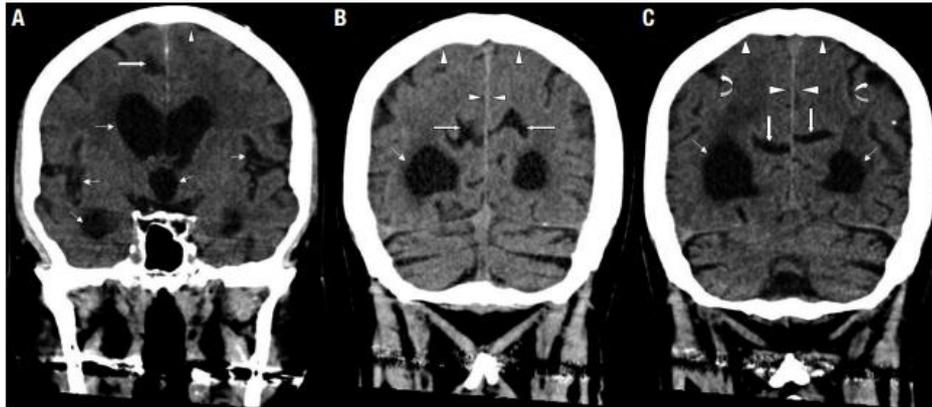
3 REFERENCIAL TEÓRICO

A demência pode ser definida como uma síndrome caracterizada pelo declínio da memória associado ao *déficit* de pelo menos uma outra função cognitiva (linguagem, gnosis, praxias ou funções executivas) com intensidade suficiente para interferir no desempenho social ou profissional do indivíduo. O diagnóstico da demência exige, portanto, a ocorrência de comprometimento da memória, embora essa função possa estar relativamente preservada nas fases iniciais de algumas formas de demência, como a Demência Frontotemporal (DFT) (BARBOSA; CAMARELLI, 2002). O diagnóstico diferencial para esta doença deve, primeiramente, identificar os quadros potencialmente reversíveis, de etiologias diversas, tais como alterações metabólicas, intoxicações, infecções, deficiências nutricionais etc. Nas demências degenerativas primárias e nas formas sequelares, o diagnóstico etiológico carrega implicações terapêuticas e prognósticas (GALLUCCI NETO et al., 2005).

O Alzheimer, tipo de demência mais comum, foi descoberta em 1907 pelo médico psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, é um transtorno neurocognitivo que representa 53% dos casos de demência; seus sintomas podem incluir perda de memória, incapacidade de reconhecer rostos familiares, julgamento comprometido, desorientação e confusão mental. A Demência Vascular é responsável por 42% dos casos de demência e é causada por doenças cerebrovasculares, seus achados clínicos são relacionados com o local e com a extensão do dano cerebral. Já a Demência por Corpos de Lewy é uma doença neurocognitiva que representa 15% dos casos de demência, cujos sintomas incluem alucinações visuais, *parkinsonismo* e flutuação cognitiva. A DFT, por sua vez, é um grupo de síndromes, que se dividem em variante comportamental - caracterizada por desinibição, compulsão, apatia, hipersexualidade e disfunções executivas - e Afasia Progressiva Primária, subdividida em variante não-fluente e variante semântica, que cursam com disfunções da linguagem. Há, ainda, a deficiência de vitamina B12, uma causa reversível de demência. Ela possui um quadro clínico variado, que inclui sintomas psiquiátricos, como depressão e irritabilidade, sintomas hematológicos relacionados a anemia, como dispneia e fadiga e sintomas neurológicos, que incluem demência e neuropatias. Uma outra causa reversível é a Hidrocefalia de Pressão Normal², condição apresentada na figura a seguir, que se apresenta com esquecimentos, alterações de humor, perda de função executiva e redução da atenção e do interesse nas atividades cotidianas. Os achados de neuroimagem variam dependendo da etiologia da demência (DAMASCENO et al., 2015).

² É uma doença caracterizada pela tríade de sintomas, que inclui demência, incontinência urinária e distúrbio de marcha. O problema é causado por um distúrbio da circulação líquórica (líquido céfalo-raquidiano que protege e irriga o sistema nervoso central); o cérebro para de funcionar adequadamente, porque o líquido não é reabsorvido corretamente ou então apresenta dificuldade de circulação (AMATO, 2020).

Fig.1. Corte Coronal de uma Tomografia Computadorizada de um paciente com 73 anos e diagnóstico de HPN idiopática.



Fonte: DAMASCENO et al., (2015)

A DA de início precoce está relacionada aos fatores genéticos e caracteriza-se por apresentar um declínio mais rápido das funções cognitivas. É transmitida de forma autossômica dominante pelos cromossomos 14, 21 e 19. Mutações em genes específicos destes cromossomos podem aumentar o risco de DA (CARRETA; SCHERER, 2012). Esta doença é caracterizada fisiologicamente por apresentar atrofia cortical, que é a presença de placas senis extracelulares com acúmulo da proteína β -amilóide, emaranhados neurofibrilares intraneuronais com presença de proteína tau, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal (APRAHAMIAN et al., 2009). As placas senis são aglomerados de proteína os quais tendem a se formar devido a falha da homeostase entre a produção e liberação de peptídeos no cérebro. A proteína precursora de amiloide (PPA) é clivada formando o β -amilóide ($A\beta$), componente de extrema importância que se apresenta nessas placas e que torna a principal característica do diagnóstico neuropatológico de DA (BENADIBA et al., 2012).

3.1. Métodos de Diagnóstico

O diagnóstico nos pacientes com suspeita de doença de Alzheimer é estabelecido por uma avaliação clínica, fundamentado por exames de triagem e confirmado por testes neuropsicológicos. Os testes realizados irão avaliar a memória episódica anterógrada, atenção, percepção visual e tempo de processamento das

informações, a memória de curto-prazo e assimetria de memória verbal e visual. Estes testes avaliam o tempo de reação (TR) que permite a medição do tempo de processamento de informações, representando a velocidade com que as informações são processadas pelo sistema nervoso central (CHARCHAT et al., 2001).

3.1.1 Exame Físico

Segundo Alves; Caetano (2010), Numa primeira fase do diagnóstico das principais demências, devem pesquisar-se alterações cognitivas, psico-comportamentais, funcionais e de personalidade que, ao estarem presentes, alertam para o diagnóstico, tais como alterações da memória, dificuldade na comunicação escrita e falada, dificuldade em encontrar palavras corretas, não reconhecimento de acontecimentos comuns e desorientação. Dentre os sintomas psico-comportamentais se destacam a depressão, ansiedade, insônia, apatia, alucinações, delírio agitação entre outros e finalizando este processo de diagnóstico, destacamos também as alterações funcionais e de personalidade que são as dificuldades de vida diária (no trabalho, na condução, no uso de dinheiro), descuido pessoal/doméstico; desorientação, discursos agressivos/explosivos e sexualidade exagerada. O exame físico geral é obrigatório e deve incluir exame neurológico sumário, com especial atenção e sinais neurológicos focais, alterações na marcha e sinais de parkinsonismo.

3.1.2 Exames de Análises Clínicas.

O diagnóstico etiológico se baseia em exames laboratoriais e de neuroimagem, além da constatação de perfil neuropsicológico característico. Esse aspecto é particularmente importante para o diagnóstico diferencial das demências degenerativas, grupo do qual fazem parte a Doença de Alzheimer (DA), demência com corpos de Lewy (DCL) e demência frontotemporal (DFT). Os exames laboratoriais obrigatórios na investigação etiológica de uma síndrome demencial são o hemograma, as provas de função tireoidiana, hepática e renal, as transaminases hepáticas, as reações sorológicas para sífilis e o nível sérico de vitamina B12, esses

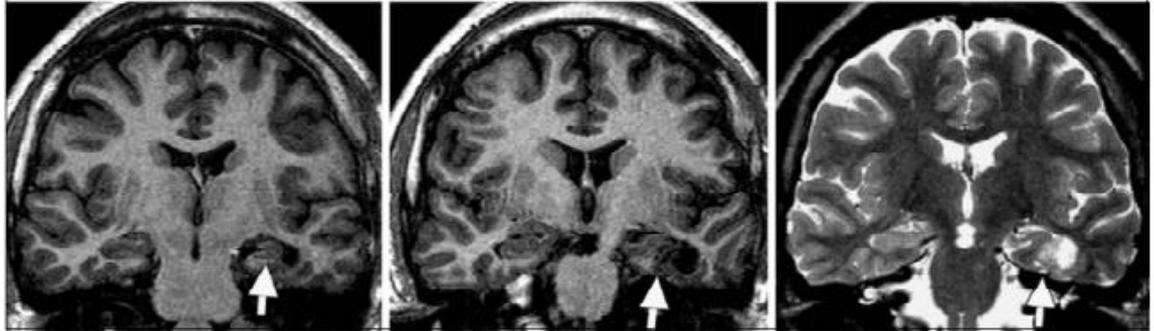
exames permitem a identificação de diversas causas potencialmente reversíveis de demência, além de possibilitarem detecção de eventuais doenças associadas (BARBOSA; CAMARELLI, 2002).

O Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) é a escala de avaliação cognitiva mais amplamente utilizada com essa finalidade. Apesar disso, o MMSE ainda não foi adequadamente validado para o diagnóstico específico de demência no Brasil. Este estudo foi desenhado com os seguintes objetivos: (1) investigar o melhor ponto de corte do MMSE para o diagnóstico de demência em uma amostra de idosos atendidos em um ambulatório de saúde mental; e (2) estudar o impacto da idade e escolaridade sobre o escore total final da escala. O MMSE é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em 7 categorias, cada uma delas desenhada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas: orientação para tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos), e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MMSE pode variar de um mínimo de zero até um total máximo de 30 pontos. A escala é simples de usar e pode ser facilmente administrada em 5-10 minutos, inclusive por profissionais não médicos (ALMEIDA, 1998).

3.1.3 Diagnósticos por Imagem

A ressonância magnética (RM) estrutural, no campo das demências, tem sido orientada nas últimas décadas para excluir patologias potencialmente tratáveis. Este papel de exclusão, que pode ser realizado na maioria dos casos através do uso de tomografia computadorizada (TC), está atualmente migrando para a demonstração de marcadores positivos da doença, por exemplo, atrofia hipocampal, como apresentada na imagem a seguir (Fig.2), no caso da doença Alzheimer (ROJAS et al., 2016).

Fig.2. Atrofia hipocampal em cortes coronal T1 e T2



Fonte: CHADDAD NETO et al., (2006)

A RM do crânio (cérebro) é preferencial utilizando, com diversas aquisições, nos três planos, que devem incluir as sequências em difusão, gradiente-eco (susceptibilidade magnética), FLAIR, entre outras, sem e com “contraste” (agente paramagnético gadolínio). O padrão das anormalidades na RM pode ser específico e indicar o diagnóstico, e mesmo quando inespecífico, pode ajudar no diagnóstico diferencial e no encaminhamento para outros exames. A RM (com sequência em difusão) é imprescindível na distinção de uma demência rapidamente progressiva (ENGELHARDT et al., 2012).

As duas doenças mais comuns para o desenvolvimento de demência são, em primeiro lugar, a doença de Alzheimer (DA) e a patologia vascular. Por isso, o confronto diagnóstico por meio de técnicas estruturais de ressonância magnética deve ter como objetivo avaliar, principalmente, 1) o padrão e extensão da atrofia cortical, e 2) o nível de dano vascular, que inclui o padrão, extensão e locais específicos (estratégico) (ROJAS et al., 2016).

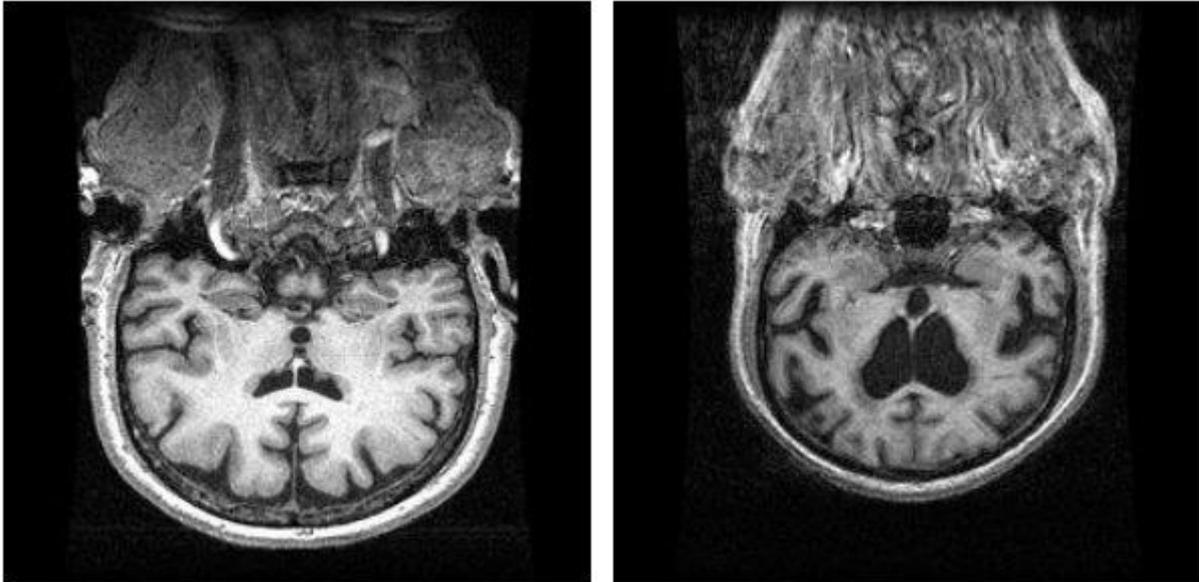
Segundo Bisinotto et al (2021), o uso de sequências avançadas de ressonância magnética, como a espectroscopia de prótons de hidrogênio, e de perfusão, permite contribuir no diagnóstico diferencial da redução volumétrica das estruturas temporais mesiais (especialmente hipocampo) desproporcional à atrofia do restante do parênquima quando se trata da doença de Alzheimer.

O protocolo de imagem de ressonância magnética estrutural padrão para o estudo de demências inclui as seguintes sequências: Eco Gradiente 3D ponderado

em T1, Recuperação de Inversão de Atenuação de Fluido (FLAIR), Turbo ponderado em T2 ou Eco de Spin Rápido (TSE / FSE), Eco de T2* - Gradiente (GE). No Gradient Eco 3D ponderado em T1, o uso de uma sequência ponderada em T1 gradiente-eco 3D com preparação por meio de um pulso de inversão adicional, permite a obtenção de imagens volumétricas com alta resolução espacial, que também apresentam alto contraste entre o cinza matéria e a matéria branca. Um dos mais usados atualmente é o MPRAGE (eco gradiente de aquisição rápida preparado por magnetização). Essas sequências permitem gerar reconstruções multiplanares (MPR) para gerar seções em diferentes projeções. Na sequência FLAIR, por incluir o uso de um pulso de inversão aplicado ao tempo de relaxamento T1 da água (localizado principalmente no líquido cefalorraquidiano) e, portanto, suprimindo sua representação, esta sequência permite a visualização de lesões hiperintensas próximas a espaços que contenham LCR, como os ventrículos cerebrais. Ele também detecta com boa sensibilidade lesões localizadas no córtex e regiões subcorticais. No entanto, tem baixa sensibilidade para lesões da fossa posterior, lesões talâmicas lacunares e na medula espinhal (ROJAS, et.al 2016).

De acordo com estudo realizado por Andrade et al em 2018 utilizando imagens de ressonância magnética provenientes da base de dados *Minimal Interval Resonance Imaging in Alzheimer's Disease* (MIRIAD), a qual é composta por 708 imagens, de 69 indivíduos, que estão divididos em dois grupos: Doença de Alzheimer (46 imagens) e Controle (23 imagens). Todas as imagens foram adquiridas pelo mesmo radiologista, utilizando o mesmo equipamento de Ressonância Magnética, modelo SIGNA 1.5T da GE, em T1 com sequência IF-SPGR (*Inversion Recovery Prepared Fast Spoiled Gradient Recalled*), campo de visão de 24cm, matriz 256 × 256, 124 partições coronais de 1,5 mm, Tempo de Repetição de 15 ms, Tempo de Eco de 5,4ms, ângulo *flipp* de 15° e Tempo de Inversão de 650 ms. Os indivíduos realizaram de 1 a 7 visitas, em um intervalo de 52 semanas, onde os que compareceram a todas as visitas realizaram exames adicionais 18 e 24 meses depois da primeira visita. Exemplos de imagens de ambos os grupos são apresentados na Fig. 3, onde pode-se observar claramente algumas alterações anatômicas causadas pela DA. Dentre essas alterações destaca-se a evidente diminuição da massa cerebral na imagem com a Doença (Fig. 3b), principalmente na região do hipocampo e dos sulcos.

Fig.3. Exemplos de imagens das fatias selecionadas geradas com o uso da ImageJ, sendo (a) Controle e (b) Doença de Alzheimer



(a)

(b)

Fonte: ANDRADE et al.,2018

Além dos exames de Ressonância Magnética para diagnóstico de demência, temos os procedimentos de Medicina Nuclear (MN) que são fundamentais no diagnóstico de alterações funcionais que ocorrem no corpo humano, pois, com baixas doses de radiação, é possível se obter imagens diagnosticáveis, ainda que não seja visível qualquer alteração anatômica (CAMARGO, 2005).

A expectativa do crescimento dos casos de demência na população idosa leva à busca de formas de prevenção e de detecção precoce dos sintomas e sinais. O diagnóstico nos estágios iniciais da demência é bastante relevante, pois é quando os tratamentos farmacológicos existentes podem ser mais efetivos. Os pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) requerem uma atenção particular, pois este é considerado um estágio que muitas vezes antecede a demência. Estes pacientes apresentam um declínio cognitivo mais pronunciado do que o esperado para a idade, mas não severo o suficiente para preencher os critérios para o

diagnóstico de demência. Diante destes casos, o uso do PET (PET – do inglês *Positron Emission Tomography*) pode ser muito eficaz (JECKEL, 2017).

De acordo com Buchpiguel (2001), estudos com tomografia por emissão de pósitrons têm sido investigados desde a década de 80, porém, apenas recentemente os dados têm sido reavaliados de forma crítica e sistemática. O padrão funcional que mostra maior associação com o diagnóstico de demência do tipo Alzheimer é o déficit de metabolismo ou de fluxo sanguíneo regional em topografia do córtex entorrinal (temporal) com extensão para região parietal bilateral (córtex de associação).

O PET é um tomógrafo por emissão de pósitrons que fornece informações metabólicas. Os exames de PET são normalmente realizados em associação com outros que proporcionam imagens anatômicas, como a ressonância magnética (RM) ou a tomografia computadorizada (TC), uma vez que a sobreposição de dados obtidos pelas duas técnicas permite uma melhor avaliação dos resultados. Quase todos os aparelhos PET disponíveis atualmente no mercado são sistemas híbridos e trazem acoplados na sua estrutura o tomógrafo computadorizado (TC) ou a ressonância magnética (RM) (JECKEL, 2017).

A integração do PET com a RM tem sido alvo de diversos estudos nos últimos anos. O PET é a modalidade de imagem mais sensível e específica na detecção de doenças metabólicas, entretanto apresenta limitada resolução espacial. Por outro lado, a RM apresenta importante resolução espacial, além de avaliar estruturas com intensidade de sinal de partes moles como o cérebro, possui ainda capacidades funcionais, onde basicamente existem três maneiras de integrar o PET com a RM: 1) os aparelhos de PET e RM são independentes e ficam localizados em salas distintas, a integração das imagens é feita por meio de programas especializados; 2) imagens sequenciais são realizadas em aparelhos distintos, permanecendo o paciente na mesma maca de exame e sendo transferido entre as máquinas; 3) por último, por meio de sistemas completamente integrados, em que se realiza simultaneamente a aquisição das imagens, por exemplo, em uma única posição de mesa, nem o paciente nem a maca movimentam-se (CAVALCANTI FILHO et al., 2010).

O PET-CT constitui-se em tecnologia de imagem híbrida com a sobreposição da tomografia computadorizada do crânio (morfoestrutural) e a tomografia por emissão de pósitrons (funcional, metabólica ou molecular) utilizando radiofármacos como o [18F] FDG (análogo da glicose – fluorodesoxiglicose - marcado com o radionuclídeo flúor-18), o qual quantifica o metabolismo neuronal da glicose, permitindo a diferenciação de alguns dos tipos de demência conforme a topografia das regiões corticais com metabolismo glicolítico alterado, auxiliando, conseqüentemente, no manejo diagnóstico e no tratamento. Em pacientes com DA, há redução do metabolismo nas regiões parietais, temporais mesiais, superiores e posteriores, além de diminuição importante no giro do cíngulo. Este padrão topográfico típico de alteração do metabolismo cortical auxilia na diferenciação de pacientes com DA daqueles com outros tipos demências e dos indivíduos cognitivamente normais (CARVALHO et al., 2015)

A atividade cerebral pode ser visualizada por PET através de imagens de fluxo sanguíneo (perfusão) cerebral regional, do mapeamento metabólico e do mapeamento da ligação a neurorreceptores por meio da utilização de moléculas radioativas, denominados de radiofármacos. O radiofármaco fludesoxiglicose [FDG (18F)] é um análogo da glicose e possui o elemento radioativo flúor 18 na sua molécula. Por ser análogo da glicose este se concentra nas células que utilizam a glicose como fonte de energia ou em células cuja dependência da glicose aumente por alterações fisiopatológicas. O principal substrato para o metabolismo cerebral é a glicose e a taxa metabólica cerebral é um importante indicador para a avaliação da função normal e das alterações patológicas deste órgão. Há uma pequena redução idade-dependente na taxa metabólica cerebral da glicose global e essa alteração no decorrer do processo de envelhecimento pode estar relacionada à redução significativa de sinapses, de dendritos e de fibras mielinizadas, que ocorrem com a relativa redução de neurônios corticais. Essas alterações podem justificar, em parte, os casos de aumento das dificuldades cognitivas, da atrofia cerebral e da redução difusa acentuada do metabolismo frontal. As alterações regionais e globais são importantes para avaliar a severidade das doenças, bem como para o diagnóstico diferencial das doenças do cérebro (JECKEL, 2017).

O SPECT de perfusão cerebral tem como objetivo avaliar a perfusão sanguínea no parênquima cerebral e cerebelar com o propósito de diagnosticar

patologias como demências, epilepsias e doenças cerebrovasculares. A depender do caso, essas patologias podem se manifestar com aumento ou redução da perfusão cerebral topograficamente localizado, regionalizado ou hemisférico. As principais indicações para realização deste exame são a avaliação de suspeita de demência, visando a detecção precoce e diagnóstico diferencial de doença de Alzheimer, demência por corpúsculos de Lewy, demência por doença de Parkinson, demência vascular, demência frontotemporal e outras. Na avaliação das demências através do SPECT de perfusão cerebral, deve-se conhecer os diferentes padrões de imagens perfusionais que sugerem doenças ou patologias cerebrais específicas. Estas serão separadas em diferentes grupos: demências posteriores, frontotemporal ou vascular. A mais comum é a doença de Alzheimer. A doença inicial começa por uma hipoperfusão no cíngulo posterior e precuneus, geralmente envolvendo o córtex parietal superior, podendo apresentar-se unilateralmente ou, mais comumente, bilateralmente. Pode haver envolvimento do lobo temporal. À medida que a doença progride, nota-se acometimento dos lobos parietais e temporais. Em pacientes com a doença avançada, a hipoperfusão progride para os lobos frontais. Tipicamente o córtex visual primário no lobo occipital, áreas motora e somatossensitiva primárias, núcleos da base, tálamos e cerebelo estão com a perfusão preservada. A segunda demência mais comum é a doença por corpúsculos de Lewy, a qual também apresenta hipoperfusão nas regiões parietais, temporais posteriores e cíngulo posterior como na doença de Alzheimer. Entretanto, na demência por corpos de Lewy observa-se hipoperfusão no córtex occipital, afetando a área visual primária. Este é um padrão que contribui para a diferenciação entre ambas as síndromes. Quando não houver envolvimento do lobo occipital e há suspeita clínica de demência de corpos de Lewy, deve-se realizar a cintilografia dos transportadores de dopamina como o TRODAT-1- ^{99m}Tc , o qual demonstrará captação reduzida na demência de corpos de Lewy e não na doença de Alzheimer. Conforme as demências posteriores progridem clínica e patologicamente, áreas de hipoperfusão poderão ser observadas também nas regiões anteriores do cérebro, envolvendo os lobos frontais, com preservação da área central (córtex sensitivo-motor) (RIGOLON et al., 2018).

A cintilografia de perfusão cerebral (CPC) é uma técnica imagiológica em medicina nuclear (MN) que permite a obtenção de imagens tomográficas (SPECT,

do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*) da distribuição tridimensional de um radiofármaco (*^{99m}Tc-Ethyl Cysteinate Dimer* e *^{99m}Tc-Hexamethylpropyleneamineoxime*), refletindo a perfusão cerebral regional. É indicada para a avaliação de patologia cerebrovascular, localização pré-cirúrgica de foco epileptogênico, avaliação de suspeita de demência, de lesão traumática cerebral, de suspeita de inflamação e de morte cerebral. Este exame de diagnóstico comporta diversas etapas, sendo a reconstrução e o processamento das imagens um aspecto fundamental para a obtenção de um correto diagnóstico. Nesta fase, a escolha da escala de cores é um aspecto muito importante para a avaliação qualitativa. (SANTOS et al., 2017).

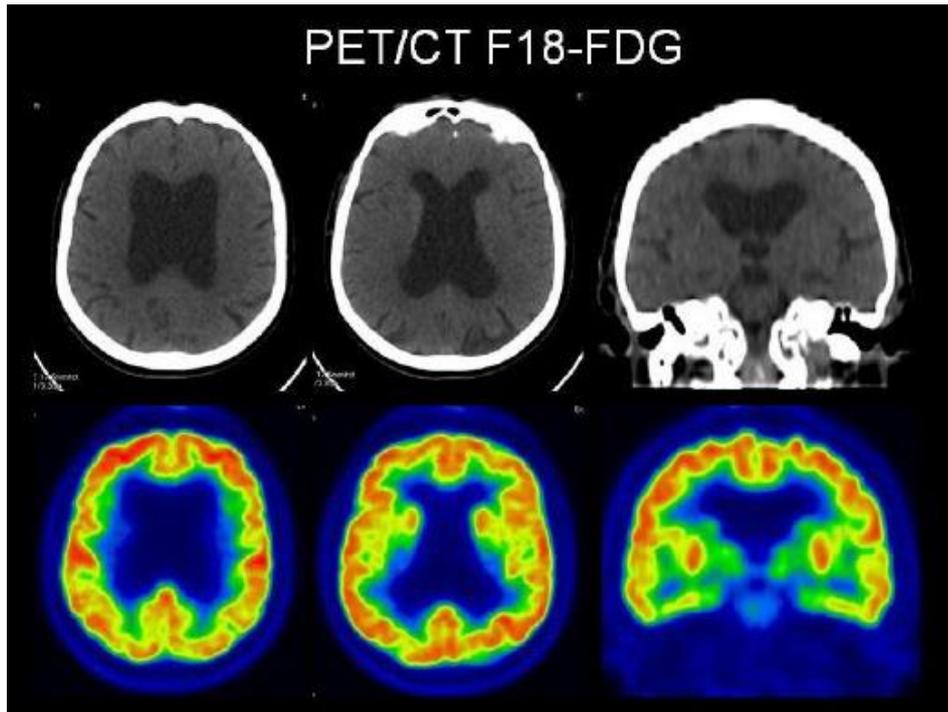
A PET e a SPECT são duas técnicas da MN, que possibilitam a aquisição de imagens de processos fisiopatológicos do cérebro, identificando transtornos psiquiátricos e neurológicos. Em estudos realizados, conclui-se que a PET e a SPECT podem fazer uma análise no cérebro, mapeando os processos neuroquímicos, avaliando a densidade e a afinidade de receptores pós-sinápticos e pré-sinápticos. Para aquisição de imagens, tanto a PET quanto a SPECT utilizam um radionuclídeo, que em alguns casos é associado à um fármaco sem ação farmacológica, o radiofármaco, mas que possua afinidade com a região a ser avaliada. Este material será administrado no paciente de maneira intravenosa e ficará concentrado em uma determinada região cerebral, diferenciando os pontos de maior acúmulo de material radioativo na imagem (BENADIBA et al., 2012).

O PET cerebral com F18-FDG traduz o consumo de glicose no córtex cerebral e nos núcleos da base, que em pessoas normais é alto, simétrico e relativamente homogêneo. Esta distribuição é bastante invariável em indivíduos jovens, adultos e idosos saudáveis (Fig.4). A técnica PET tem sido utilizada para o diagnóstico precoce e diferencial de deterioração cognitiva e demências, com padrões de alterações metabólicas característicos de cada tipo de patologia. (ROJAS et al., 2016).

PET com F18-FDG pode diferenciar grupos de risco precocemente de acordo com a alteração metabólica existente, individualizando aqueles pacientes com maior risco de desenvolver demência. Estima-se que 10-15% dos pacientes com comprometimento cognitivo leve desenvolverão DA a cada ano. Um PET normal torna improvável uma progressão de curto ou médio prazo. Os achados de PET,

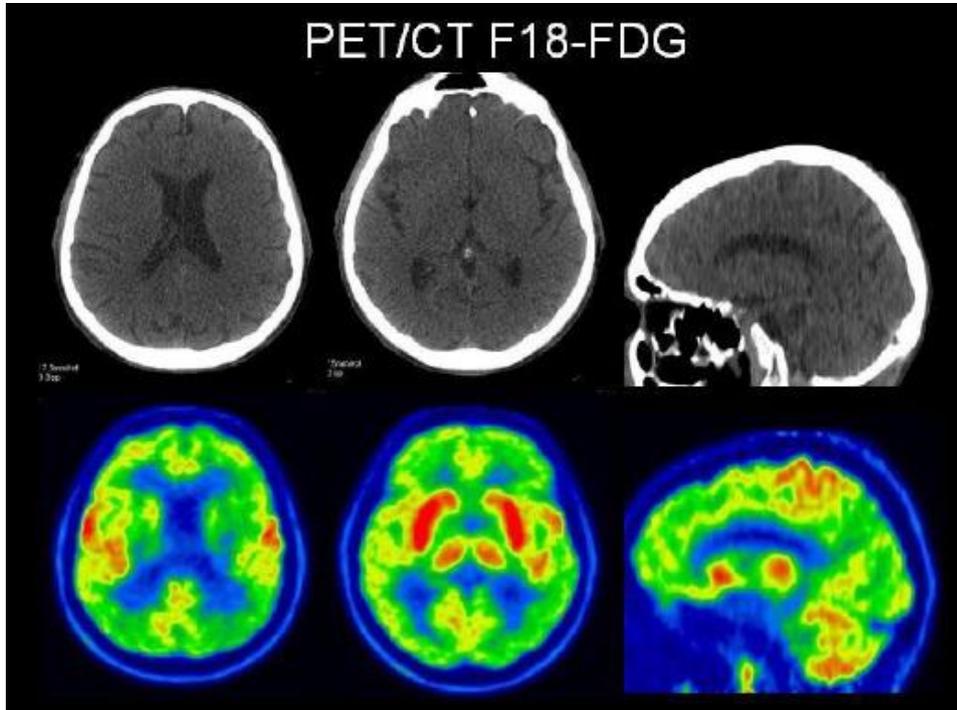
como hipopulação bilateral do córtex parietotemporal e cíngulo posterior, são considerados prodrômicos de DA. A doença de Alzheimer geralmente apresenta um padrão de hipometabolismo parietotemporal e cíngulo posterior bilateral e no córtex frontal em casos avançados, como mostrado na Fig.5 (ROJAS et al., 2016).

Fig.4. PET/CT Normal - Distribuição homogênea de F18-FDG é observada no manto cortical e núcleos da base.



Fonte: ROJAS et al., 2016

Fig.5. PET/CT Em um paciente com Doença de Alzheimer - Hipometabolismo perietotemporal marcado, cíngulo posterior e frontal bilateral, com relativo respeito pela área pré e pós-central

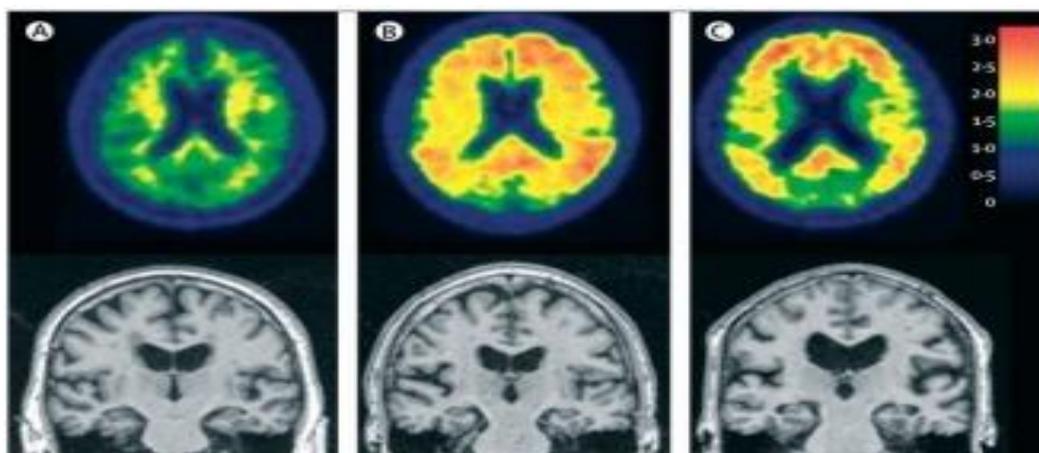


Fonte: ROJAS et al., 2016

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com Carvalho et al., (2015) a técnica PET-CT permite a diferenciação de alguns dos tipos de demência conforme a topografia das regiões corticais com metabolismo glicolítico alterado, auxiliando, conseqüentemente, no manejo diagnóstico e no tratamento. Em pacientes com DA, há redução do metabolismo nas regiões parietais, temporais mesiais, superiores e posteriores, além da diminuição importante no giro do cíngulo. O uso de novos exames de neuroimagem funcional como o *amloyd PET-CT* utilizando radiofármacos como [11C]-PIB (*Pittsburgh Compound B*) e o [18F] Florbetaben que permitem avaliar a carga de amilóide cortical e com o desenvolvimento do PET-CT, consegue-se avaliar a carga amiloide *in vivo*, fazendo com que o PET-CT com marcadores de carga amiloide permitam um significativo avanço no diagnóstico precoce e, possivelmente, no tratamento da DA, através da detecção pré-sináptica e de estudos da progressão da doença. (Fig.6)

Fig.6. PET-CT para estudo de progressão de DA



A) Indivíduo cognitivamente normal, sem evidência de placa β -amilóide no amyloidPET com [11C]-PIB e sem evidência de atrofia na RM. B) Indivíduo cognitivamente normal, sem evidência de atrofia na RM, mas com significativo depósito de β -amilóide no amyloidPET. C) Indivíduo com demência e diagnóstico de DA, um estudo de amyloidPET positivo e atrofia neurodegenerativa na RM.

Fonte: CARVALHO et al., 2015

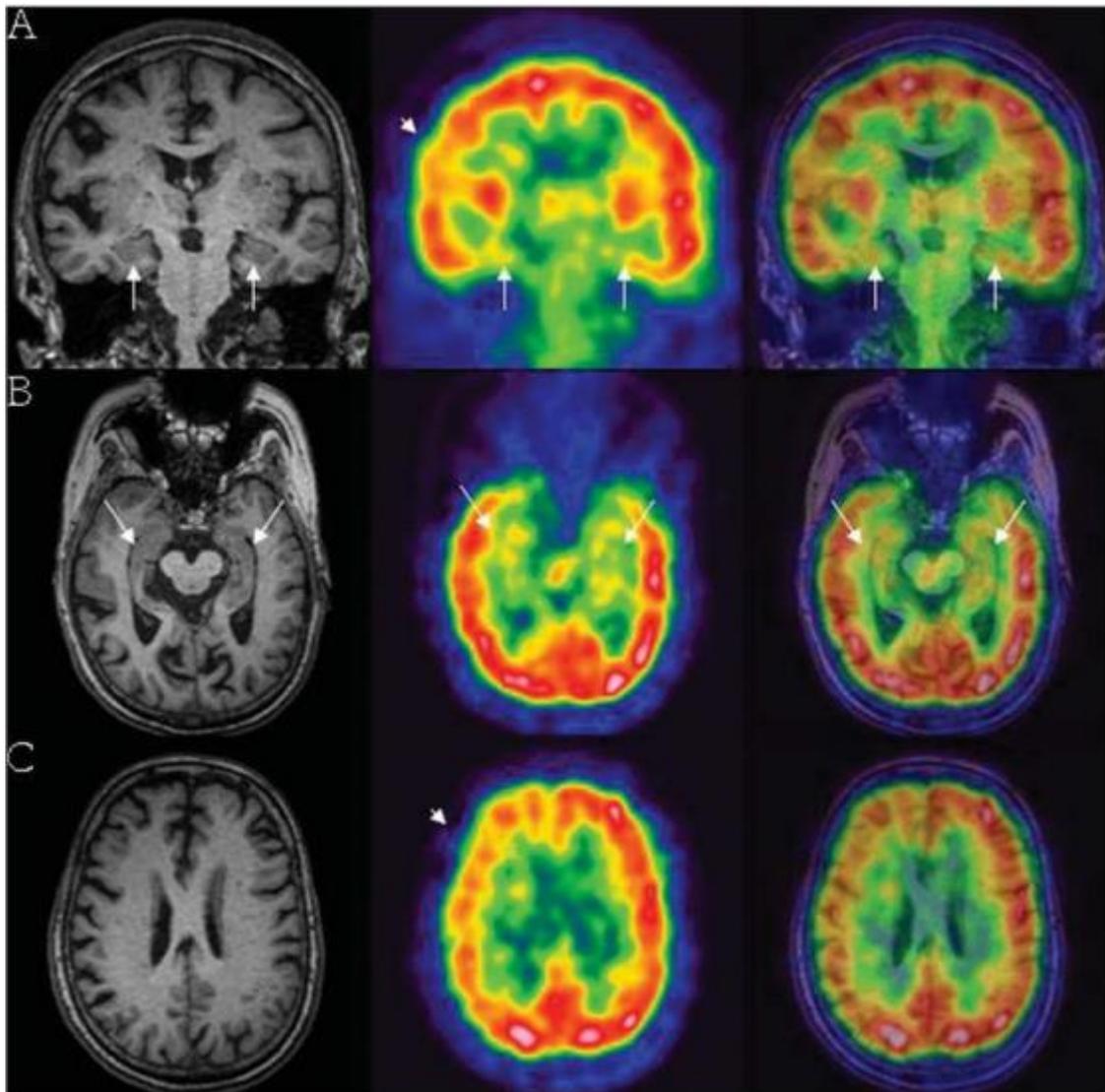
Conforme Buchpiguel (2001), um estudo analisando 22 pacientes com demência possibilitando uma posterior análise histopatológica do cérebro mostrou

que, o critério clínico da DA provável apresentou sensibilidade de 63%, enquanto a presença de hipometabolismo da região parieto-temporal bilateral pela PET mostrou sensibilidade de 93%. Correlacionando os resultados da PET com histologia, percebe-se que nos casos mais difíceis de se diagnosticar precisamente o quadro demencial, o uso de métodos de imagem funcional permitiria diagnosticar cerca de 20% a mais casos do que diagnosticaria utilizando exclusivamente o exame clínico.

Os avanços tecnológicos permitiram o uso do PET e SPECT para sondar uma série de outras proteínas intra e extracelulares que podem apresentar função ou expressão prejudicada em doenças cerebrais. Uma das aplicações mais promissoras de tais novos métodos PET e SPECT dizem respeito à investigação de aspectos fisiopatológicos de doenças neurodegenerativas. Investigações de PET com [11C] PIB também são clinicamente úteis para auxiliar na distinção entre DA e outras demências, já no SPECT dois ligantes marcados com tecnécio (^{99m}Tc) e rênio (Re) foram sintetizados para a imagem β -amilóide. No entanto, esses compostos apresentaram baixa afinidade para agregados β -amilóide, fazendo com que o SPECT tenha menor sensibilidade e resolução espacial em comparação ao PET, e isso também pode promover diferenças na precisão entre as duas técnicas (BENADIBA et al., 2012).

Segundo estudo publicado por Cavalcanti Filho et al., 2010, considera-se importante a fusão do PET com RM para identificação de alterações metabólicas em pequenas estruturas de difícil localização anatômica pelo PET, como por exemplo, o hipocampo (Fig.7), que está intimamente relacionado com um déficit cognitivo futuro e doença de Alzheimer.

Fig.7. Imagem de fusão PET com RM



Paciente G.M.R., 62 anos de idade, com perda progressiva de memória há um ano. Minimal score de 22 ($N > 24$). Linhas **A**, **B** e **C** representam imagens de RM, PET e a fusão PET-RM. Ambos os hipocampos apresentam discreta redução do metabolismo (Setas em **A** e **B**). Observar, ainda moderado hipometabolismo em córtex frontotemporo-parietal à direita (pontas de setas em **A** e **C**).

Fonte: CAVALCANTI FILHO et al., 2010

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No decorrer do desenvolvimento da pesquisa ficou evidente que mesmo as técnicas inicialmente utilizadas para o diagnóstico de doenças demenciais, foram bem empregadas diante da tecnologia disponível para cada caso.

É importante ressaltar que a técnica de PET-CT e PET-RM vêm se mostrando cada vez mais eficientes e expandindo suas aplicações. Assim, com os avanços da neuroimagem, alterações da estrutura cerebral estão sendo identificadas bem antes do que nos exames anatomopatológicos.

Com o advento da RM, a correlação entre achados de imagem e a análise das funções cerebrais tornou-se realidade, principalmente nos casos da Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, M.K.S; SANTANA, M.A; SANTOS, W.P. **Avaliação do desempenho de classificadores inteligentes na detecção da doença de Alzheimer em imagens de ressonância magnética utilizando extratores de forma e textura.** II Simpósio de inovação em engenharia biomédica. (2018). Disponível em <https://tinyurl.com/58tw2bwn> Acesso em 16/09/2021.

ALMEIDA, O.P. **Mini exame dos estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil.** Arq. Neuro-Psiquiatr. 56 (3B). (1998). Disponível em <https://www.scielo.br/j/anp/a/Xmt3w7TVPV7M78XRb5pnrG/?lang=pt&format=html>. Acesso em 15/09/2021.

ALVES, P.R; CAETANO, I.A;. **O papel do médico de família no diagnóstico e seguimento dos doentes com declínio cognitivo de demência.** Rev Port Clin Geral 2010;26:69-74. (2010). Disponível em <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10715/10451>. Acesso em 09/09/2021

APRAHAMIAN, I; MARTINELLI, J.E; YASSUDA, M.S. **Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico.** Rev Bras Clin Med ;7:27-35 (2009). Disponível em <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n1/a27-35.pdf>. Acesso em 09/11/202.

AZMBUJA, L.S. **Avaliação neuropsicológica do idoso.** RBCEH, Passo Fundo, v. 4, n. 2, p. 40-45, (jul./dez. 2007). Disponível em DOI: <https://doi.org/10.5335/rbceh.2012.140>. Acesso em 09/11/2021.

BENADIBA, M; LUURTSEMA, G; WICHERT-ANA, L; BUCHPIGEL, C.A; FILHO, G.B. **New molecular targets for PET and SPECT imaging in neurodegenerative diseases.** Rev Bras Psiquiatr. ;34(Suppl2):S125-S148. (2012). Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbp/a/3rh9c3yPXxyV4B3kNyHYZxc/?format=pdf&lang=en>. Acesso em 14/08/2021.

BISINOTTO, H.S; JARRY, V.M; REIS, F. **Aspectos clínicos e radiológicos das anormalidades temporais bilaterais: ensaio iconográfico.** Radiol Bras. 54(2):115–122 (2021). Disponível em <https://www.scielo.br/j/rb/a/gxqzVqJ9nVNKPF3cVmcvynr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 28/09/2021.

BUCHPIGUEL, C.A. **PET e SPECT cerebrais na avaliação dos estados demenciais.** Braz. J. Psychiatry 23 (suppl 1) (2001). Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbp/a/JcfxQvqxrVbGPPNcnKwwCvg/?lang=pt#>. Acesso em 28/09/2021.

CABRAL, J.C.C; VELEDA, G.W; MAZZOLENI, M; COLARES, E.P; NEIVA-SILVA, L; NEVES, V.T. Stress and Cognitive Reserve as independent factors of neuropsychological performance in healthy elderly. **Cien Saude Colet Nov;21(11):3499-3508. doi: 10.1590/1413-812320152111.17452015.** (2016) Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27828583/>.

CAMARELLI, P.; BARBOSA, M.T. **Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes da demência?** Braz. J. Psychiatry 24 (suppl 1). (2002). Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbp/a/wK6prKZXqrZwcyTB9TScPpH/?lang=pt>. Acesso em 14/08/2021.

CAMARGO, E.E; **Experiência inicial com PET/CT.** Radiol Bras 38 (1) (2005). Disponível em <https://www.scielo.br/j/rb/a/WgQV89szntNqsMLz7nSdpyL/?lang=pt>. Acesso em 11/11/2021.

CARRETA, B.M; SCHERER, S. **Perspectivas atuais na prevenção da Doença de Alzheimer.** Estud. interdiscipl. envelhec., Porto Alegre, v. 17, n. 1, p. 37-57, (2012). Disponível em <https://www.seer.ufrgs.br/RevEnvelhecer/article/view/14368>. Acesso em 09/11/2021.

CARVALHO, B.B; DOERING, T.P; RONCHETTI, M.R; MARTINS, M.R; PALMINI, A.L. **Neuroimagem no entendimento da evolução da doença de alzheimer: Da fase pré-sintomática à doença avançada.** Acta méd. (Porto Alegre) ; 36: [7]. (2015). Disponível em <https://tinyurl.com/jf4mcp6>. Acesso em 23/09/2021

CAVALCANTI FILHO, J.L.G.; FONSECA, L.M.B; DOMINGUES, R.C; DOMINGUES, R.C; NETO, L.S.M; GASPARETTO, E.L. **PET-RM neurológico com FDG-18F: ensaio iconográfico.** Radiol Bras. 2010;43(3):195–201 (2010). Disponível em <https://www.scielo.br/j/rb/a/n9gHkhrzPWNqQsTh6CRFHnC/?format=pdf&lang=pt> acesso em 23/09/2021

CHADDAD NETO, F.; OLIVEIRA, E; PASCHOAL, E; CENDES, F; FILHO, M.S. **Características morfológicas do logo da ínsula em pacientes portadores de epilepsia do lobo temporal medial.** Arq Neuropsiquiatr 2006;64(3-A):639-644. Disponível em

<https://www.scielo.br/j/anp/a/Kxd3qpbpQfZqS5mVH9Nt7Nz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 11/11/2021.

CHARCHAT, H; NITRINI, R; CAMARELLI, P; SAMESHIMA, K. **Investigação de Marcadores Clínicos dos Estágios Iniciais da Doença de Alzheimer com Testes Neuropsicológicos Computadorizados**. Psicologia: Reflexão e Crítica, 14(2), pp. 305-316 (2001). Disponível em <https://www.scielo.br/j/prc/a/McBmXvMJgXNWxMBQRmsnm8N/?format=pdf&lang=pt>

DAMASCENO, R.J; FAVORETTO, N.C; GODOY, M.R.B; FIGUEIREDO, A.M; CALDANA, M.L. **Envelhecimento ativo na óptica do ser biopsicossocial**. In: **Saúde do idoso: cuidados multiprofissionais na senilidade e na senescência**[S.l: s.n.], (2015). Disponível em <https://repositorio.usp.br/item/002760193>.

ENGELHARDT, E; BRANDÃO, L.A; GASPARETTO, E.L; MOREIRA, D.M. **Demências rapidamente progressivas. Importância da neuroimagem nas etapas diagnósticas**. Rev Bras Neurol, 48 (4): 31-44 (2012). Disponível em <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012/v48n4/a3350.pdf>. Acesso em 28/09/2021

GALLUCCI NETO, J.G; TAMELINI, M.G; FORLENZA, O.V. **Diagnóstico referencial das demências**. Rev. Psiq. Clín. 32 (3); 119-130. (2005). Disponível em <https://www.scielo.br/j/rpc/a/vDWWPRwxcyLdXzvSqy5NSSx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 14/08/2021.

JECKEL, C.M.M. **O uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) no diagnóstico de doenças neurodegenerativas do idoso**. Pajar 5(1):1-3. (2017). Disponível em <https://revistaseletronicas.pucrs.br/index.php/pajar/article/view/28022/15808>. Acesso em 21/09/2021

RIGOLON, M.Y; WHICHER-ANNA, L; AMORIM, B.J. **Guia de melhores práticas para o spect de perfusão cerebral**. sbmn.org.br. (2018). Disponível em <https://sbmn.org.br/wp-content/uploads/2016/03/Guia-de-Melhores-Pr%C3%A1ticas-para-o-SPECT-de-Perfus%C3%A3o-Cerebral.pdf>. Acesso em 16/09/2021.

ROJAS, G.I; GUEVARA, D.L; JAIMOVICH, R; BRUNETTI, E; FAURE L. E; GÁLVEZ, M. **Neuroimágenes em demências**. Rev. Med. Clin. Condes 27 (3) 338-356. (2016). Disponível em

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300359>. Acesso em 15/9/2021

SANTOS, W; CAROLINO, E; FIGUEIREDO, S; VIEIRA, L. **Influência da escala de cores na avaliação qualitativa em cintigrafia de perfusão cerebral**. SAÚDE & TECNOLOGIA P. 36-43 . ISSN: 1646-9704. (Nov 2017). Disponível em <https://web.estesl.ipl.pt/ojs/index.php/ST/article/view/2081/1641>. Acesso em 23/09/2021.

SANTANA, P.C; MOURÃO, A.P; OLIVEIRA, P.M.C; MAMEDE, M; CARVALHO, F.M.V; SILVA, T.A. **Dosimetria em pacientes masculinos submetidos ao exame de PET/CT cerebral para diagnóstico de comprometimento cognitivo leve**. Scientia Plena 9, 081018 (2013) Disponível em <https://xdocs.com.br/doc/dosimetria-em-pacientes-tcpdf-xn4576w1reoj>. Acesso em 11/11/2021.