

A Modalidade PET/RM para Aplicações na Visualização e Identificação da Doença de Alzheimer

Sandra Elisa Moretti, Geisa S. Medeiros

Universidade de Caxias do Sul/Curso Superior de Tecnologia em Radiologia, Caxias do Sul, Brasil

Resumo:

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) é uma modalidade de exame utilizada para a visualização e detecção de alterações metabólicas, mas com limitada resolução espacial. Enquanto que a Ressonância Magnética (RM), além de possibilitar a obtenção de imagens com intensidade de sinal para partes moles, possui uma resolução espacial adequada para visualização e diferenciação destes tecidos. Devido a isto, a fusão da PET com a RM têm sido alvo de estudos nos últimos anos. Com base nesta tendência, foi realizada a busca por materiais e artigos nas bases de dados disponíveis digitalmente e online, cujo objetivo foi o estudo das contribuições da modalidade PET/RM na aplicação na medicina diagnóstica e aprimoramento da prática clínica, como auxílio à visualização e identificação da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: PET/RM, PET, RM e Doença de Alzheimer.

1. Introdução

A imagiologia híbrida é uma técnica recente no nível de diagnóstico médico, tendo tido suas primeiras aplicações clínicas em meados dos anos 90, após anos de experimentação por Hasegawa et al (1996), através da união da técnica funcional SPECT com a técnica anatômica da Tomografia Computadorizada (CT) em um mesmo equipamento, passível de aquisição de dados simultâneos, resultando no equipamento SPECT/CT (VIEIRA, 2016).

O desenvolvimento da união entre a técnica funcional da tomografia por emissão de pósitrons (PET) com a ressonância magnética (RM), em um mesmo equipamento, denominado PET/RM, iniciou-se contemporaneamente ao desenvolvimento do equipamento SPECT/CT, por Hammer et al (1990) na tentativa de aliar as vantagens da imagiologia funcional com a maior resolução e à ausência de exposição à radiação ionizante da técnica RM. No entanto, foi somente em 2010 que surgiu uma opção viável economicamente de equipamento em contexto clínico, devido a incompatibilidade dos componentes fotomultiplicares e ajustes dos sistemas elétricos/eletrônicos (VIEIRA, 2016).

O PET e a RM são modalidades de imagem que podem ser utilizadas para o estudo de distúrbios do sistema nervoso central, com aplicações em neuro-oncologia, epilepsia, síndromes de demência, doença cerebrovascular, doença

neurológica e distúrbios psiquiátricos. As duas modalidades oferecem informações complementares, com a RM contribuindo para aquisições de imagens estruturais do cérebro com alta resolução espacial e alta resolução de contraste tecidual e, o PET contribuindo para informações fisiológicas sobre o metabolismo cerebral (QUEIROZ et al, 2018).

Desta forma, este artigo tem por objetivo estudar a utilização da modalidade PET/RM para aplicações na visualização e identificação da Doença de Alzheimer. Para tal, foi realizada uma revisão integrativa (SOUZA et al, 2010), cuja aplicabilidade visou identificar, sintetizar e incorporar os resultados de pesquisas e materiais bibliográficos, pelo estudo de conteúdos das seguintes bases de dados: Scielo, PubMed e Google Acadêmico. E, para estruturação desta revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão de pesquisa: *Qual a importância da PET/RM para visualização e identificação da Doença de Alzheimer?*

Para responder a esta questão, foram considerados como critérios de inclusão, materiais científicos relacionados ao PET, RM, PET/RM e neurologia. Não foram considerados relevantes para este estudo, os materiais referentes à descrição/análise das metástases ósseas e outras partes/regiões do corpo, comparação com exames de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) e Raios X.

2. Anatomofisiologia do Cérebro e Neurodegeneração

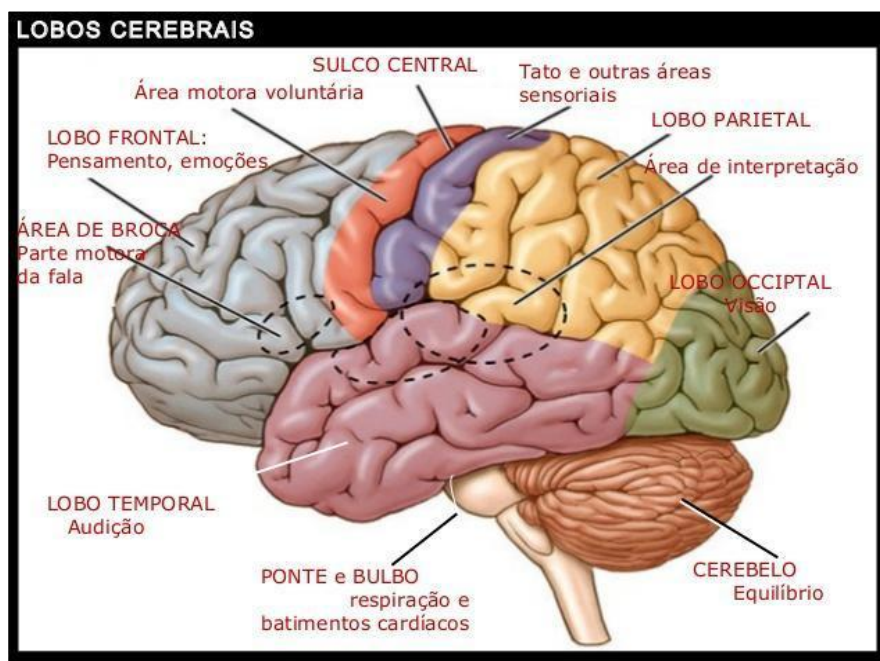
O sistema nervoso compreende dois subdivisões, definidos pela anatomia e pela função. O sistema nervoso central (SNC) está no centro da estrutura e do funcionamento do corpo humano. É composto pelo encéfalo e pela medula espinal, que se estende no interior da coluna vertebral. A partir do SNC, 43 pares de nervos se ramificam entre órgãos e tecidos, formando o sistema nervoso periférico (SNP). (PARKER, 2014).

As funções do cérebro são numerosas e complexas. De modo geral, o córtex cerebral (superfície dos hemisférios cerebrais) é dividido em três áreas. As áreas sensitivas recebem e interpretam impulsos sensitivos, as áreas motoras controlam movimento muscular e as áreas de associação, estão relacionadas às funções integrativas como a memória, as emoções, o raciocínio, a vontade, o julgamento, os

traços de personalidade e a inteligência (TORTORA, 2000).

O órgão mais importante do SNC é o cérebro, sendo este dividido em dois hemisférios: esquerdo e direito. O hemisfério direito é responsável pela sensibilidade artística e a imaginação, enquanto que o hemisfério esquerdo é importante para a linguagem, habilidades numéricas e científicas e, raciocínio. Cada hemisfério é subdividido em 04 lobos, dividido pelos sulcos e fissuras. Os lobos (Figura 1) são denominados frontal, parietal, temporal e occipital (TORTORA, 2000).

Figura 01 - Ilustração da anatomia cerebral.



Disponível em: <<http://bobath-ff.blogspot.com/2016/06/neuroanatomia-e-o-conceito-bobath.html>>. Acesso em: 03 nov. 2019.

As doenças neurodegenerativas caracterizam-se por uma perda progressiva e crônica de tecido neuronal nas regiões cognitivas, motoras e sensoriais do sistema cerebral (VIEIRA, 2016).

Por isso, a Doença de Alzheimer (DA) é considerada um transtorno neurodegenerativo, progressivo e fatal, pois atua no hipocampo, que resulta na progressão da perda de memória, das atividades de vida diária, com apresentação de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais (BRASIL, 2019).

A DA acomete geralmente pessoas acima de 65 anos e caracteriza-se principalmente pela perda de memória, onde o início da manifestação para

identificação clínica é quando os pacientes possuem problemas em lembrar os eventos recentes (TORTORA, 2010).

Posteriormente, a progressão da doença ocasiona confusão mental e esquecimentos diversos, frequentemente repetindo questões ou perdendo-se de trajetos já familiares (TORTORA, 2010).

À medida que ocorre a deterioração das faculdades mentais, ocorre a perda da capacidade de ler, escrever, falar, comer ou caminhar. Sendo que, a doença culmina na demência, que é a perda da razão e da capacidade para cuidar de si mesmo (TORTORA, 2010).

Quanto aos estágios do Alzheimer, o Ministério da Saúde (2019) classifica em 04 estágios, conforme descrições no Quadro 01.

Quadro 01 - Descrição das características dos estágios do Alzheimer.

Estágio	Forma de Apresentação	Sintomas
Estágio 01	Forma Inicial	Alterações na memória, na personalidade e nas habilidades visuais e espaciais.
Estágio 02	Forma Moderada	Dificuldade para falar, realizar tarefas simples e coordenar movimentos. Agitação e insônia.
Estágio 03	Forma Grave	Resistência à execução de tarefas diárias. Incontinência urinária e fecal. Dificuldade para comer. Deficiência motora e progressiva.
Estágio 04	Forma Terminal	Restrição ao leito, mutismo. Dor a deglutição. Infecções intercorrentes.

Fonte: BRASIL, 2019, adaptado.

A Doença de Alzheimer não possui uma forma de prevenção específica. No entanto, acredita-se que manter a atividades cerebrais estimulantes, vida social ativa regada a bons hábitos e estilos, pode retardar ou até mesmo inibir a manifestação

da doença (BRASIL, 2019).

3. Aquisição e Formação de Imagens em Equipamentos PET/RM

A PET é uma técnica que possibilita a detecção de alterações metabólicas, pela utilização de radiofármaco, cuja estrutura molecular está composta de uma molécula análoga a glicose ligada a um elemento radioativo, que é administrado via intravenosa ou inalatória no paciente (VIEIRA, 2016).

As regiões que metabolizam a glicose em excesso, como tumores ou regiões do cérebro em intensa atividade, serão visualizados nas imagens cintilográficas adquiridas com maior concentração deste material, mas com limitada resolução espacial, por isso a importante contribuição da RM quando acoplada as aquisições de imagem PET, originando o sistema PET/RM (VIEIRA, 2016).

A combinação de PET e RM em uma única unidade que possibilita aquisições simultâneas, embora intuitivamente simples, é tecnicamente muito mais complexa do que parece (QUEIROZ et al, 2018).

Os tradicionais detectores PET e respectivos componentes elétricos associados, como os tubos fotomultiplicadores (PM) responsáveis pela conversão do sinal da interação dos fótons em sinal elétrico, não desempenham adequadamente as suas funções em presença de elevados campos magnéticos (VIEIRA, 2016).

Por isso, uma das soluções quanto estas adaptações e modificações dos sistemas, foi o desenvolvimento de uma nova tecnologia de detectores PET compatíveis com campos magnéticos, ou seja, detectores com fotomultiplicadores de silício (SiPM), que possibilitam maior sensibilidade de detecção com maior flexibilidade dos protocolos PET/RM (QUEIROZ et al, 2018).

Na atualidade existem quatro opções de equipamentos PET/RM disponíveis no mercado (Figura 02) e três maneiras de integrar o PET com a RM (CAVALCANTI FILHO et al, 2010):

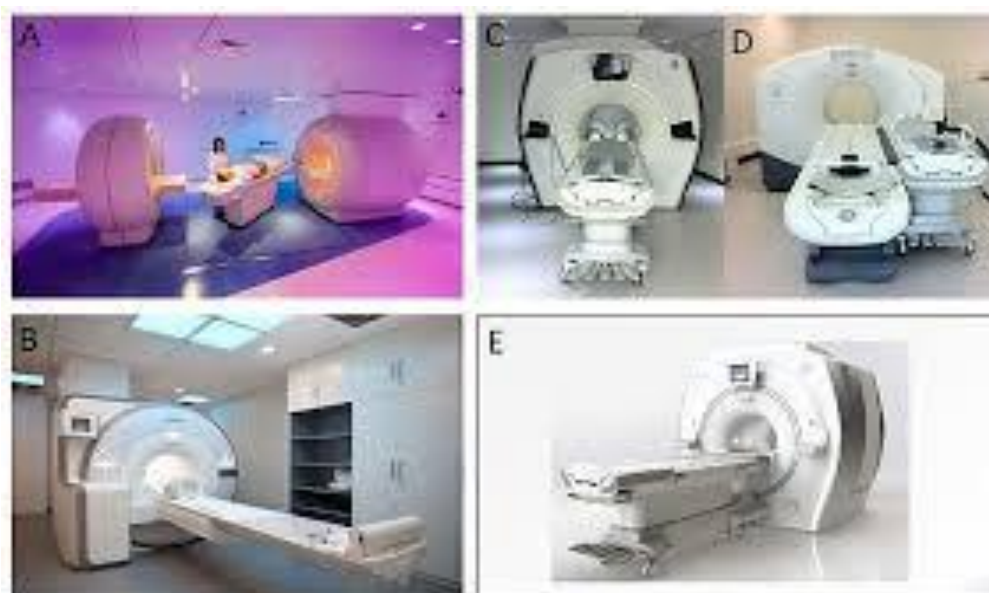
1) os equipamentos PET e RM são independentes e ficam localizados em salas distintas. A integração das imagens é realizada por programas especializados, possibilitando flexibilidade de rotina no radiodiagnóstico, já que os sistemas podem ser utilizados separadamente;

2) imagens sequenciais são realizadas em equipamentos distintos. Neste

caso, o paciente permanece na mesma mesa de exames, sendo que esta é transferida entre as máquinas. Esta modalidade é denominada *hardware-fused*;

3) pelos sistemas completamente integrados, em que se realiza a aquisição simultânea das imagens, com o paciente em uma única mesa de exames e equipamentos acoplados.

Figura 02 - Ilustração dos equipamentos PET/MRI disponíveis no mercado. (A) Philips Ingenuity TF, (B) Siemens Biograph mMR, (C) PET/CT GE Trimodality MR, (D) GE Trimodality ligado por um sistema rotativo de mesa, (E) GE Signa PET/MR. Os sistemas (A) e (C e D) permitem estudos sequenciais e os sistemas (B) e (E) permitem estudos simultâneos.



Fonte: Vieira, 2016, p.13.

Para o funcionamento do equipamento, as aquisições de imagens PET/RM iniciam-se com o localizador de ressonância magnética, para definir a área de cobertura da imagem, servindo como base para a programação de aquisição de PET e RM (QUEIROZ et al, 2018).

Após, as imagens PET são adquiridas em blocos sequenciais de posições do leito, de crânio a caudal (QUEIROZ et al, 2018) e as sequências de RM são programadas para cada leito, de acordo com a sequência estipulada. Caso sejam necessárias sequências de RM mais longas em um segmento específico do corpo, o tempo de aquisição do PET deve ser proporcional ao da RM (QUEIROZ et al, 2018).

Em exames realizados nos equipamentos PET/RM utiliza-se o radiofármaco

18F-fluordesoxiglicose (18F-FDG), como radiotraçador para detecção de alterações anatômicas e funcionais do organismo, apresentando alta afinidade com áreas de aumento metabólico da glicose (BERDICHEVSKI, 2017).

Considerando essas características, o 18F-FDG, também é o principal radiofármaco utilizado para a identificação e visualização dos aspectos radiológicos das doenças neurodegenerativas. Pois, representa um biomarcador universal neuronal e de integridade sináptica, devido à sua correlação proporcional com as variações de necessidade glicolítica do tecido cerebral, ou seja, a maior necessidade metabólica tende a acumular compostos açucarados. No caso da Doença de Alzheimer, a reduzida acumulação do traçador, com menor captação deste radiofármaco durante a aquisição das imagens, a nível das áreas temporoparietais bilaterais, indicam potencial doença existente (VIEIRA, 2016).

A captação celular do 18F-FDG ocorre por sistemas carregadores tecidos-específicos, que são parcialmente insulinodependentes, podendo ser influenciados pela alimentação, condições nutricionais e existência de diabetes mellitus (SILVA; BOLOGNESI, 2017). O 18F-FDG é transportado via membrana celular de modo similar à glicose, mas realiza somente a primeira etapa da glicólise (conjunto de reações metabólicas cujos resultados são a degradação da glicose ou de outros carboidratos e, a produção de energia), formando assim o fluordeoxiglicose 18F-6-fosfato que permanece na célula alterada, não sendo metabolizado (SILVA; BOLOGNESI, 2017). Cabe salientar que, em indivíduos sadios, o 18F-FDG é distribuído amplamente no organismo (FLUOR: FLUORETO DE SÓDIO, 2015).

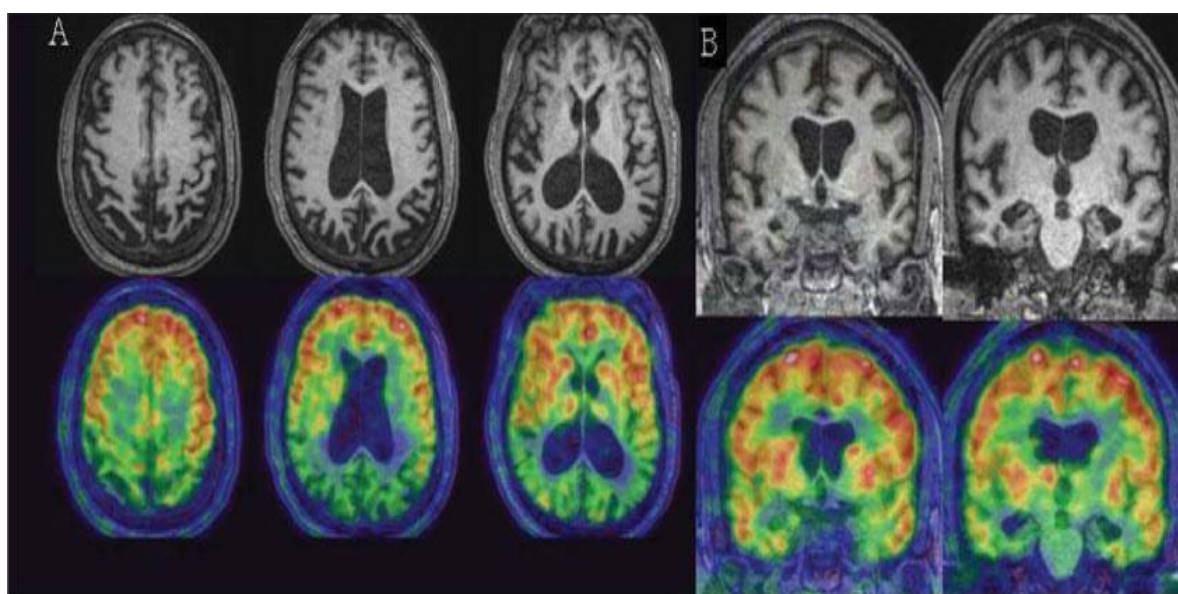
Para aquisições de imagem cerebrais, nos equipamentos de PET/RM, o paciente deve ser mantido em sala silenciosa e com luminosidade reduzida, para administração do FDG-18F e na fase de captação subsequente. Deve ser efetuada, anteriormente a administração do radiofármaco, uma verificação do valor de glicemia do paciente, pois uma hiperglicemia pode reduzir a sensibilidade ao exame, ou seja, para evitar a hiperfixação do traçador (FGD18, CYCLOBRAS).

As aquisições realizadas nos equipamentos PET/RM auxiliam o diagnóstico de déficit cognitivo/demência, pois possibilita a identificação de alterações metabólicas em pequenas estruturas de difícil localização anatômica somente pelo PET, como, por exemplo, o hipocampo (Figura 03), que está intimamente relacionado com um déficit cognitivo futuro e a Doença de Alzheimer (CAVALCANTI

FILHO et al, 2010).

Como um exemplo desta aplicação, a Figura 03 ilustra aquisições de imagens de um paciente com 45 anos de idade, com histórico de déficit cognitivo, piora lenta e progressiva notadamente há três anos, anteriores ao exame. Nesta figura estão as imagens das aquisições em cortes axiais (Figura 03a) e coronais (Figura 03b) de RM e fusão PET/RM (Figura 03 - imagem colorida) que possibilita a visualização do aumento significativo dos sulcos parietais, estando este associado a importante hipometabolismo destes lobos com maior pronunciamento do que os temporais, sendo padrões sugestivos de doença de Alzheimer. Ainda é possível observar a relativa preservação do metabolismo nos lobos frontais (CAVALCANTI FILHO et al, 2010).

Figura 03 – Ilustração de caso com verificação de imagem adquirida com 18F-FDG PET/RM.



Fonte: Cavalcanti Filho J.L.G et al, 2010, p.01

Diante do exposto, é possível verificar que as principais características da doença de Alzheimer são capturadas pela neuroimagem, que pode ser utilizada para classificar os pacientes como positivos ou negativos para a neurodegeneração (THOMAS; BENZINGER, 2016).

Como a RM é muito sensível na identificação de lesões estruturais, mas pouco específica para doença de Alzheimer, é comum pacientes terem diagnóstico tendencioso para outras doenças. Por isso, a fusão das imagens estruturais da RM e

metabólicas do PET aparecem como uma ferramenta relevante na correta classificação dessas demências (CAVALCANTI FILHO et al, 2010).

4. Considerações finais

A PET/RM constitui um dos desenvolvimentos recentes mais interessantes no campo de imagens híbridas. A combinação de modalidades de imagens anatômicas e funcionais e, o uso de diferentes radiofármacos fornecem informações distintas de grande valor (VITOR, Taise et. al., 2016). Ao longo dos últimos anos, a imagiologia tem proporcionado excelentes oportunidades para cumprir com as necessidades inerentes à gestão das doenças do SNC, sobretudo no que diz respeito às doenças neurodegenerativas (VIEIRA, 2016).

Por isso, os equipamentos PET/CT demonstraram excelentes aplicações na prática clínica, com resultados superiores às opções dedicadas somente de PET ou CT. No entanto, as necessidades quanto aos ajustes da resolução espacial, para diferenciação dos tecidos moles (principalmente da região cerebral), motivaram as aplicações da modalidade híbrida entre o PET e a RM (VIEIRA, 2016).

Desta forma, o PET/RM apresenta-se como uma solução recente no mercado do radiodiagnóstico, com potenciais para as análises em neurociências e a nível de estudos pré-clínicos. Porém, ainda há diversos desafios associados às aplicações e rotinas clínicas, necessitando de uma completa avaliação técnica e consequente validação em âmbito clínico das suas promissoras características imagiológicas (VIEIRA, 2016).

Referências:

BERDICHEVSKI, E.H. **Impacto Do Contraste No Cálculo do Standardized Uptake Value (Suv) em Função do Tamanho da Lesão e Distância de Áreas de Maior Concentração de Contraste**. Local: Porto Alegre, 2017. Disponível em: <<http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/7363>>. Acesso em: 12 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Alzheimer: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. 2019. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/alzheimer>>. Acesso em: 30 set. 2019.

CAVALCANTI FILHO, José Leite Gondim et al. **PET-RM neurológico com FDG-18F: ensaio iconográfico**. 2010. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842010000300012> . Acesso em: 18 set. 2019.

FLUOR: Fluoreto de Sódio (18F). São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). Resp: Elaine Bortoleti de Araujo - CRF-SP 12527. Bula de remédio. 2015. Disponível em:

<https://intranet.ipen.br/portal_por/conteudo/geral/BULA%20FLUR-IPEN%20Profissional%20da%20saude.pdf> . Acesso em: 12 out. 2019.

(FDG-18F) FLUORDEOXYGLICOSE – 18F. São Paulo: Cyclobras Indústria Comércio e Serviços Laboratoriais Ltda. Resp: Juliana Barbin Ciampi – CRF/SP – 27922 . Bula de remédio. Disponível em:

< www.cyclobras.com.br/uploads/produtos/00f501eae07c151.pdf >. Acesso em: 12 out. 2019.

HAMMER, B. **NMR-PET scanner apparatus Magn. Reson. Imag.** 1990. Disponível em: https://web.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Domingos_Vieira-Monografia.pdf >. Acesso em: 10 nov. 2019.

HASEGAWA BH et. al. **Attenuation correction of SPECT using x-ray CT on an emission-transmission CT system: Myocardial perfusion assessment.** IEEE Trans Nucl Sci. 1996;43:2263–2274. Disponível em:

https://web.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Domingos_Vieira-Monografia.pdf >. Acesso em: 10 nov. 2019.

PARKER, Steve. Corpo Integrado. In: PARKER, Steve. **O Livro do Corpo Humano**. Local: Ciranda Cultural, **2014**. Acesso em: 28 set. 2019.

QUEIROZ, Marcelo A. et al. **Tomografia por emissão de pósitrons / ressonância magnética (PET / MRI):** atualização e experiência inicial no HC-FMUSP. São Paulo, jan. 2018. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302018000100071>. Acesso em: 19 set. 2019.

SILVA, Alessandra Ferreira Da. BOLOGNESI, Leandro. **18f-Fdg Pet/Ct: Dose Administration And Patient Preparation**, São Paulo, abr. 2017.

Disponível em: <<http://www.fatecbt.edu.br/seer/index.php/tl/article/view/412/294>> Acesso em: 25 out. 2019.

SOUZA, Marcela T., SILVA , Michelly D. , CARVALHO, Rachel. **Revisão integrativa: o que é e como fazer.** Einstein, revisão 8(1 Pt 1):102-6. São Paulo.2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2019.

THOMAS, Michelle M. Miller, BENZINGER, Tammie LS. **Aplicações neurológicas do PET / MR**, Estados Unidos da América-EUA, jan. 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485669>> Acesso em: 12 set. 2019.

TORTORA, Gerard J; **O Sistema Nervoso Central e Somático**. In: TORTORA,

Gerard J. Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia. Local: Artmed, 2000. 4 Ed. Cap. 10. Acesso em: 29 ago. 2019.

VIEIRA, Domingos. **Monografia: PET-MRI EM NEUROIMAGEM.** Universidade do Porto, Lisboa, 2016. Disponível em :
<https://web.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Domingos_Vieira-Monografia.pdf 2016> Acesso em: 05 set. 2019.

VITOR, Taise et. al. **PET/RM: um novo método de imagem híbrida. Principais indicações clínicas e experiência preliminar no Brasil.** Jornal Hospital Israelita Albert Einstein, 2016, disponível em: < https://journal.einstein.br/wp-content/uploads/articles_xml/1679-4508-eins-15-01-0115/1679-4508-eins-15-01-0115-pt.x26000.pdf >. Acesso em: 12 set. 2019.