

ESCOLA
SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA
SAÚDE DE
COIMBRA

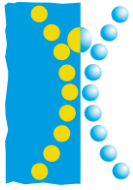
Instituto Politécnico de Coimbra
Escola Superior de Tecnologia da Saúde Coimbra

Importância da [^{11}C]-Racloprida no Diagnóstico de Síndromes Parkinsónicas com Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

Joana Maria Teixeira Espinheira Rio

Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde

2014



ESCOLA
SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA
SAÚDE DE
COIMBRA

Instituto Politécnico de Coimbra
Escola Superior de Tecnologia da Saúde Coimbra

Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde

Relatório de Estágio

Importância da [¹¹C]-Racloprida no Diagnóstico de Síndromes Parkinsónicas com Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

Joana Maria Teixeira Espinheira Rio

Orientador:

Professor Doutor Antero Abrunhosa

Coimbra, Março de 2014

Aviso: Este relatório foi escrito ao abrigo do antigo acordo ortográfico.

Agradecimentos

Durante este período de estágio foram muitas as pessoas importantes para mim, pela confiança e apoio que me dedicaram. Neste sentido gostaria de agradecer especialmente:

Ao meu orientador, Prof. Doutor Antero Abrunhosa, e ao co-orientador Prof. Doutor Francisco Alves, por confiarem em mim e no meu trabalho desde o início e pelas suas doughtas indicações. Estou grata pela liberdade de acção que me permitiram, decisiva na contribuição deste trabalho para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Ao Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco, director do Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde, pela autorização cedida para a realização deste estudo.

Ao Dr. Rodolfo Silva e a todos os profissionais do ICNAS pelo apreço demonstrado durante este período.

À minha família e amigos pelo incentivo, tempo e sorriso que me dedicaram.

A todos aqueles que de uma forma ou outra me ajudaram durante este período.

Por último, os maiores, mais profundos e sentidos agradecimentos ao meu pai, que mesmo ausente, me proporcionou o maior incentivo para a realização deste percurso, e ainda à minha mãe e irmãos e aos meus amigos Sónia Pires, Nuno Ferreira, Vítor Alves, Daniel Teixeira e Sara Ribeiro pelo amor, alegria, atenção e inestimável apoio.

Resumo

O presente relatório de estágio enquadra-se no plano curricular do segundo ano do Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (MCNAS) leccionado na Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Coimbra.

O estágio, decorrido no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), em Coimbra, teve duração de dezasseis meses e como objectivo o estudo da utilização do radiofármaco [^{11}C]-Racloprida no diagnóstico de síndromes parkinsónicas com Tomografia por Emissão de Positrões (PET).

Neste relatório apresento uma introdução geral em que descrevo o enquadramento do estágio, defino o local de estágio e apresento os casos clínicos realizados, a informação teórica básica sobre o tema do relatório, assim como a descrição das actividades desenvolvidas ao longo dos dezasseis meses de duração do mesmo.

No final, encontra-se uma reflexão crítica onde se inclui aprendizagens, dificuldades e sugestões, que faz a avaliação geral do estágio. Em jeito de consideração final, encontra-se a conclusão em que realço as ideias gerais do estágio e reforço a minha opinião sobre o decorrer do mesmo.

Abstract

The following internship report is part of the *curriculum* of the Master's Degree in Nuclear Sciences Applied to Health taught at the College of Health Technology of Coimbra.

The internship took place at the Institute for Nuclear Sciences Applied to Health (ICNAS) in Coimbra lasted for sixteen months and its main goal was the application of a radiopharmaceutical, [¹¹C]-Raclopride for the diagnosis of parkinsonian syndromes in Positron Emission Tomography (PET).

This report consists of a general introduction where a description of the internship's framework is made, a definition of the internship's location, an outline of the covered clinical cases, a review of the basic theoretical information on the subject of the report, as well as a description of the activities performed along the sixteen months of the internship's duration.

In the end, a critical reflexion will be made that will include apprenticeships, difficulties and suggestions that will serve as a general evaluation of the internship. As a final thought, a conclusion where the highlights of the internship's main ideas will be made, as well as a personal opinion of the internship itself.

Índice de Figuras

Figura 1 Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS).....	2
Figura 2 Gânglios da base.....	5
Figura 3 Representação da terminação sináptica de um neurónio dopaminérgico, incluindo o corpo celula e receptores dopaminérgicos.....	7
Figura 4 Sumário dos princípios físicos subjacentes à metodologia do PET	18
Figura 5 Os eventos de coincidência medidos pelo PET podem ser, coincidências verdadeiras, coincidências aleatórias ou coincidências dispersas	19
Figura 6 A ilustração mostra a aquisição de dados com septos e sem septos.	22
Figura 7 Racloprida.....	26
Figura 8 PET/CT <i>Gemini GXL 16</i> da <i>Philips</i>	34
Figura 9 Posicionamento da fonte radioactiva selada de ^{22}Na para realização do controlo de qualidade do PET.	40
Figura 10 Janela final do controlo de qualidade do PET.....	40
Figura 11 Posicionamento da mesa para o <i>CT Tube Conditioning</i> e <i>CT Air Calibration</i>	41
Figura 12 Janela do registo dos dados do doente.	42
Figura 13 Janela da escolha dos protocolos dinâmicos e cerebrais.	43
Figura 14 Janela da escolha do protocolo <i>RACDynBrainLM30fr</i>	43
Figura 15 Posicionamento do doente na cama do PET/CT	44
Figura 16 Posicionamento da cabeça do doente	44
Figura 17 Posicionamento do doente no PET/CT no início do exame	45
Figura 18 Ajuste dos campos da CT e PET nos dois topogramas	46

Índice de Tabelas

Tabela I Distribuição dos doentes pelos respectivos síndromes parkinsónicas suspeitos. 3

Tabela II Propriedades físicas dos isótopos emissores de positrões normalmente utilizados em PET..... 25

Acrónimos

AADC – Descarboxilase dos L-aminoácidos Aromáticos

ALDH – Aldeído Desidrogenase

AMS – Atrofia de Múltiplos Sistemas

AMS-C – Atrofia de Múltiplos Sistemas com predomínio de Ataxia Cerebelar

AMS-P – Atrofia de Múltiplos Sistemas com predomínio de Parkinsonismo

BGO – Germanato de Bismuto

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CL – Corpos de Lewy

COMT – Catecol-O-metiltransferase

CQ – Controlo de Qualidade

CT – Tomografia Computorizada (*Computed Tomography*)

DAT – Transportador de Dopamina

DCB – Degeneração Córtico-basal

DCL – Demência com Corpos de *Lewy*

DFT – Demência Frontotemporal

DP – Doença de *Parkinson*

DRD – Distonia Responsiva à Levodopa

FOV – Campo de Visão (*Field of View*)

FWHM – Largura à Meia Altura (*Full Width at Half Maximum*)

GPe – Globo pálido Lateral ou Externo

GPi – Globo Pálido Medial ou Interno

GSO – Ortosilicato de Gadolínio dopado com Césio

APDs – Fotodíodos de Avalanche

HPDs – Fotodíodos Híbridos

ICNAS – Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde

LOR – Linha de Resposta (*Line of Response*)

LSO – Ortosilicato de Lutécio dopado com Césio

LYSO – Ortosilicato de Lutécio e Ítrio dopado com Césio

L-DOPA – L3,4-dihidroxifenilalanina

MAO – Monoamina Oxidase

MCNAS – Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde

MRI – Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*)

PET – Tomografia por Emissão de Positrões (*Positron Emission Tomography*)

PET/CT – Tomografia por Emissão de Positrões/ Tomografia Computorizada (*Positron Emission Tomography/ Computed Tomography*)

Pgp – Glicoproteína-p

PHA – Analisador de Altura de Pulso (*Pulse Height Analyzer*)

PMT – Tubo Fotomultiplicador

PSP – Paralisia Supranuclear Progressiva

RA – forma Rígido-Acinética

ROI – Região de Interesse (*Region of Interest*)

SNC – *Pars Compacta*

SNC – Sistema Nervoso Central

SNr – *Pars Reticulata*

SPECT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (*Single Photon Emission Computed Tomography*)

TH – Tirosina Hidroxilase

TP – forma Tremor Predominante

TYR – Tirosina

UC – Universidade de Coimbra

YAP – Aluminato de Ítrio

Índice

<i>Agradecimentos</i>	<i>i</i>
<i>Resumo</i>	<i>ii</i>
<i>Abstract</i>	<i>iii</i>
<i>Índice de Figuras</i>	<i>iv</i>
<i>Índice de Tabelas</i>	<i>v</i>
<i>Acrónimos</i>	<i>vi</i>
Parte I: Introdução Geral.....	1
1. Âmbito do Relatório de Estágio.....	1
2. Objectivos	1
3. Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde.....	1
4. Apresentação dos Casos Clínicos	3
Parte II: Fundamentos Teóricos.....	4
1. Sistema Nervoso e Núcleos da Base.....	4
2. Sistema Dopaminérgico.....	6
3. Síndromes Parkinsónicas	8
3.1. Degeneração Córtico-Basal (Corticobasal Degeneration - DCB).....	9
3.2. Atrofia de Múltiplos Sistemas (Multiple-system Atrophy - AMS).....	9
3.3. Doença de Parkinson (Parkinson's Disease - DP)	11
3.4. Paralisia Supranuclear Progressiva (Progressive Supranuclear Palsy - PSP).....	13
3.5. Demência com Corpos de Lewy (Lewy Body Dementia - DCL)	14

4.	Tomografia por Emissão de Positrões (PET).....	15
5.	A [¹¹ C]-Racloprida.....	23
6.	Tomografia por Emissão de Positrões com [¹¹ C]-Racloprida.....	27
Parte III: Protocolo Utilizado no ICNAS.....		34
1.	Marcação do Exame.....	36
2.	Preparação do Doente Anteriormente ao Exame.....	36
3.	Realização do Registo do Doente no ICNAS.....	37
4.	Síntese da [¹¹ C]-Racloprida.....	37
5.	Realização da História Clínica do Doente.....	37
6.	Preparação do Doente após a Chegada ao ICNAS.....	38
7.	Controlo de Qualidade do PET/CT.....	38
8.	Introdução do Protocolo de Aquisição do Exame PET/CT com [¹¹ C]-Racloprida.....	42
9.	Posicionamento do Doente no PET/CT.....	43
10.	Aquisição da PET/CT e Injecção do Radiofármaco.....	45
11.	Finalização do Exame e Reconstrução das Imagens Adquiridas.....	47
12.	Processamento e Análise das Imagens.....	47
Parte IV: Discussão.....		48
Parte V: Conclusão.....		51
Parte VI: Referências Bibliográficas.....		52

Parte I: Introdução Geral

1. Âmbito do Relatório de Estágio

O presente relatório de estágio foi elaborado no âmbito do segundo ano do Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (MCNAS), leccionado na Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Coimbra. O estágio decorreu no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), mais exactamente na área dedicada à realização de Tomografias por Emissão de Positrões/Tomografia Computadorizada (PET/CT), no piso -1, no período compreendido entre Outubro de 2012 a Fevereiro de 2014.

Durante o período de estágio no ICNAS fui orientada pelo Professor Doutor Antero Abrunhosa e co-orientada pelo Professor Doutor Francisco Alves.

2. Objectivos

Este relatório surge como suporte teórico do estágio realizado no ICNAS. O estágio foi realizado mais especificamente na área dedicada à Tomografia por Emissão de Positrões/Tomografia Computadorizada visto o tema ser “Importância da [¹¹C]-Racloprida no Diagnóstico de Síndromes Parkinsónicas com Tomografia por Emissão de Positrões (PET)”. Assim sendo, este relatório tem como objectivo dar a conhecer o local de estágio, alguns princípios teóricos subjacentes ao tema do trabalho, as actividades por mim desenvolvidas durante o período descrito anteriormente, e por último descrever o desenvolvimento da minha aprendizagem de acordo com o tema do relatório.

3. Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde

O Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS) é uma unidade orgânica de investigação da Universidade de Coimbra (UC), com carácter multidisciplinar, inaugurado em 2009 e cujos objectivos fundamentais são:

- 1.1. Desenvolver a investigação científica, implementar novas técnicas de investigação básica e clínica no âmbito das tecnologias nucleares aplicadas à saúde e divulgar os avanços científicos alcançados na sua área de intervenção;
- 1.2. Prestar serviços especializados de saúde no domínio das aplicações biomédicas das radiações;
- 1.3. Promover a interdisciplinaridade, explorando as articulações possíveis entre as áreas científicas envolvidas na sua actividade;
- 1.4. Desenvolver, ao nível nacional e internacional, a cooperação entre as entidades de investigação, educação e prestação de cuidados de saúde nas áreas científicas a que se dedica.

O ICNAS é uma unidade completa de Medicina Nuclear, englobando uma unidade clínica equipada com 4 Gama Câmaras (piso 0) e um PET/CT (do inglês *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*) (piso -1), uma unidade de produção constituída por um Laboratório de Radiofarmácia e Ciclotrão (piso -2) e ainda uma Ressonância Magnética (piso -2).

O ICNAS está localizado no Pólo III – Pólo das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra e trata-se de um edifício com uma arquitectura moderna (Figura 1) e dotado de características adequadas à actividade que desenvolve, nomeadamente no que respeita à protecção radiológica.



Figura 1 Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS).

O director do ICNAS é o Professor Doutor Miguel de Sá e Sousa Castelo-Branco, Professor Associado da Faculdade de Medicina da UC e o sub-director é o Professor Doutor

João Manuel Carvalho Pedroso de Lima, Professor Associado Convidado da Faculdade de Medicina da UC.

4. Apresentação dos Casos Clínicos

O foco deste relatório incide nos exames PET/CT com ^{11}C -Racloprida, por isso na realização do estágio no ICNAS foram realizados trinta e sete exames PET/CT com [^{11}C]-Racloprida – em doentes com diagnóstico provável de síndromes parkinsónicas, tais como, Degeneração Córtico-basal (*Corticobasal Degeneration* - DCB), Atrofia de Múltiplos Sistemas (*Multiple-system Atrophy* - AMS), Doença de Parkinson (*Parkinson's Disease* - DP), Paralisia Supranuclear Progressiva (*Progressive Supranuclear Palsy* - PSP) e Demência com Corpos de Lewy (*Lewy Body Dementia* - DCL). Foram ainda realizados exames PET/CT em doentes de controlo de forma a estabelecer uma base de dados de distribuição normal do radiofármaco na ausência de patologia. Os exames foram realizados no âmbito de um projecto de investigação em curso no ICNAS devidamente aprovado pela comissão de ética. O objectivo do projecto de investigação é o de comparar o resultado dos exames PET/CT com ^{11}C -Racloprida em diferentes síndromes parkinsónicas. A tabela seguinte descreve a distribuição dos doentes pelos respectivos síndromes parkinsónicas suspeitos.

Tabela I Distribuição dos doentes pelos respectivos síndromes parkinsónicas suspeitos.

Diagnóstico Provável	Número de Doentes
Degeneração Córtico-basal (DCB)	6
Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS)	8
Doença de Parkinson (DP)	14
Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP)	1
Demência de Corpos de Lewy (DCL)	4
Controlo	4
TOTAL	37

Parte II: Fundamentos Teóricos

1. Sistema Nervoso e Núcleos da Base

No sistema nervoso diferenciam-se dois tipos de células: os neurónios, ou células nervosas, e as células da glia [1].

A informação chega e abandona o cérebro por meio de impulsos nervosos que são propagados através dos neurónios. Estes impulsos transmitem-se de um neurónio para outro mediante um pequeno espaço que os separa. Esta junção tem o nome de sinapse. Existem dois tipos de sinapses: químicas e eléctricas. As sinapses químicas consistem em um botão terminal (ou outro tipo de terminação axonal) do neurónio pré-sináptico (o que transmite o impulso), um espaço entre os neurónios adjacentes – fenda sináptica, e a membrana da dendrite do neurónio pós-sináptico (aquele que recebe o impulso) [1].

Nas sinapses de origem química, quando um potencial de acção alcança um botão terminal, a despolarização da membrana plasmática do botão estimula um rápido influxo de iões de cálcio. Estes iões, por sua vez, estimulam a libertação, por exocitose, de substâncias químicas armazenadas em pequenas vesículas no botão terminal. Estas substâncias químicas são conhecidos como neurotransmissores. Os neurotransmissores são libertados para a fenda sináptica e posteriormente ligam-se aos receptores localizados na membrana do neurónio pós-sináptico [1].

Os gânglios da base são constituídos por um conjunto de núcleos no cérebro com diferentes estruturas e actividades que actuam como uma unidade funcional. Eles consistem em núcleos subcorticais, interligados entre si, com projecções para o córtex, tálamo e tronco cerebral e são parcialmente responsáveis por diversas funções como: coordenação motora, comportamentos de rotina, emoções e cognição. Estes núcleos recebem *inputs* do córtex cerebral e do tálamo e enviam *outputs* para o córtex (através do tálamo) e para o tronco cerebral. Assim, os gânglios da base são componentes fulcrais do circuito de reentrada cortico-subcortical, que liga o córtex ao tálamo [2].

Os quatro principais núcleos dos Gânglios da Base são o corpo estriado, o *globus pallidus* (globo pálido), a *substantia nigra* (substância negra) e os núcleos subtálamicos. O corpo estriado consiste em três importantes subdivisões, o núcleo caudado, o *putamen* e o estriado ventral (que inclui o núcleo *accumbens*) [2].

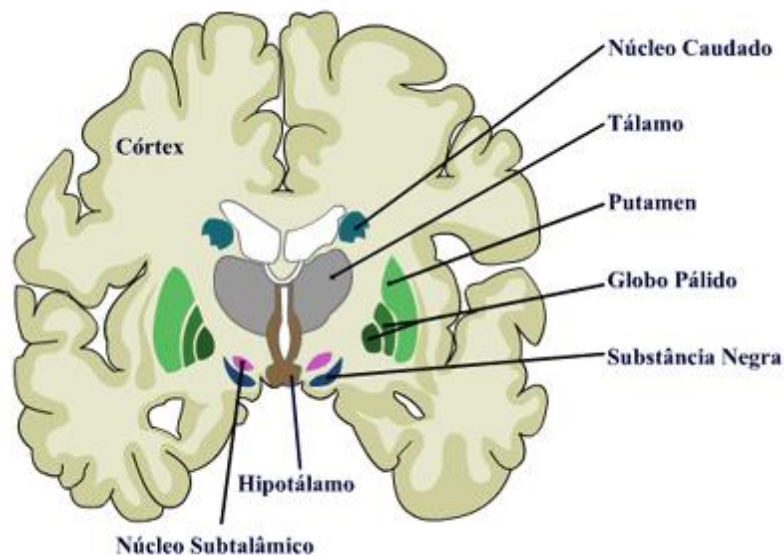


Figura 2 Gânglios da base [3].

O corpo estriado é a maior estrutura dos gânglios da base, e o seu nome deriva da existência de estrias internas. Esta aparência deve-se à presença de duas massas de matéria cinzenta, o núcleo caudado e *putamen*, separadas por uma região de matéria branca. O corpo estriado é composto principalmente por neurónios GABAérgicos (inibem os neurónios a que se ligam) projectando dendrites para o globo pálido externo (via indirecta) e para o globo pálido interno (via directa). Recebem ainda projecções de neurónios excitatórios do córtex, tálamo e da *pars compacta* da substância negra que são essenciais para o movimento [2, 3].

O globo pálido é uma estrutura localizada na parte mais interior do estriado. Pode ser dividida em duas estruturas funcionais distintas: o globo pálido medial ou interno (GPi) e globo pálido lateral ou externo (GPe). Embora as duas porções do globo pálido pareçam muito similares elas têm conexões muito distintas. Ambas as regiões são constituídas por neurónios GABAérgicos que estão activos de forma tónica e são responsáveis pela inibição dos movimentos [2].

A substância negra é uma região do mesencéfalo constituída sobretudo por neurónios dopaminérgicos e que aparece em cortes como um núcleo de coloração negra com aspecto longo e arqueado na base do pedúnculo cerebral. Pode ser ainda subdividida em duas estruturas: a *pars reticulata* (SNr) e a *pars compacta* (SNc). Estruturalmente, a SNr pode receber *inputs* directamente do estriado (via directa) ou do núcleo subtalâmico e via GPe (via indirecta), levando a diferentes acções na coordenação motora. Por outro lado, a SNc é responsável por

emitir projecções de neurónios dopaminérgicos para o estriado, onde vai estimular a acção dos neurónios inibitórios responsáveis pela inibição de movimentos involuntários [2].

O núcleo subtalâmico encontra-se imediatamente abaixo do tálamo, e é a única região dos gânglios da base com acção excitatória através do glutamato [2].

2. Sistema Dopaminérgico

O Sistema Dopaminérgico é um dos sistemas de neurotransmissores mais amplamente estudados, tendo sido examinado num grande número de estudos com técnicas de imagiologia molecular. Este sistema altamente complexo baseia-se em interacções entre o neurotransmissor e os seus metabolitos com locais de captação da dopamina e subtipos de receptores. [4, 5].

Arvid Carlsson descobriu em 1958 [6] que a dopamina é de grande importância para o normal funcionamento do cérebro. A dopamina foi caracterizada como uma catecolamina com função de neurotransmissor no Sistema Nervoso Central (SNC) e desempenha um papel importante nas funções fisiológicas, tais como cognição, movimento, recompensa, expressão emocional, secreção de prolactina e na função cardiovascular [4].

A dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica e é sintetizada no cérebro a partir do aminoácido tirosina (TYR). A TYR é convertida pela tirosina hidroxilase (TH) em L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) e, subsequentemente, pela descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos (AADC) em dopamina. Após a síntese a dopamina é armazenada em vesículas e é libertada na fenda sináptica após excitação neuronal. A dopamina é recaptada da senda sináptica para o botão terminal pelo transportador de dopamina (DAT). A dopamina é metabolizada por três enzimas, a monoamina oxidase (MAO), aldeído desidrogenase (ALDH) e da catecol-O-metiltransferase (COMT). A MAO e a ALDH são enzimas ligadas à membrana e encontram-se predominante na camada externa mitocondrial de neurónios e células da glia. A COMT está localizada no citoplasma de neurónios e células da glia do cérebro (Figura 3) [4].

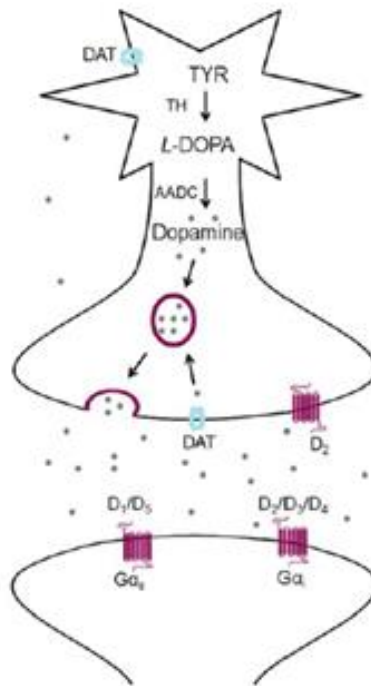


Figura 3 Representação da terminação sináptica de um neurônio dopaminérgico, incluindo o corpo celular (em cima) e receptores dopaminérgicos (em baixo) [4].

Os efeitos da dopamina são mediados através de cinco subtipos de receptores, divididos em duas famílias, os receptores do tipo D₁ (D₁ e D₅) e os receptores de tipo D₂ (D₂, D₃ e D₄), com base nas propriedades farmacológicas e estruturais. Existem duas variantes do receptor D₂, D₂curto e D₂longo, que diferem por uma sequência de 29 aminoácidos. O D₂curto tem uma localização principalmente pré-sináptica e foi proposto funcionar como autoreceptor, enquanto o D₂longo é sobretudo um receptor pós-sináptico.

Cada subtipo de receptor tem uma distribuição característica no corpo estriado, apesar de se verificar alguma sobreposição. Estudos de auto-radiografia *post-mortem* revelaram que o receptor do tipo D₁ é o receptor da dopamina mais abundante no cérebro humano, com elevadas densidades no corpo estriado e densidade moderada na substância negra e neocórtex. Estes estudos revelaram ainda que a densidade do receptor D₂ é elevada no corpo estriado com baixos níveis no neocórtex e tálamo. O receptor D₃ encontra-se principalmente no corpo estriado ventral. Em ratos, o receptor D₄ mostrou estar localizado nas áreas límbicas e motora. Estudos utilizando anticorpos específicos do subtipo D₅ mapeou estes receptores em várias regiões do cérebro, incluindo o corpo estriado, hipocampo e substância negra em ratos e humanos [4, 5].

Cada subtipo de receptor é afectado de modo distinto em diferentes doenças neurológicas. Os receptores do tipo D₁ e D₂ estão ligados a estados patológicos, tais como a

esquizofrenia, e transtorno obsessivo-compulsivo, assim como a doenças de controlo do motor, tais como a doença de Parkinson (DP) [5]. A partir de estudos animais, investigações clínicas e avaliações *pos-mortem* sabe-se que o sistema de neurotransmissores dopaminérgicos desempenha um papel importante em desordens do movimento e, em particular nos síndromes parkinsónicas [7, 8].

3. Síndromes Parkinsónicas

Os Síndromes Parkinsónicas caracterizam-se pela degeneração dos neurónios dopaminérgicos que constituem a substância negra e são caracterizadas por lentidão de iniciação (acinesia), de movimento (bradicinesia) e de pensamento (bradifrenia), tremor de repouso e na postura, e rigidez extrapiramidal [9].

Sabe-se que uma série de diversas patologias podem manifestar-se com esses sinais, tornando diagnóstico clínico complexo, especialmente no início da doença, e na prática clínica, nem sempre é fácil o diagnóstico diferencial entre síndromes parkinsónicas.

Ao pesquisar determinadas características clínicas, e com o auxílio de exames radiológicos e fisiológicos, estas síndromes podem agora ser separadas com um razoável grau de confiança. Uma má resposta à terapia em associação com o aparecimento precoce de demência, alucinações, disfunção autonómica, ataxia e oftalmoparesia sugerem desordens de movimento alternativas associados com características parkinsonianas e para diagnosticar parkinsonismo atípico, primeiro é necessário estar familiarizado com o espectro da doença típica de Parkinson [10].

Neste capítulo irão ser abordados apenas as síndromes parkinsónicas existentes nos doentes que realizaram PET/CT com ¹¹C-Raclopride durante a realização do estágio, ou seja, a Degeneração Córtico-Basal (*Corticobasal Degeneration* - DCB), a Atrofia de Múltiplos Sistemas (*Multiple-system Atrophy* - AMS), a Doença de Parkinson (*Parkinson's Disease* - DP), a Paralisia Supranuclear Progressiva (*Progressive Supranuclear Palsy* - PSP) e a Demência com Corpos de Lewy (*Lewy Body Dementia* - DCL).

3.1. Degeração C3rtico-Basal (Corticobasal Degeneration - DCB)

A degeração c3rtico-basal (DCB) 3e menos frequente que outras formas de parkinsonismo at3ptico neurodegenerativo como a AMS e a PSP [11].

A DCB 3e uma doen7a degenerativa do sistema nervoso central caracterizada por anormalidades marcadas no movimento e disfun73o cognitiva [9]. Actualmente, n3o existem crit3rios formais para o diagn3stico cl3nico, por3m os crit3rios propostos usados na maior parte dos estudos publicados sobre esta doen7a exigem a ocorr3ncia de, pelo menos, tr3s de seis caracter3sticas: parkinsonismo r3gido-acin3tica (RA) n3o responsivo 3 levodopa, fen3meno do membro alien3gena, sinais de anormalidade da sensibilidade cortical, distonia focal de membro, apraxia ideomotora e mioclonus. Estes sinais devem ser marcadamente assim3tricos e progressivos [11]. A DCB 3e, assim como a PSP, uma taupatia com significativa sobreposi73o cl3nica. Esta sobreposi73o levou ao uso do termo s3ndrome c3rtico-basal para definir este quadro cl3nico.

O diagn3stico de DCB 3e realizado em cerca de 1,3% de doentes com dem3ncia e 0,9% de doentes com Parkinsonismo. N3o existe um claro predom3nio em termos de sexo, e a maioria dos doentes com DCB apresenta uma idade m3dia de cerca de 65 anos e uma sobreviv3ncia m3dia ap3s o diagn3stico de 8 anos [11].

O diagn3stico definitivo 3e realizado atrav3s de exame neuropatol3gico, onde 3e necess3rio encontrar inclus3es neuronais imunoreactivas 3 prote3na tau na subst3ncia negra. Outras caracter3sticas importantes incluem neur3nios balonados acrom3ticos nestas regi3es corticais e subcorticais [11].

3.2. Atrofia de M3ltiplos Sistemas (*Multiple-system Atrophy - AMS*)

A Atrofia de M3ltiplos Sistemas (AMS) 3e uma doen7a neurodegenerativa em que a prote3na alfa-sinucle3na se acumula nas c3lulas gliais, com d3fice dopamin3rgico central mas preserva73o da inerva73o simp3tica card3aca, na maioria dos pacientes [9, 12]. Esta s3ndrome caracteriza-se por disfun73o auton3mica, parkinsonismo e ataxia [9]. Na AMS quer a fun73o dopamin3rgica pr3 como p3s-sin3ptica encontra-se reduzida. [9].

A AMS apresenta uma progress3o cl3nica mais r3pida do que a doen7a de Parkinson (DP) e mostra um padr3o mais generalizado de neurodegera73o [10, 13]. A AMS inclui tr3s

doenças previamente conhecidas como degeneração estriato-nigral, atrofia olivopontocerebelar esporádica e síndrome de *Shy-Drager*.

A topografia da neurodegeneração na AMS justifica a maioria dos sinais e sintomas da doença, dado que os neurónios catecolaminérgicos da medula rostral e caudal ventrolateral são afectados. Estes neurónios controlam funções cardiovasculares, respiratórias e centros de controlo motor pré (substância negra) e pós-sinápticos (estriados e globo pálido) [11].

O início dos sintomas ocorre na mesma faixa etária da DP, ou seja, varia entre os 50 e 60 anos de idade, com discreto predomínio no sexo masculino (1,3:1). A sobrevida média após o diagnóstico é significativamente menor que na DP, entre 6 a 9 anos após o diagnóstico. A incidência de AMS é de cerca de três novos casos por ano por 100 000 indivíduos com idades compreendidas entre 50 e 99 anos. A prevalência varia entre 2 a 5 casos por 100 000 indivíduos [12].

O diagnóstico é baseado nos critérios estabelecidos inicialmente em 1998, publicados no ano seguinte e revistos em 2008, que definem duas formas de AMS: a AMS com predomínio de Parkinsonismo (AMS-P) e a AMS com predomínio de ataxia cerebelar (AMS-C). O subtipo AMS-P predomina em cerca de 80% dos casos, enquanto os restantes apresentam o subtipo AMS-C [11, 12]. O diagnóstico de AMS é ainda baseado, em grande parte, na clínica. Os critérios de diagnósticos clínicos para a AMS têm sido desenvolvidos e validados com estudos anatomo-patológicos. Estes critérios de consenso mostram excelentes valores preditivos positivos, mas apresentam uma baixa sensibilidade e são, geralmente, pouco úteis no diagnóstico precoce de MSA-P. Várias técnicas têm sido propostas para auxiliar no diagnóstico diferencial da AMS-P e DP, incluindo testes para avaliação da função autonómica, imagiologia da inervação simpática cardíaca e ressonância magnética convencional, volumétrica e ponderada em difusão. Além disso, a PET com ^{18}F -FDG e a SPECT (do inglês, *Single Photon Emission Computed Tomography* - Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único) de perfusão foram utilizadas como estudos auxiliares para o diagnóstico diferencial entre AMS-P e DP. A evidência científica sugeriu que o diagnóstico diferencial entre AMS-P e DP pode ser facilitado através de estudos imagiológicos dirigidos para os receptores D_2 da dopamina [13].

O diagnóstico precoce é importante, sobretudo por 2 motivos: primeiro porque permite ao doente e aos cuidadores otimizar o processo de adaptação para a deterioração esperada. E segundo porque o diagnóstico diferencial seguro entre AMS-P e DP permitiria recrutar doentes em estadios mais iniciais da doença, para ensaios clínicos com terapêuticas dirigidas e específicas para cada patologia [13].

3.3. Doença de Parkinson (*Parkinson's Disease - DP*)

Segundo Rauch (1997) a doença de Parkinson (DP) deve ser considerada uma doença neuropsiquiátrica e não apenas uma doença neurológica. O quadro clínico progride muito lentamente o que dificulta o diagnóstico precoce [11].

O diagnóstico da DP é baseado em critérios clínicos, nomeadamente na presença de tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e perda de reflexos posturais. No entanto, a ausência de tremor em repouso, a ocorrência precoce de dificuldade na marcha, alucinações e demência, assim como a presença de disautonomia, oftalmoparesia e ataxia sugerem outras síndromes parkinsonianas, por vezes difíceis de distinguir da DP com base apenas na clínica [9, 14]. Na DP geralmente há uma resposta favorável e evidência de hipercinesias transitórias após tratamento com levodopa [9].

A DP caracteriza-se pela perda de neurónios dopaminérgicos na substância negra. A diminuição/ausência da activação dopaminérgica do estriado é, provavelmente, responsável pelas características motoras da DP. Estas manifestações primárias da DP são responsáveis por outros sinais e sintomas, nomeadamente a presença de “máscara” facial, alterações da marcha com aumento da base de sustentação e alterações posturais em flexão [9, 15].

O diagnóstico definitivo da doença é feito através de técnicas anatomo-patológicas, e a principal característica é a presença de corpos de *Lewy*, depósitos citoplasmáticos de agregados anormais de proteínas. Estes depósitos estão localizados predominantemente na substância negra da zona compacta e em outros núcleos pigmentados do tronco cerebral, acompanhando a perda de neurónios dopaminérgicos [15].

Em termos fisiopatológicos dois aspectos são fundamentais, por um lado, existe um elevado *output* do *globus pallidum*, com uma influência inibitória sobre o tálamo, por outro lado, o *output* excitatório excessivo dos núcleos subtalâmicos leva à actividade do *globus pallidum*. Esta actividade inibitória aumentada e anormal do tálamo e tronco cerebral leva à supressão da actividade talamocortical e dos mecanismos do tronco cerebral relacionados com o movimento, resultando no quadro clínico característico da DP. Em conclusão, a diminuição da dopamina leva a alterações na actividade dos gânglios da base, ao aumento do *drive* excitatório dos núcleos subtalâmicos e consequente *output* inibitório excessivo do *globus pallidum*, implicando a provável perda da activação dopaminérgica do estriado que provoca as alterações na actividade dos gânglios da base e consequentemente as manifestações clínicas da PD [9, 15]. Apesar de estudos patológicos importantes terem demonstrado que a DP afecta populações neuronais heterogéneas, a doença é tradicionalmente vista como pré-sináptica, com degeneração dos

neurónios dopaminérgicos da substância negra, da *pars compacta* do mesencéfalo e formação de corpos de *Lewy*. Estes últimos, por sua vez, são marcadores patológicos importantes, mas não exclusivos da DP [11].

Devido a sua ampla variabilidade clínica, a DP é subdividida em três formas, do ponto de vista fenomenológico: forma rígido-acinética (RA), quando há predomínio da rigidez e da bradicinesia sem tremor de repouso; forma tremor predominante (TP), quando o tremor é o sinal mais evidente, associado a bradicinesia discreta; e forma mista (TRB), onde os três sinais cardiais ocorrem de forma equilibrada. Esta diferenciação tem importância prognóstica, uma vez que a forma RA, que ocorre em cerca de um terço dos casos, geralmente apresenta uma evolução mais agressiva, enquanto a forma TP, que ocorre em menos de 10% dos casos tem evolução mais benigna [11].

Apesar dos vários estudos realizados nas últimas décadas, a(s) causa(s) da DP não se encontram totalmente esclarecidas. Um conjunto de factores genéticos e ambientais têm sido associados com o aumento do risco da DP, sendo a interacção entre características genéticas e a exposição ambiental o actual foco de investigação acerca da(s) causa(s) da DP [15].

A doença de Parkinson é relativamente comum. Espera-se que dois a três por cento da população desenvolva parkinsonismo durante a vida e afecta um por cento da população mundial com mais de 65 anos de idade. Em Portugal a prevalência é de cerca de 130/100 000 [15]. O pico de incidência situa-se entre os 50 s 60 anos de idade. A incidência é superior em indivíduos do sexo masculino, sendo o risco de desenvolvimento da doença durante a vida de 2% para homens e 1,3% para mulheres. A sobrevida média após o diagnóstico é de 9-15 anos [16].

Apesar dos avanços na terapêutica na DP, os doentes desenvolvem progressiva e inexoravelmente incapacidade funcional. A abordagem do indivíduo com DP pressupõe uma intervenção multidisciplinar de forma a retardar a evolução da doença e as suas consequências, proporcionando a manutenção/melhoria da independência, funcionalidade e qualidade de vida dos indivíduos com DP [15].

3.4. Paralisia Supranuclear Progressiva (*Progressive Supranuclear Palsy - PSP*)

A paralisia supranuclear progressiva (PSP), também chamada síndrome de *Steele-Richardson-Olszewski*, foi descrita inicialmente em 1963. O diagnóstico clínico de paralisia supranuclear progressiva baseia-se na presença de rigidez axial, oftalmoplegia supranuclear, sobretudo dos movimentos verticais, paralisia pseudobulbar, sintomas extrapiramidais e demência [9, 10, 15, 16].

A PSP é uma taupatia, referindo-se à proteína tau, cuja função é promover a estabilidade estrutural dos microtúbulos, componentes essenciais do citoesqueleto neuronal. O tecido cerebral humano produz seis isoformas da proteína tau diferenciadas pela divisão alternativa do mRNA de um único gene localizado no cromossoma 17. Estas isoformas diferenciam-se em dois aspectos: o primeiro é o número de repetições de uma sequência de 31 aminoácidos na porção carboxiterminal, sendo que 3 isoformas apresentam 3 repetições, designadas 3R e 3 isoformas apresentam 4 repetições, chamadas 4R. O segundo aspecto prende-se com a presença ou ausência de sequências de 29 ou 58 aminoácidos localizados na porção aminoterminal. O tecido neuronal humano apresenta níveis semelhantes de 3R e 4R, o que é crucial para a estabilidade estrutural e funcional dos microtúbulos. No caso da PSP, verifica-se predominância das isoformas da proteína tau com 4R, o que é considerado como um dos factores que pode contribuir para o processo degenerativo. Finalmente, a confirmação patológica depende da identificação de enovelados neurofibrilares e filamentos axonais nos núcleos da base e tronco cerebral [11].

Recentemente a doença foi subdividida em três formas: (i) a forma clássica, mais próxima da descrição inicial (síndrome de *Richardson*), (ii) uma forma denominada PSP - parkinsonismo na qual a progressão é mais benigna, apresentando uma boa resposta inicial à terapêutica com levodopa e com quedas e oftalmoparésia a surgirem mais tarde na história natural da doença, e, finalmente, (iii) a forma mais rara, denominada acinesia pura com bloqueio de marcha [10].

O pico de incidência situa-se por volta dos 63 anos, sem predominância em relação ao sexo. A sobrevivência média varia entre 5-7 anos após o diagnóstico. Cerca de 5 % dos casos de parkinsonismo seguidos em centros especializados de doenças do movimento tratam-se de PSP, a prevalência é de 6,5 por 100 000 indivíduos e a incidência é de 0,3 a 1,1 casos por 100 000 indivíduos por ano. Casos familiares são raros e em muitas destas situações o fenótipo típico pode ter sido confundido com outras taupatias com características monogénicas bem definidas, como, por exemplo, algumas formas de demência frontotemporal (DFT).

3.5. Demência com Corpos de Lewy (*Lewy Body Dementia* - DCL)

Os corpos de *Lewy* (CL) foram descritos pela primeira vez por Foster e Lewy em 1912 no tronco cerebral de doentes com DP. Mais tarde, Haasler, descreveu a presença de CL corticais na DP, mas só em 1961 é que Okazaki discutiu a possibilidade dos CL estarem associados a demência. A DCL foi descrita pela primeira vez em 1960. Até meados da década de 1980 foi considerada uma entidade rara, pois poucos casos tinham sido relatados até então. Entretanto, o desenvolvimento de técnicas de imuno-histoquímica anti-ubiquitina e, mais recentemente, de anti-sinucleína, facilitaram a visualização de CL corticais. Esta facilidade no diagnóstico anatomico-patológico levou à DCL ser mais frequentemente diagnosticada e finalmente reconhecida como uma importante causa de demência. [17, 18].

A DCL é caracterizada pela presença de corpos de *Lewy*, que são inclusões justanucleares de agregados de alfa-sinucleína, localizadas nos terminais pré-sinápticos [9]. A DCL, além da demência, caracteriza-se por um variado leque de sinais e sintomas, entre eles: alucinações visuais, parkinsonismo, flutuações cognitivas, disfunção autónoma, distúrbios do sono e sensibilidade aos neurolépticos [9, 19].

Apesar de apresentar certas semelhanças clínicas e anatomico-patológicas com a Demência de Alzheimer e a DP, a DCL é, cada vez mais considerada uma entidade nosológica distinta e com características próprias. Recentemente foram revistos e publicados os critérios clínicos para o diagnóstico de DCL. Estes critérios apresentam uma elevada especificidade mas uma baixa sensibilidade [17].

A DCL corresponde, actualmente, à segunda doença neuro-degenerativa mais comum, depois da Demência de Alzheimer. Trata-se de uma demência que se inicia de forma insidiosa, frequentemente depois dos 55-60 anos de idade, sendo a sua prevalência ligeiramente mais elevada no sexo masculino [17]. A maioria dos casos de DCL é esporádica. No entanto, foram relatados casos familiares da doença, relacionados com duplicação e triplicação do gene da α -sinucleína. Estudos revelam também que tanto factores ambientais como epigenéticos desempenham um papel importante na patogénese da DCL [19].

Esta patologia é de difícil diagnóstico, uma vez que apresenta sinais e sintomas semelhantes a outras doenças, Parkinson e Alzheimer e porque não existe um teste específico para a DCL. O diagnóstico definitivo é obtido somente após a morte do indivíduo, através de autópsia. Utilizando marcadores específicos para o transportador da dopamina, obtém-se uma imagem funcional capaz de definir a integridade do sistema dopaminérgico nigroestriado. No caso da DCL, verifica-se degeneração deste sistema, originada pela perda de transportadores de

dopamina nos núcleos caudados e *putamen*. Uma vez que este fenómeno não se verifica na demência de Alzheimer, esta técnica torna-se num possível biomarcador útil na distinção destas duas doenças [17].

A necessidade de um diagnóstico exacto nestes doentes é importante devido à extrema sensibilidade que estes apresentam aos neurolépticos, com importantes efeitos secundários, e à boa resposta que apresentam aos inibidores da colinesterase [17].

Não existe cura para a DCL, sendo que, actualmente, as terapêuticas disponíveis têm apenas por objectivo minimizar os sintomas [17].

4. Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

A imagem molecular é um campo em rápida expansão e abrange as técnicas que permitem a visualização de processos bioquímicos em organismos vivos.

A Tomografia por Emissão de Positrões (em inglês, *Positron Emission Tomography* - PET) é uma técnica de imagem que permite visualizar *in vivo* a distribuição de um marcador radioactivo, chamado de radiofármaco. A PET foi desenvolvida por Edward Hoffman e Michael E. Phelps em 1973 na universidade de Washington e actualmente é usada com preferência em patologias cerebrais, oncológicas e cardíacas [4, 20-25].

A grande vantagem do exame PET reside na sua elevada sensibilidade, permitindo detectar concentrações na ordem de grandeza picomolar e de se tratar de uma técnica não invasiva (apesar de submeter o doentes a radiação ionizante). A resolução espacial e a sensibilidade dos alvos obtidos derivam de uma combinação das propriedades intrínsecas das próprias técnicas e da combinação particular do radiofármaco e protocolo de imagens utilizados [26].

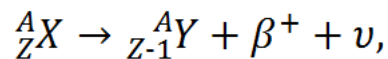
Desde que os primeiros sistemas PET foram desenvolvidos, a resolução espacial das imagens obtidas melhorou de forma significativa de 1-2 cm até aproximadamente 4 mm. A largura do detector também sofreu alterações, com um aumento da largura de poucos centímetros para cerca de 15. Isto permite que, por exemplo, se possa adquirir imagens da cabeça ou coração sem que haja a necessidade de mover o paciente. A evolução da PET passou também pela implementação do varrimento de todo o corpo e da melhoria dos tempos de reconstrução da imagem e de processamento de dados [20, 24, 27].

Actualmente, os equipamentos PET são comercializados juntamente com sistemas de tomografia computadorizada (PET/CT), o que permite a fusão de imagens CT (imagens anatómicas) com imagens PET (imagens funcionais). A CT usa uma fonte externa de radiação para obter cortes axiais dos objectos de estudo, podendo em seguida obter-se uma imagem em 3D através de algoritmos de reconstrução. Deste modo é possível complementar as imagens funcionais com imagens anatómicas e vice-versa. Vários estudos têm demonstrado que sistemas PET/CT são mais exactos na localização e caracterização de lesões que sistemas PET e CT isolados ou interpretados lado a lado ou, ainda, utilizando programas de fusão de ambos os estudos [20, 28-30]. Adicionalmente, as imagens anatómicas permitem a correcção da atenuação que os fótons de 511 KeV sofrem ao interagirem com os tecidos localizados entre o local de emissão e o detector, melhorando significativamente a qualidade das imagens PET. Após a reconstrução ambas as imagens PET e imagens CT são fundidas numa só [20, 27].

Num equipamento PET/CT os tomógrafos PET e CT estão separados mas alojados no mesmo equipamento com uma única cama para o doente e uma só estação de recolha de dados. A CT encontra-se geralmente na parte dianteira da *gantry* e a PET na parte posterior. A CT pode ser dual ou multi-corte, com modos de aquisição axial ou helicoidal e com diferentes velocidades [27].

Os primeiros estudos PET cerebrais foram realizados no início da década de 1980 e incidiram sobre sistemas de neurotransmissores [4, 20, 24]. Os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico têm sido amplamente estudados por PET, sobretudo devido ao seu papel em várias doenças neurológicas e psiquiátricas. A PET permitiu a realização dos primeiros estudos de quantificação de receptores cerebrais *in vivo*, e assim, relacionar a densidade de receptores com a fisiopatologia. Prevê-se que a utilidade clínica e científica da PET aumente significativamente com o desenvolvimento de novos biomarcadores específicos para vários processos fisiopatológicos. Os primeiros exemplos são radiofármacos que se ligam de forma específica a placas de beta-amilóide, alteração que parece estar intimamente relacionada com a fisiopatologia da doença de Alzheimer, bem como de outras doenças neuro-degenerativas.[4]. A PET pode ser útil no desenvolvimento de novos medicamentos, ao facilitar o estudo do mecanismo de acção de várias drogas. Nomeadamente estudos pioneiros exploraram a relação entre a ocupação do receptor para a dopamina por fármacos antipsicóticos e a eficácia terapêutica e o surgimento de efeitos secundários. [4]. Outra potencial aplicação da PET prende-se com o estudo de fenómenos de competição entre o radiofármaco e o neurotransmissor endógeno [4].

Após a administração de uma substância marcada com um radionuclídeo emissor de positrões, a PET permite a avaliação da distribuição e a quantificação do radiofármaco no organismo vivo. O radiofármaco contém um radionuclídeo que no decaimento emite um positrão (β^+). Positrões são partículas de vida curta que têm a mesma massa que os electrões, mas carga oposta. São criados durante o decaimento de isótopos instáveis, rico em prótons, e o processo envolve a transformação de um próton dentro do núcleo para um neutrão [23]. O decaimento por emissão de positrão pode ser descrito pela seguinte equação,



onde o radionuclídeo pai A_ZX decai para o nuclídeo filho ${}^A_{Z-1}Y$, com a subsequente emissão de um positrão (β^+) e de um neutrino (ν). O positrão passa através do tecido circundante (de um a alguns milímetros) até que se aniquila com um electrão, resultando na emissão de duas partículas γ de 511 KeV (fotões), susceptíveis de se deslocarem para além de aproximadamente 180° (Figura 4) [4, 20-22, 24, 27, 31]. A distância percorrida pelo positrão antes de colidir com um electrão, é função da sua energia cinética e é relevante uma vez que é um dos factores que limita a resolução espacial da PET [23]. Idealmente, os dois fotões seriam emitidos na mesma direcção, mas em sentidos opostos, ou seja com um ângulo de 180° . Porém, como a colisão entre o electrão e o positrão se dá em movimento, o ângulo entre os dois fotões não é exactamente 180° , variando cerca de $0,25^\circ$. Dado que este mesmo ângulo não tem um valor fixo e é impossível de determinar, a PET assume um ângulo padrão de 180° , o que como seria de esperar, piora a resolução espacial da imagem [20, 21, 27, 31].

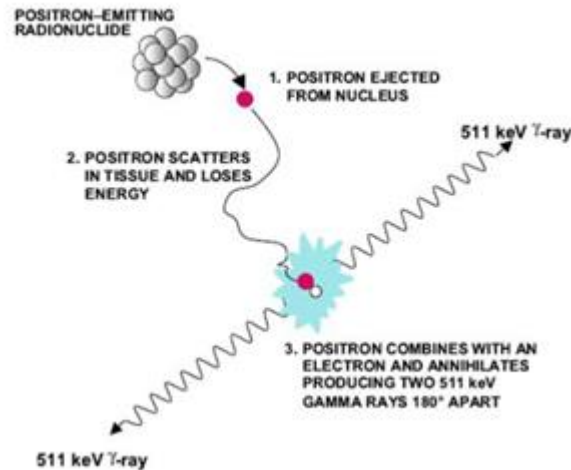


Figura 4 Sumário dos princípios físicos subjacentes à metodologia da PET [4].

Os dois fótons de alta energia têm, portanto, alta probabilidade de escapar do corpo. Um sistema PET utiliza um sistema de anel constituído por vários detectores que envolve a cama do paciente. A detecção de um fóton gama por um detector é designado por evento único. Quando ambos os fótons atingem dois detectores do sistema PET dentro de um intervalo de tempo muito curto e pré-definido, ocorre um evento de "coincidência" [20, 21, 24, 27, 31].

Apesar do par de fótons ser emitido em simultâneo estes podem não ser detectados ao mesmo tempo, uma vez que a reacção de aniquilação não vai ocorrer sempre no centro do anel de detectores. Dado que os fótons viajam à velocidade da luz (30 cm/ns), os tempos de detecção do par de fótons podem diferir, no máximo, cerca de 2 ns num PET com um anel de 60 cm de diâmetro. Devido a esta possibilidade, se o intervalo de tempo que separa dois acontecimentos for superior a uma janela temporal pré-definida, os fótons são considerados não coincidentes [20, 28-30].

A linha que une dois fótons detectados em coincidência define a linha de resposta (LOR - *Line-of-Response*) e pode ser usada para localizar a reacção de aniquilação, local que se aproxima do ponto onde o positrão foi emitido. Devido aos diferentes tipos de interacções possíveis na PET, as coincidências registadas podem ser classificadas de diferentes formas. Se os dois fótons detectados tiverem origem na mesma reacção de aniquilação e não interagirem com o meio, o evento designa-se coincidência verdadeira ("true"), e o local de aniquilação encontrar-se-á na linha de resposta. A cada LOR registada está associada informação acerca da origem da radiação e, conseqüentemente, da localização do radiofármaco. Cada região que contenha radiofármaco constitui uma fonte de LORs e o número de coincidências verdadeiras/LORs é proporcional à concentração do radiofármaco nesse local. Nem todos os

pares de eventos coincidentes são eventos verdadeiros. Existe uma percentagem de eventos resultantes de outros fenómenos físicos que apesar de preencherem os requisitos necessários para que sejam considerados eventos verdadeiros não o são. Estes eventos contribuem para o ruído estatístico e para a diminuição do contraste nas imagens resultantes. Nesta medida, são adoptadas uma série de correcções de forma a atenuar estes efeitos. Se os fótons tiverem origem na mesma reacção de aniquilação, e se um deles tiver interagido com os tecidos envolventes, a LOR não atravessará o local de aniquilação e o evento é denominado coincidência dispersa (“scattered”). A probabilidade de interacção dos fótons de 511 KeV com os tecidos envolventes depende do volume e das propriedades destes (sobretudo da densidade). Se os fótons tiverem origem em aniquilações diferentes, o par detectado definirá uma linha de resposta errada, resultando num evento designado por coincidência aleatória (“random”). A probabilidade de ocorrência da coincidência aleatória depende dos mesmos parâmetros que a dispersa, mas também da taxa de contagens de fótons detectados pelo sistema e da janela temporal. Regiões onde existem maior concentração de radiofármaco possuem maior probabilidade de ocorrência de coincidências aleatórias, o que leva a uma estimativa maior da concentração do mesmo nessas regiões. A figura 4 ilustra de forma esquemática os vários tipos de coincidências descritas previamente [20, 21, 24, 27]. Num evento simples só um fóton atinge o detector, sendo o outro atenuado. Nos eventos múltiplos, três ou mais eventos são registados dentro da mesma janela temporal, sendo inconclusiva a LOR ou as LORs a definir [27]. A taxa de eventos verdadeiros é dada pela taxa de eventos totais, subtraindo a taxa de eventos dispersos e a de eventos aleatórios [21].

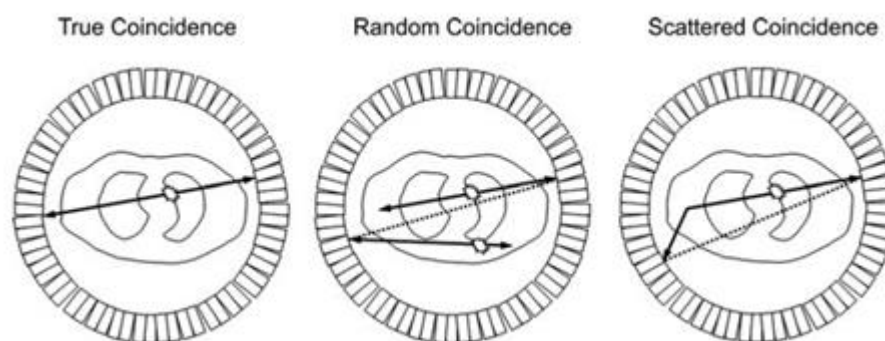


Figura 5 Os eventos de coincidência medidos pelo PET podem ser, coincidências verdadeiras (esquerda), coincidências aleatórias (centro) ou coincidências dispersas (direita).[23]

A interacção dos fótons de 511 KeV com o detector é a base para a detecção de radiação em PET. Os sistemas modernos de PET são formados por mais de 15 000 elementos de

detecção, dispostos em anéis adjacentes, que são capazes de registar eventos de coincidência com uma resolução temporal de 10 a 12 nanosegundos.

Os elementos de detecção são pequenos cristais de cintilação agrupados e acoplados a tubos fotomultiplicadores (*Photomultiplier Tubes* - PMTs). Um cintilador é um material capaz de absorver radiação ionizante, como fotões γ ou X, ou partículas carregadas, e converter uma fracção da energia absorvida em fotões visíveis ou ultravioleta (UV) com uma duração típica de micro ou nanosegundos. O impulso luminoso, cuja intensidade é proporcional à energia depositada no cintilador pela radiação ionizante, é posteriormente detectado por um fotodetector e convertido num sinal eléctrico por um tubo fotomultiplicador. O pulso é amplificado por um amplificador linear, ordenada por um analisador de altura de pulso (PHA) e, em seguida registado como uma contagem. As saídas dos tubos vão alimentar um sistema complexo de análise, discriminação e processamento que vai fornecer, no final, a imagem tomográfica [20, 24, 27]. Como muitas aniquilações ocorrem simultaneamente, nem todos os eventos de coincidência registados são formados por fotões criados na mesma aniquilação. Assim, é necessário excluir ou minimizar os eventos não-verdadeiros, para que a imagem reconstruída represente, da maneira mais próxima possível, a distribuição original [20, 24].

Os cintiladores utilizados podem ser líquidos ou sólidos, orgânicos ou inorgânicos, cristalinos ou não-cristalinos. Para a detecção de fotões γ ou X, tais como os fotões γ de 511 KeV usados em PET, são utilizados normalmente cintiladores inorgânicos monocristalinos, devido à sua elevada densidade e número atómico, o que lhes confere uma boa eficiência de detecção. O cintilador ideal possui uma combinação de várias propriedades físicas [27]. Uma elevada eficiência de detecção de fotões γ requer elevado número atómico para elevada secção eficaz fotoeléctrica, e elevada densidade para elevada secção eficaz de Compton. Estes são os dois principais mecanismos de interacção dos fotões de 511 KeV com o cristal de cintilação. Para um bom tempo de coincidência e boa capacidade de frequência de contagem, é requerida uma constante de decaimento reduzida. Uma elevada saída de luz permite que um elevado número de elementos cristalinos sejam acoplados a um único fotodetector. Uma boa resolução de energia permite uma identificação clara dos eventos [27]. A transmissão dos impulsos luminosos do cintilador para o fotodetector é melhor quando o índice de refração do material cintilador é similar ao da janela de entrada do fotodetector, usualmente 1,5. Alguns cintiladores são higroscópicos, ou seja, bons absorvedores de água e necessitam de um invólucro hermético, pelo que esta característica é indesejável. O NaI(Tl), Iodeto de Sódio dopado com Tálcio, foi o primeiro cintilador escolhido para detecção de radiação devido à sua elevada emissão de luz, ou

seja, conversão eficaz da energia depositada em fótons de cintilação. A grande desvantagem do NaI(Tl) é a baixa eficiência de detecção de fótons γ com mais de 200 KeV, resultado da sua densidade e número atómico relativamente baixos. Para além disso é altamente higroscópico. Para aplicações de altas energias, como a PET, este material foi substituído por materiais com número atómico e densidade mais elevados. Esses cintiladores incluem materiais como o Fluoreto de Bário, o Aluminato de Ítrio (YAP), o Ortosilicato de Gadolínio dopado com Césio (GSO) ou o Fluoreto de Césio (CsF). A descoberta do Germanato de Bismuto (BGO), material que, apesar de possuir uma emissão de luz de apenas cerca de 15% da do NaI(Tl), possui uma muito mais elevada eficiência de detecção, como resultado da elevada densidade e número atómico, tornou este material muito popular na detecção de radiação acima das centenas de KeV. A PET continua a ser a maior aplicação do BGO, apesar da sua longa constante de decaimento de 300 ns, facto que limita a resolução temporal das coincidências. O cristal Ortosilicato de Lutécio dopado com Césio (LSO) oferece a melhor combinação de propriedades para utilização em PET. Possui elevada densidade e número atómico, o que proporciona uma boa eficiência de detecção de fótons γ , uma baixa constante de decaimento que permite uma boa resolução temporal, e elevada emissão de luz, o que permite o uso de vários elementos por fotodetector. Foi recentemente desenvolvido o cristal Ortosilicato de Lutécio e Ítrio dopado com Césio (LYSO), uma variante do LSO em que alguns átomos do lutécio são substituídos por ítrio [27].

O tamanho do cristal é um factor determinante para a resolução espacial do PET. Teoricamente, quanto menores forem os cristais melhor é a resolução, uma vez que permite a existência de mais LORs. No entanto, os cristais não podem ser infinitamente pequenos. O número de LORs que podem ser detectadas é maior no centro do detector devido à geometria do sistema de anel de detectores. Assim a resolução espacial é superior no centro do detector e diminui à medida que nos aproximamos da periferia. Esta heterogeneidade da resolução espacial resulta da geometria do detector e não pode ser evitada [27].

Os fotodetectores mais utilizados em PET são os Tubos Fotomultiplicadores, os Fotodíodos Híbridos (HPDs) e os Fotodíodos de Avalanche (APDs). Têm em comum o facto de transformarem um impulso luminoso num sinal eléctrico mensurável, mas fazem-no de formas distintas. Os PMTs são dispositivos que convertem luz num sinal eléctrico e amplificam esse sinal através da emissão de electrões secundários [27].

A PET pode operar em modos de aquisição 2D e 3D. Pode efectuar aquisições no modo 2D, onde as orientações das LORs são limitadas a planos transaxiais devido ao detector possuir septos de tungsténio ou chumbo. Os aparelhos mais recentes podem adquirir no modo 3D. A limitação angular das LORs é significativamente diminuída no modo 3D, e o número total de contagens é bastante superior em comparação ao modo 2D, como se pode ver na Figura 6. Assim, uma PET no modo 3D permite aumentar a sensibilidade da PET, permitindo obter estudos com mais detecções coincidentes, ou estudos com o mesmo número de detecções coincidentes em menos tempo. O modo 3D é conseguido a partir do aumento da amostra axial, o que pode ser feito através da remoção dos colimadores existentes entre os anéis dos detectores (usados no modo 2D). É importante referir que, embora a remoção do sistema de colimação aumente 2 a 5 vezes os eventos verdadeiros, também aumenta o efeito de dispersão em mais de 50% [21, 24, 27]. Determinar as vantagens e desvantagens do modo 2D relativamente ao modo 3D continua a ser uma questão complexa [23].

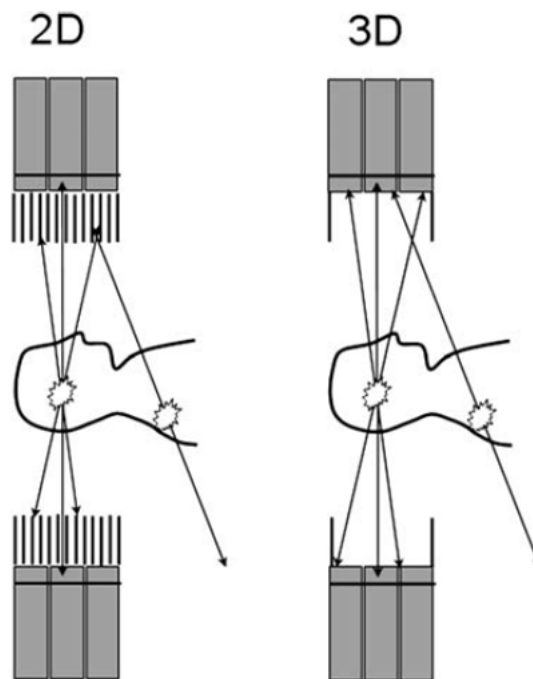


Figura 6 A ilustração mostra a aquisição de dados com septos (esquerda) e sem septos (direita) [23].

Os eventos de coincidência formam os dados brutos utilizados para reconstruir imagens de PET. Os eventos de coincidência registados podem ser agrupados num conjunto de projecções adquiridas, chamado sinograma, que pode ser uma tabela, ou ainda, uma representação gráfica das LORs registadas. Cada linha e coluna do sinograma representam, respectivamente, a posição angular do plano detector e a posição radial do evento ao longo do

plano detector. Durante a reconstrução da imagem retroprojectada, os dados adquiridos e armazenados nos sinogramas são recuperados e processados para fornecerem uma imagem do objecto. Os dados em modo 3D são mais complexos e, geralmente, são re-amostrados em formato 2D para a reconstrução [4, 21, 23, 27].

Várias correcções são essenciais para garantir a qualidade das imagens reconstruídas. Nomeadamente de decaimento, de atenuação e dispersão, para reduzir os efeitos resultantes da interacção dos fótons de 511 KeV com os tecidos, de eventos de coincidência aleatórios, que alocam erroneamente as origens das aniquilações, além de outras de menor impacto. Normalizações também devem ser realizadas para compensar a resposta não uniforme do sistema de formação de imagem. Algumas dessas correcções são implementadas no *hardware*, enquanto outras são executadas via *software*, podendo ser incorporadas no próprio algoritmo de reconstrução. É essencial que testes de calibração e controlo de qualidade sejam executados periodicamente, para garantir a fiabilidade e a qualidade dos resultados, em especial se o estudo for realizado com objectivos de quantificação [24].

5. A [¹¹C]-Racloprida

A medicina nuclear é uma especialidade médica que utiliza compostos (ou moléculas) marcados com radionuclídeos, os radiofármacos, para fins de diagnóstico e/ou terapia. Esses compostos têm afinidade por um determinado sistema, órgão ou receptor, geralmente onde possa existir uma doença, anormalidade ou grande actividade metabólica. Os radiofármacos quando utilizados em diagnóstico são administrados em quantidades suficientemente pequenas para não terem efeitos muito nocivos para o paciente e é necessário que este não afecte o parâmetro fisiológico que pretende medir [24]. Outra característica importante dos exames realizados com radiofármacos é a sua alta sensibilidade, isto é, é possível obter informações biológicas com concentrações de radiofármacos em níveis de nano ou picomolares. Além disso, a marcação de diferentes moléculas com um único radionuclídeo permite avaliações e estudos de um mesmo órgão ou sistema em seus aspectos tanto macroscópicos quanto moleculares [21, 24, 27].

Os critérios para a escolha do radiofármaco apropriado incluem diversas características, como as propriedades nucleares, propriedades biológicas, propriedades químicas e custos. Para a medicina nuclear as qualidades desejadas para um radiofármaco de diagnóstico são:

- Possuir uma semi-vida adequada para adquirir imagens, porém não muito longa devido a questões dosimétricas, ou seja, de modo a que as doses recebidas pelo paciente e pessoas próximas a ele sejam mantidas aos níveis mais baixos possíveis;
- Emitir radiação gama;
- Possuir uma ligação eficiente com a componente farmacológica, e o composto obtido não deve ser reconhecido pelo organismo como uma substância estranha/tóxica;
- Não deve provocar efeitos colaterais;
- Devem ser estáveis quimicamente durante a preparação e *in vivo*;
- A energia da radiação emitida deve encontrar-se numa janela de aceitação específica, para que seja elevada o suficiente para que a atenuação seja desprezável;
- Têm de estar disponíveis a um custo sustentável;
- Entre outras [21, 27].

Os radiofármacos em PET devem ter na sua constituição radionuclídeos emissores de positrões. Os radionuclídeos emissores de positrões são produzidos por um acelerador de partículas (ciclotrão) e incorporados por síntese orgânica em moléculas de interesse biológico (por exemplo, hidratos de carbono, ácidos gordos, aminoácidos e até mesmo fármacos). Os emissores de positrões mais utilizados são o ^{18}F (Flúor-18), ^{11}C (Carbono-11), ^{15}O (Oxigénio-15) e ^{13}N (Azoto-13). A Tabela II mostra algumas das suas características físicas, como a semi-vida física, a energia máxima e o seu alcance máximo. O alcance do positrão depende da sua energia de emissão e do tecido em que ocorre a emissão. Na tabela, o alcance é dado para a água. O carbono, oxigénio e o azoto estão presentes na maioria das moléculas biológicas e as propriedades bioquímicas não sofrem alterações drásticas após a introdução destes radionuclídeos em um composto [4, 21, 27, 31]. Como as semi-vidas físicas destes compostos são muito curtas, estes só podem ser utilizados se o ciclotrão estiver próximo do local de utilização [24, 27]. Por exemplo, a semi-vida física curta do Carbono-11, limita a possibilidade de transporte fora do local, mas tem a vantagem de permitir vários estudos de PET no mesmo indivíduo, no mesmo dia [4].

Tabela II Propriedades físicas dos isótopos emissores de positrões normalmente utilizados em PET [27].

Isótopo	Período de Semi-Vida (min)	Energia Máxima (keV)	Alcance Máximo (mm) (rms)
Carbono-11	20,4	960	0,69
Azoto-13	9,96	1190	0,91
Oxigénio-15	2,07	1720	1,44
Flúor-18	109,8	640	0,38

Actualmente, o radionuclídeo mais usado é o ^{18}F , marcado com a fluordesoxiglicose (FDG), um análogo da glicose que é consumido por células activas, de tal maneira que sua presença indica uma elevada taxa metabólica. Os quase 110 minutos de semi-vida do ^{18}F permitem que a FDG marcada seja transportada a locais de exame razoavelmente afastados do centro de produção, de modo que a PET realizada com ^{18}F -FDG é a dominante, com aplicações principalmente em oncologia e, em menor extensão, em neurologia, psiquiatria e cardiologia [24].

Os radiofármacos PET para serem úteis para o exame que tem como alvo o sistema nervoso central (SNC) têm de satisfazer um número de critérios. Em suma, os radiofármacos devem exibir uma elevada selectividade e afinidade para o receptor, para o alvo de ligação, bem como uma lipofilia suficiente para permitir a passagem da barreira hematoencefálica. Uma lipofilia demasiado elevada pode resultar numa elevada ligação não específica no cérebro. Radiofármacos adequados para o SNC, não são substratos para transportadores de efluxo, tais como a glicoproteína-P (Pgp), pois a Pgp pode limitar drasticamente a acumulação do radiofármaco no cérebro. Além disso, os radiofármacos devem ter um metabolismo adequado evitando a formação de radiometabolitos que penetrem no SNC. Para uma quantificação adequada da ligação ao alvo, um perfil farmacocinético adequado é de grande importância. Propriedades de cinéticas ideais de ligação ao receptor para os radiofármacos marcados com ^{11}C fornecem um pico na ligação específica dentro de 30-60 minutos após a injeção do radiofármaco para fornecer medições confiáveis. Finalmente, a marcação do radiofármaco deve ter uma radioactividade específica suficientemente alta assegurada pela radiosíntese e uma administração de massa do radiofármaco mínima para atender às *guidelines* das condições de traçadores e requisitos de segurança [4].

A Racloprida (S-(2)-3,5-dicloro-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)]-metil-2-hidroxi-6-metoxibenzamida) (figura 7), uma benzamida de substituição, é um composto sintético que actua como antagonista

dos receptores de dopamina D₂ e desta forma é um fármaco antipsicótico com uma elevada selectividade e afinidade para os receptores D₂ da dopamina [32].

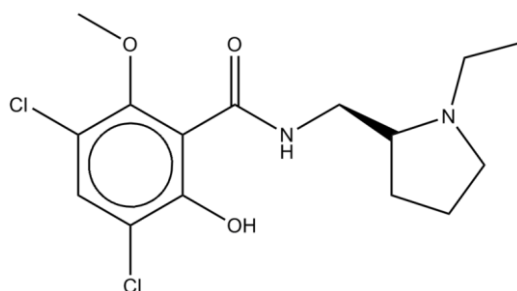


Figura 7 Racloprida

O Carbono-11 tem uma semi-vida física de 20,4 minutos e pode ser produzido pela reacção nuclear $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ sob a forma de dióxido de [^{11}C]-carbono ($^{11}\text{CO}_2$) num alvo de azoto gasoso com uma pequena percentagem de oxigénio [33]. O $^{11}\text{CO}_2$ é usado na preparação de precursores reactivos como o [^{11}C]-iodometano e [^{11}C]-iodoetano. A Racloprida pode ser marcada com Carbono-11 por *N*-etilação com [^{11}C]-iodoetano ou por *O*-metilação com [^{11}C]-iodometano. [33-35].

Em relação à sua distribuição, a [^{11}C]-Racloprida é rapidamente removida do plasma e do sangue corporal e atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica. Após a administração intravenosa, a ^{11}C -racloprida localiza-se nos núcleos da base (núcleo caudado e *putamen*), uma região com uma alta densidade de receptores D₂ [25, 33, 34, 36, 37]. O cerebelo não tem praticamente receptores D₂, portanto, a acumulação de [^{11}C]-Racloprida no cerebelo serve como uma medida da ligação não específica, ou associada a não receptores. A ligação não específica da racloprida é quase inexistente [35, 37-41].

Quanto à dosimetria da [^{11}C]-Racloprida não existe muita informação disponível em humanos. Estudos com aquisições dinâmicas obtidas mais de 2 horas após a injeção de [^{11}C]-Racloprida em três macacos *rhesus* mostraram uma acumulação precoce de actividade no fígado e rins, com actividade na vesícula biliar aumentando rapidamente em cerca de 20 minutos. As doses estimadas foram calculadas através de funções exponenciais (extrapolados para seres humanos). O órgão crítico foi a vesícula biliar com uma dose de radiação estimada de 0,061 mGy/MBq (224 mrad/mCi) [42].

Num estudo realizado em humanos, para a maioria dos indivíduos, o coração, rim e pulmões foram monotonamente decrescendo, enquanto o intestino e a bexiga urinária foram atingindo valores de pico em aproximadamente 20 minutos após a injeção. A vesícula foi multimodal (actividade diminui durante 15 - 20 minutos, seguido por um aumento da actividade de pico entre 40 e 50 minutos, seguido por uma rápida diminuição no restante da aquisição) em todos os 6 sujeitos. O órgão com maior dose absorvida foi a vesícula biliar, sendo a via biliar considerada a principal via de eliminação [42, 43].

Em relação aos efeitos adversos/colaterais, apesar de não ser provável de ocorrerem com a administração de [¹¹C]-Racloprida para fins de diagnóstico (geralmente menos do que 1 ou 2 microgramas de massa total), a administração de doses terapêuticas de racloprida não radioactiva mostraram induzir a acatisia e efeitos colaterais extrapiramidais. A gravidade e a duração desses efeitos parecem ser dose-dependente [34, 44].

6. Tomografia por Emissão de Positrões com [¹¹C]-Racloprida

Actualmente investigações em medicina nuclear avaliam predominantemente dois aspectos do sistema dopaminérgico: a ligação do transportador de dopamina pré-sináptico e a condição/quantidade do receptor de dopamina D₂ pós-sináptico. Tanto os pré como os pós-sinápticos podem ser alvos de marcadores de PET ou SPECT, ou seja, utilizando qualquer uma destas modalidades, vários aspectos funcionais de neurotransmissão dopaminérgica podem ser visualizados *in vivo* [45, 46].

Uma vez que o número de aparelhos de PET tem aumentado rapidamente, e estão disponíveis radiofármacos marcados com ¹⁸F para o receptor D₂, a PET/CT tem evoluído como uma ferramenta de pesquisa para a aplicação clínica em vários centros com PET/CT, acabando por muitas vezes por substituir os exames SPECT [46].

Uma vez que a grande maioria dos receptores D₂ estão localizados pós-sinápticamente, a imagiologia de receptores D₂ é frequentemente referida como imagem dos receptores D₂ pós-sinápticos. De acordo com a sua resposta farmacológica, os receptores de dopamina são divididos em receptores do tipo D₁ e os receptores de tipo D₂, como descrito anteriormente. Considerando que a avaliação dos receptores do tipo D₁ não ganhou qualquer significado clínico, uma série de investigações clínicas têm-se centrado sobre o sistema de receptores do tipo D₂ [46].

Os radiofármacos mais amplamente aplicados para imagiologia dos receptores do tipo D₂ com SPECT são o ¹²³I-IBZM e ¹²³I-Epidepride. Para PET, a ¹¹C-racloprida e a ¹⁸F-fallypride são mais comumente utilizados em centros europeus. Estes derivados de antagonistas de receptores da dopamina não são radiofármacos selectivos para o receptor D₂, uma vez que também se ligam ao receptor D₃. No entanto, a grande maioria dos receptores de tipo D₂ no corpo estriado são receptores D₂ e, portanto, refere-se a estes radiofármacos como marcador do receptor D₂. A afinidade e a selectividade para os receptores D₂ e as suas propriedades farmacocinéticas demonstraram variar consideravelmente entre radioisótopos disponíveis resultando em diferenças no que diz respeito às relações de ligação específica e o ponto de tempo óptimo para a aquisição [46].

Os receptores de dopamina em geral têm uma afinidade de ligação mais baixa para os agonistas do que para os antagonistas e por isso a maior parte dos radiofármacos PET para estudos dopaminérgicos são antagonistas [9].

A Racloprida quando marcada radioactivamente com o radioisótopo 11-Carbono, através da tomografia por emissão de positrões, pode ser utilizada para a visualização e quantificação *in vivo* de receptores de dopamina D₂ pós-sinápticos. Desde 1985, quando foi marcada pela primeira vez com o ¹¹C, a [¹¹C]-Racloprida tornou-se um dos agentes de imagem de neuroreceptores mais utilizados em PET e actualmente tem sido amplamente utilizado numa ampla gama de pesquisas que envolvem seres humanos, em que a quantidade de receptores D₂ no corpo estriado é de interesse [25, 43].

A PET com [¹¹C]-Racloprida avalia o grau de ligação da dopamina ao receptor D₂ da dopamina [47, 48] e deste modo os receptores de dopamina D₂ são estudados em relação à fisiopatologia de várias desordens neuropsiquiátricas [34, 39, 41, 48-51]. Além disso, a [¹¹C]-Racloprida mostrou ser sensível à competição da dopamina endógena, tornando-a adequada para o estudo dos efeitos farmacológicos sobre os receptores D₂ [43].

A [¹¹C]-Racloprida pode ser aplicada para estimar a ligação aos receptores de regiões ricas em receptores, como o corpo estriado, mas a ligação em regiões com baixa densidade de receptores D₂ é demasiado baixo para uma quantificação exacta [48]. O desenvolvimento de radiofármacos com maior afinidade para os receptores de dopamina D₂, como [¹¹C]-FLB457, permitiram medir locais com baixa densidade de receptores D₂ [48] [52].

A tomografia por emissão de positrões com [¹¹C]-Racloprida pode ser utilizado para diversas indicações, algumas destas são:

- Para determinar a densidade de receptores de dopamina do tipo 2 (D₂) no cérebro humano em condições normais e patológicas [37];
- Para confirmar a relação da diminuição da densidade de receptores de dopamina D₂ no corpo estriado com a idade, que pode estar associada a um declínio motor assim como das funções cognitivas [41, 53, 54].
- Para investigar várias desordens que envolvem deficiência de dopamina. Por exemplo, estudos em portadores sintomáticos e assintomáticos da Distonia Responsiva à Levodopa (DRD) demonstraram aumento da ligação da [¹¹C]-Racloprida aos receptores D₂ no corpo estriado nos indivíduos assintomáticos. Isto sugere que os portadores do gene DRD assintomáticos têm maior número de receptores D₂ do corpo estriado que podem protegê-los das manifestações clínicas da deficiência de dopamina [55].
- Em pacientes com a doença de Alzheimer, pode ser utilizado para examinar a distribuição e a quantidade de neuroreceptores, o que pode ajudar na análise de alterações degenerativas das populações de neurónios e sistemas neuroreceptores em pacientes com esta doença [56].
- Pode ser útil para estudar a função dopaminérgica do corpo estriado como uma maneira de diferenciar pacientes com Atrofia de Múltiplos Sistemas de pacientes com a doença de Parkinson [57].
- Para avaliar a densidade de receptores de dopamina D₂ em pacientes com esquizofrenia [52] [58].
- Na doença de Huntington, onde a ligação específica da [¹¹C]-Racloprida aos receptores D₂ pode servir como um dos parâmetros na previsão do desempenho em tarefas cognitivas [38]. Além disso, a ¹¹C-Racloprida utilizada em estudos de PET de portadores assintomáticos da doença de Huntington demonstrou reduções significativas de ligação nos receptores de dopamina no corpo estriado nestes indivíduos [50].
- Pode ser usado para avaliar a resposta ao tratamento de tumores hipofisários, tais como prolactinomas, com agonistas de dopamina (por exemplo, bromocriptina), e para prever o efeito de tal tratamento [33]
- É ainda utilizada para a diferenciação de doença de Parkinson de síndromes Parkinsónicas atípicas [59].

Como descrito anteriormente, existem várias indicações para a utilização do PET com [¹¹C]-Racloprida, no entanto, a indicação mais comum para a sua utilização é para realizar um diagnóstico diferencial de síndromes parkinsónicas. A indicação principal é a diferenciação de doença de Parkinson, a partir de outras síndromes neurodegenerativas parkinsónicas caracterizadas pela perda de receptores de D₂ (MSA, PSP, CBD e DLB) [9, 46].

Na realização da PET com [¹¹C]-Racloprida, assim como nos exames de medicina nuclear existem algumas precauções a considerar, como as que vou descrever de seguida:

- Gravidez: A possibilidade de gravidez deve ser avaliada em mulheres em idade fértil. Existem situações clínicas em que os benefícios para o paciente e para o feto, com base em informações derivadas do uso do radiofármaco, superam os riscos da exposição fetal à radiação. Nesta situação, o médico deve usar o critério e reduzir a actividade administrada ao valor mais baixo possível [60].
- Amamentação: Não se sabe se a [¹¹C]-Racloprida se distribui no leite materno. No entanto, devido à semi-vida física curta da [¹¹C]-Racloprida, qualquer excreção deste agente durante a lactação é susceptível de resultar em exposição à radiação significativa para a criança em amamentação. Deve-se suspender a amamentação durante duas horas [61].
- Pediátrico: Estudos sobre a relação da idade com os efeitos da [¹¹C]-Racloprida não foram realizados em crianças. No entanto, não são esperados problemas específicos de pediatria que limitariam a utilidade da [¹¹C]-Racloprida em crianças.
- Geriatria: Estudos sobre a relação da idade com os efeitos da [¹¹C]-Racloprida não foram realizados na população geriátrica. No entanto, estudos que incluíram pacientes mais velhos foram realizados e os problemas específicos de geriatria que limitaria a utilidade deste agente em idosos não foram observados. A idade tem sido relatada com um correlacionamento negativo com a ligação de [¹¹C]-Racloprida. Num estudo, com voluntários na faixa etária 24-73 anos, a ligação aos receptores de dopamina D₂ diminuiu com a idade a uma taxa estimada de 7,9% por década. Este declínio na ligação da [¹¹C]-Racloprida pode ser devido a uma diminuição relacionada à idade no número de receptores e do fluxo sanguíneo cerebral. Diminuições significativas relacionadas à idade ocorrem relativamente cedo na vida (40 anos de idade) [53, 54].

Geralmente este exame está contra-indicado em doentes que não consigam cooperar durante o exame, mulheres grávidas e mulheres que estejam a amamentar [46].

Em relação à preparação do doente para a realização do exame existem dois pontos importantes, ou seja, o doente deve suspender a medicação que afecte a ligação aos receptores D₂ (medicação antiparkinsoniana, em particular os agonistas da dopamina, neurolépticos e outros medicamentos, como por exemplo, a metoclopramida, a cinarizina, flunarizina, anfetaminas, metilfenidato, entre outros) com uma duração que depende do tempo de eliminação e da semi-vida biológica do respectivo medicamento, e ainda confirmar se o doente tem capacidade para cooperar na realização do exame [46].

Deve ser registada toda a informação considerada pertinente, ou seja, a história do doente com um particular foco nas desordens neurológicas e psiquiátricas e deve-se realizar uma avaliação do estado neurológica e psiquiátrico do doente. Deve ainda ser avaliada a capacidade do doente em permanecer imóvel durante o exame e caso este não seja possível deve-se proceder à sua sedação. Deve-se ficar com a informação de estudos imagiológicos recentes (CT, MRI) e registar a medicação que o doente toma e quando tomou a última vez [46].

Em relação ao posicionamento do doente este deve ser encorajado a esvaziar a bexiga antes do início da aquisição para assegurar o máximo conforto e diminuir a exposição à radiação. Deve ser posicionado confortavelmente e a cabeça deve ser levemente restrita a movimentos [46].

A [¹¹C]-Racloprida deve ser injectada de forma intravenosa em forma de *bólus* e lentamente (20 segundos) sendo lavada a linha intravenosa com solução salina posteriormente. O início do estudo é imediatamente após a injeção do radiofármaco e caso seja necessário uma quantificação que utilize uma análise cinética e um tecido de referência no método de interesse, deve-se realizar um estudo dinâmico de 50 a 60 minutos de duração. A actividade a administrar deve ser entre 220 e 370 MBq (5,9 e 10 mCi) [35, 46, 54].

A avaliação visual deve auxiliar a avaliação quantitativa e dar uma ideia quando a ligação do radiofármaco ao receptor D₂ é normal, elevada ou reduzida. Em particular a avaliação visual pode fornecer informações sobre assimetria esquerda e direita e sobre as estruturas mais afectadas (ou seja, sub-regiões do corpo estriado) [46]. Tanto a medicação como artefactos técnicos devem ser criticamente examinados durante a interpretação das imagens [46].

A semiquantificação é obrigatória para avaliar objectivamente a ligação do radiofármaco aos receptores D₂ do corpo estriado [46]. A interpretação de resultados quantitativos baseia-se na comparação entre os valores de ligação específica do receptor D₂ obtidos por meio de

técnicas de ROI com os dos controlos normais. Em geral, a ligação do receptor D₂ é avaliada por todo o corpo estriado. Adicionalmente, a cabeça do núcleo caudado e *putamen* podem ser avaliadas separadamente, ou o *putamen* pode ser dividido [46].

A interpretação deve ser baseada numa avaliação visual e ainda mais importante nos resultados de uma avaliação quantitativa e deve permitir chegar à conclusão de quando a ligação aos receptores pós-sinápticos é normal, elevada ou comprometida e ainda avaliar a extensão e as características da ligação aos receptores D₂ comprometida [46].

Na interpretação da PET com [¹¹C]-Racloprida pode-se verificar que em pacientes com DP a ligação da ¹¹C-Racloprida é normal ou aumentada no *putamen* e normal no núcleo caudado. Este aumento da ligação no *putamen* no início da doença é geralmente interpretado como um mecanismo compensatório que envolve a regulação dos receptores, mas isto continua a ser discutido. De facto, alguns estudos histológicos de animais mostram que uma grande e quase completa degeneração dopaminérgica é necessária para regular a alta expressão do receptor de dopamina. Em DP avançada, a ligação da ¹¹C-Racloprida normaliza no *putamen* e mais frequentemente diminui no núcleo caudado. Esta redução da ligação do radiofármaco pode reflectir ou a progressão da doença ou um efeito da medicação dopaminérgica [62].

Em contraste com a doença de Parkinson, o diagnóstico clínico de síndromes Parkinsónicas é muitas vezes difícil de início, mas torna-se mais fácil depois de vários anos. Assim, a imagiologia funcional pode ser útil para diferenciar os diferentes tipos de parkinsonismo em fases iniciais [62].

Nos estágios iniciais da DP, a densidade dos receptores D₂ pós-sináptica é regulada enquanto em síndromes parkinsónicas atípicas, ou seja, na AMS, PSP e DCB, uma normal ou diminuição da densidade dos receptores é encontrada. Para uma correlação da densidade de receptores D₂ pós-sinápticos no *putamen* e no núcleo caudado (corpo estriado), medidas quantitativas da ligação de [¹¹C]-Racloprida combinadas com a comparação dos valores de referência, são recomendadas para o diagnóstico confiável [59].

O estudo da expressão de receptores de dopamina diferencia AMS de DP. Em AMS, em contraste com DP sem tratamento, uma redução significativa da ligação de [¹¹C]-Racloprida no corpo estriado é conhecida, o que sugere uma degeneração dos receptores D₂. No entanto, a ligação de [¹¹C]-Racloprida é reduzida em pacientes com DP idiopática que tomam medicamentos dopaminérgicos, indicando que em DP avançada, existem algumas sobreposições entre o AMS e o DP, o que leva a um difícil diagnóstico diferencial confiável [9, 62].

Na PSP a PET/CT mostra uma diminuição da ligação pós-sináptica do radiofármaco no corpo estriado, o que é consistente com a redução de expressão do receptor encontrada *post mortem* nesta doença. Esta degeneração dopaminérgica pós-sináptica pode ser uma boa forma de separar DP idiopática de PSP. Mas, em pacientes que se encontram em estádios finais de DP idiopática, o uso de medicamentos agonistas, reduz a ligação da [¹¹C]-Racloprida o que torna difícil diferenciar PSP de DP tratado [9, 62].

Parte III: Protocolo Utilizado no ICNAS

Durante o período de estágio mencionado anteriormente estive presente na realização de 37 situações clínicas em que se efectuaram PET/CT com [¹¹C]-Racloprida, nas quais realizei várias funções, assim como, elaboração do protocolo utilizado, a preparação, a administração do radiofármaco e a aquisição das imagens do doente.

A elaboração do protocolo actualmente utilizado no ICNAS foi todo um processo que envolveu uma pesquisa bibliográfica e a presença de uma equipa dinâmica e multidisciplinar pertencente ao ICNAS.

Posteriormente irei descrever todos os passos envolvidos na realização da PET/CT com [¹¹C]-Racloprida, com especial destaque nos que estive mais presente, e deste modo expor o protocolo/procedimentos utilizado no ICNAS.

Os exames foram realizados num aparelho PET/CT *Gemini GXL 16* da *Philips* (Figura 8). A CT deste aparelho é de 16 cortes, e no PET a aquisição é realizada em modo 3D e os detectores são acoplados a cristais de GSO.

O PET/CT do ICNAS é constituído por:

- Consola de execução de operações (não está presente na Figura 8).
- Sistema de separação das *gantries* PET/CT.
- Sistema de *gantry* do PET.
- Sistema de *gantry* da CT.
- Mesa do doente.



Figura 8 PET/CT *Gemini GXL 16* da *Philips*.

Consola de Execução de Operações

A consola de execução de operações é composta pelas estações de trabalho, pelos computadores e pelos dispositivos remotos utilizados para iniciar e controlar as aquisições de CT e de PET pretendidas e realizar análises de dados das aquisições. A consola é constituída por:

- Computador do CT;
- Computador do PET.

Sistema de Separação das Gantries PET/CT

O sistema de separação das *gantries* permite afastar ou aproximar fisicamente a *gantry* do PET da *gantry* do CT. A separação permite um maior acesso ao doente e um sistema mais aberto para doentes claustrofóbicos.

Sistema de Gantry do PET

A *gantry* do PET contém os detectores e o painel de controlo da *gantry*, necessárias para a aquisição de PET. O controlo da *gantry* fica localizado de cada lado de cada *gantry*, é constituído por uma série de botões e indicadores luminosos utilizados para movimentar a mesa do doente, activar os marcadores *laser*, indicar o estado do sistema e permite, em caso de necessidade, uma paragem de emergência do sistema durante a preparação e execução da aquisição de dados.

Sistema de Gantry da CT

A *gantry* da CT é constituída por um aparelho de raios X, dispositivos electrónicos e painel de controlo da *gantry* necessário para a realização de uma aquisição CT. O painel de controlo é o mesmo daquele que está descrito para o sistema de *gantry* do PET.

Mesa do Doente

A mesa do doente é utilizada para movimentar o doente através das *gantries* durante os procedimentos necessários para a aquisição de dados tanto em CT como em PET. Trata-se de uma plataforma motorizada na qual é deitado o doente durante o procedimento de aquisição. Através de controladores localizados lateralmente nas *gantries* e na consola de execuções de operações, é possível movimentar a mesa na vertical e na horizontal. Para cada tipo de aquisição existe uma posição específica.

1. Marcação do Exame

A marcação do exame é a primeira etapa para a elaboração da PET/CT com [¹¹C]-Racloprida. Este procedimento foi realizado pela equipa administrativa do ICNAS e pelos médicos responsáveis pela requisição do exame. Nestes casos, o médico enviou por via correio electrónico os dados dos doentes (dados pessoais e situação clínica) e estes foram marcados na agenda do ICNAS às sextas-feiras. O horário das marcações foi um doente às 10h00 e outro às 14h00.

Durante este período de estágio foram marcados 37 doentes, com as situações clínicas descritas no ponto 4 da Parte I deste Relatório de Estágio, com ausências de algumas sextas-feiras e com agendamentos por vezes de apenas um dos horários descritos.

2. Preparação do Doente Anteriormente ao Exame

Após a marcação do exame, e apesar do médico requerente já ter feito uma abordagem sintética sobre o exame ao doente, enviou-se aos doentes uma carta com toda a informação sobre a realização do exame, ou seja, sobre como é realizado o exame, a preparação necessária, as suas contra-indicações e a duração total do exame.

Em relação às contra-indicações/limitações, apesar do médico requerente as ter comunicado ao doente, estas foram enviadas de modo a garantir que realmente não existiam. Estas são as seguintes:

- a. Incapacidade absoluta de cooperar ou claustrofobia (a sedação não é uma opção para este protocolo);
- b. Incapacidade absoluta para se deitar na mesa do PET/CT para tempos de aquisição longos (90 minutos);
- c. Impossibilidade de obtenção de acesso venoso para injeção do radiofármaco;
- d. Epilepsia;
- e. Traumatismo craniano severo;
- f. Ter sido operado ao cérebro;
- g. Ter tido ou ter um tumor cerebral;
- h. No caso de o doente ser do sexo feminino, estar grávida.

No caso de não existir nenhuma destas contra-indicações, em relação à preparação dos doentes, o médico requerente pediu a estes para suspenderem a medicação que afecte a ligação aos receptores D₂ (medicação antiparkinsoniana, em particular os agonistas da dopamina, neurolépticos e outros medicamentos, como por exemplo, a metoclopramida, a cinarizina, flunarizina, anfetaminas, metilfenidato, entre outros) com uma duração que depende da hora de marcação do exame. No caso do exame estar marcado para as 10 horas devia suspender a medicação da noite anterior ao exame e no caso de o exame estar agendado para as 14 horas, o doente devia suspender a medicação da manhã do dia do exame.

3. Realização do Registo do Doente no ICNAS

Imediatamente após a chegada dos doentes ao ICNAS, estes foram inscritos na base de dados pela equipa da recepção, no qual foi feito o registo dos seus dados pessoais e aquisição dos documentos necessários. Neste momento também foi realizada a comunicação por via telefónica da recepção para a unidade de produção, constituída pelo laboratório de radiofarmácia e ciclotrão (piso -2), na qual estes foram informados que podiam dar início à produção da [¹¹C]-Racloprida.

4. Síntese da [¹¹C]-Racloprida

A ¹¹C-racloprida sendo um radiofármaco marcado com um radioisótopo com uma semi-vida física curta (20 minutos), como descrito anteriormente, tem de ser produzido no local da sua utilização e apenas quando o doente chega ao ICNAS. Neste caso o radiofármaco foi produzido no local, no laboratório de radiofarmácia e ciclotrão, no piso -2 do ICNAS, segundo as normas de Boas Práticas de Fabrico (*BPF*) e submetido aos testes de controlo de qualidade tal como definido na Farmacopeia Europeia [63].

5. Realização da História Clínica do Doente

Após o registo dos doentes na recepção, estes foram encaminhados até ao gabinete médico (piso 0), onde foram realizadas as suas histórias clínicas pelo médico especialista em

medicina nuclear, ficando toda a sua informação clínica no processo do ICNAS. Na história clínica o médico além das perguntas existentes de acordo com a situação clínica do doente, preencheu um documento que incluía perguntas mais específicas. A medicação e as suas respectivas horas foram questionadas e registadas. Todos os resultados dos exames anteriores do doente foram copiados e deste modo arquivados com o processo do doente. No final, estes doentes ainda assinaram um consentimento informado, onde autorizam o uso dos seus dados para fins de investigação.

6. Preparação do Doente após a Chegada ao ICNAS

Os doentes após realizarem a história clínica foram encaminhados para uma sala de repouso/preparação individual no piso -1 (piso do PET), onde vestiram um fato azul e lhes foi colocado um cateter ligado a um sistema de soro. A finalidade da colocação do soro foi de hidratação e também para garantir uma via de acesso para a administração do radiofármaco até à sua entrada no tomógrafo PET/CT. Este passo foi realizado por um técnico de medicina nuclear.

7. Controlo de Qualidade do PET/CT

Antes de se iniciar os exames, o técnico de medicina nuclear em colaboração com o técnico de radiologia, procedeu sempre ao controlo de qualidade do PET/CT. Para a sua realização fez-se três testes, descritos de seguida.

PET Daily QC (Controlo de Qualidade Diário do PET)

Este procedimento de controlo de qualidade (CQ) é realizado para otimizar o desempenho e a qualidade da imagem do sistema de imagens de PET. O sistema PET utiliza o programa de CQ diário de PET, um programa semi-automático para a realização de testes de controlo de qualidade. O programa de CQ diário de PET inclui os seguintes procedimentos:

Inicialização do Sistema: A inicialização do sistema reinicia o *hardware* e o *firmware* no sistema e realiza uma série de auto-diagnósticos. Se a inicialização do sistema falhar, o programa pára. A inicialização do sistema requer aproximadamente cinco minutos para ser concluída.

Aquisição de Referência: O sistema adquire os deslocamentos análogos de todos os canais fotomultiplicadores como dados de referência. Esses valores de referência são usados pela electrónica de processamento do aparelho como uma referência em cada aquisição de dados e após a aquisição de referência. O sistema exibe uma mensagem que indica quando a aquisição de referência foi realizada com êxito. Se os valores de referência medidos estiverem fora do alcance estabelecido, o sistema realizará automaticamente uma calibração do deslocamento e, em seguida, adquire novamente os dados de referência.

Calibração de ganho de PMT: Esta calibração otimiza o ganho electrónico para cada canal de PMT. Se não for possível para o sistema calibrar todos os PMT's para o valor de ganho alvo dentro do número permitido de tentativas, o sistema exibirá uma mensagem de falha.

Teste e Análise de Energia: Este teste adquire dados de exibição de lista e calcula os centróides e o FWHM (*Full Width at Half Maximum*) de energia global e total. Se o sistema detectar um problema com o teste de energia, ele realiza automaticamente uma calibração de energia.

Aquisição e Análise de Sinograma de Emissão: O sistema realiza automaticamente um procedimento de aquisição e análise de sinograma de emissão. Durante o procedimento, o sistema adquire dados automaticamente para o sinograma de CQ de emissão por dois minutos com a fonte de pontual de ^{22}Na (Sódio) centralizada num campo de visão de 256 mm. O objectivo do teste é alertar quando o descompasso do sistema afecta a qualidade da imagem, ou quando o *hardware* de aquisição está com defeito.

Os procedimentos do CQ diário do sistema PET foram os seguintes:

1. Obteve-se o fixador da fonte pontual e inseriu-se a fonte pontual de 100 μCi de ^{22}Na ;
2. Posicionou-se o fixador da fonte para colocar a fonte no centro do campo de visão dentro da *gantry* da PET (Figura 9);

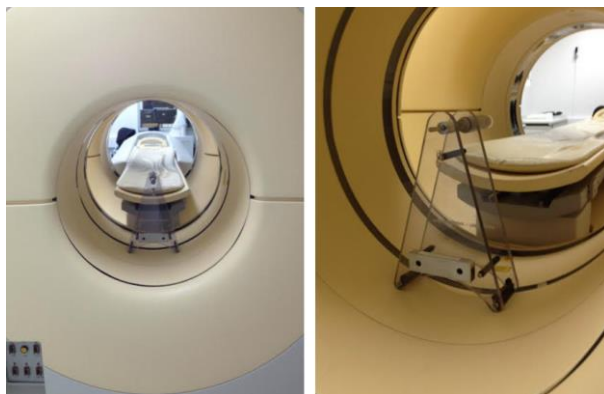


Figura 9 Posicionamento da fonte radioactiva selada de ^{22}Na para realização do controlo de qualidade do PET.

3. Moveu-se o *subpallet* para o modo de PET;
4. No *host* de CT, seleccionou-se **Home** e depois **PET Daily QC**. Uma janela foi aberta e solicitou que se pressionasse **Enter** para continuar;
5. Quando os procedimentos de CQ diário de PET foram concluídos, fechou-se a caixa de dialo e removeu-se a fonte de ^{22}Na e o fixador (Figura 10).

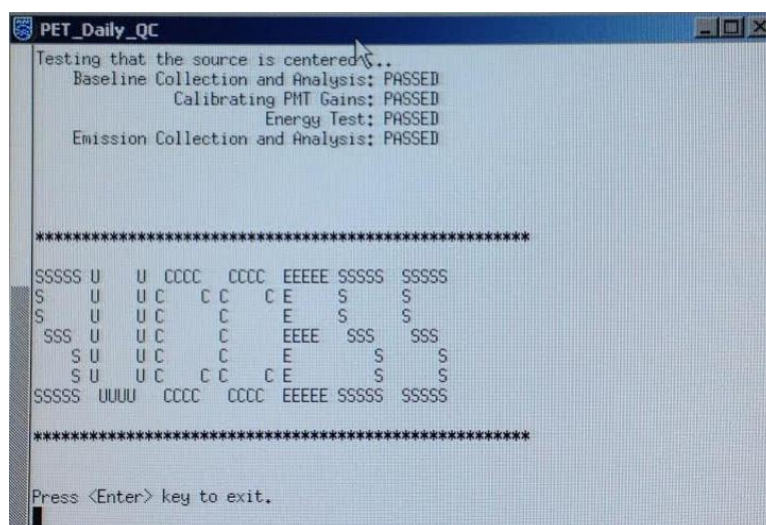


Figura 10 Janela final do controlo de qualidade do PET.

CT Tube Conditioning (Condicionamento do Tubo)

O condicionamento do tubo é um processo que permite retornar o tubo à temperatura normal de operação. Realizou-se o condicionamento do tubo diariamente antes da realização de exames e sempre que o sistema permaneceu inactivo por mais de duas horas.

Os procedimentos para a realização deste teste foram os seguintes:

1. Para activar o condicionamento do tubo, ajustou-se a mesa do paciente para que a posição vertical do *pallet* do paciente ficasse no isocentro da abertura (figura 11);
2. Ajustou-se a posição horizontal da mesa do paciente, movendo o *subpallet* de modo que o sistema ficasse em modo de CT e moveu-se o *pallet* do paciente de modo que a extremidade do *pallet* ficasse exactamente dentro da abertura da *gantry* de CT (Figura 11);



Figura 11 Posicionamento da mesa para o *CT Tube Conditioning* e *CT Air Calibration*.

3. Certificou-se que não existia ninguém na sala de exames;
4. Na área de trabalho de aquisição, clicou-se em **Home** > **Utilities** e, em seguida, seleccionou-se **CT Tube Conditioning**. A janela **Tube Conditioning** foi aberta;
5. Clicou-se em **Short CT**;
6. Na janela **Perform Short Tube Conditioning** clicou-se em **OK**;
7. Concluiu-se o procedimento seguindo as instruções exibidas no monitor.

CT Air Calibration (Calibração do Ar)

A calibração do ar é uma parte da manutenção do sistema usada para normalizar os valores de CT das imagens examinadas e remover artefactos em forma de anel. Para garantir o funcionamento adequado do equipamento efectuou-se a calibração do ar diariamente. Os procedimentos para a realização deste teste foram os seguintes:

1. O posicionamento da mesa foi igual ao descrito para o *CT Tube Conditioning*;
2. Na área de trabalho de aquisição, clicou-se em **Home** e, em seguida, clicou-se em **CT Air Calibration**. A janela **Air** foi exibida;
3. Clicou-se em **Start**:

4. O sistema exibiu uma caixa de diálogo;
5. Verificou-se se não existia ninguém na sala de exames e clicou-se em **OK**;
6. Quando foi solicitado, analisou-se a imagem exibida para verificar que não havia objectos no campo do varrimento;
7. Quando terminou, o sistema exibiu uma mensagem. Clicou-se em **OK** para continuar;
8. Quando a calibração do ar ficou concluída apareceu uma mensagem e clicou-se em **OK**.

8. Introdução do Protocolo de Aquisição do Exame PET/CT com [11C]-Racloprida

Enquanto os doentes aguardavam na sala de repouso, o técnico de medicina nuclear inseriu o protocolo do exame com os dados do doente no computador de aquisição do PET/CT, da seguinte forma:

- a. Registrou-se dos dados pessoais do doente (Figura 12);



Figura 12 Janela do registo dos dados do doente.

- b. Seleccionou-se o separador *MI* para ter acesso aos protocolos de PET/CT dinâmicos e cerebrais e escolheu-se depois o protocolo *RACDynBrainLM30fr* (Figura 13 e Figura 14);



Figura 13 Janela da escolha dos protocolos dinâmicos e cerebrais.



Figura 14 Janela da escolha do protocolo *RACDynBrainLM30fr*.

- c. Preencheu-se os dados em relação à dose e hora de administração.

9. Posicionamento do Doente no PET/CT

Aproximadamente 15 minutos antes da chegada do radiofármaco ao piso -1, o técnico de medicina nuclear pediu ao doente para ir à casa de banho esvaziar a bexiga e de seguida procedeu-se ao posicionamento do doente na cama do PET/CT, da seguinte forma (Figura 15):

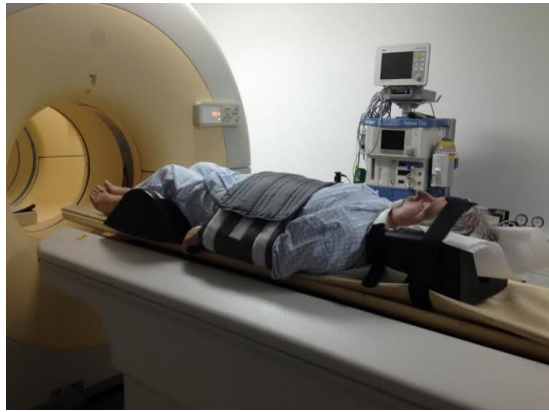


Figura 15 Posicionamento do doente na cama do PET/CT.

- d. O doente foi colocado em decúbito dorsal, com a orientação dos pés primeiro (*feetfirst*) de forma a garantir acesso aos membros superiores do doente para proceder a injeção do radiofármaco;
- e. A cabeça do doente foi imobilizada para evitar movimentações voluntárias e/ou involuntárias por parte do doente. Para esse efeito foi utilizado o suporte de cabeça. A cabeça do doente deve ser posicionada com o plano coronal paralelo ao suporte e mesa do PET/CT. A linha infra-órbito-meatal deve ser perpendicular ao plano coronal e à mesa do PET/CT. Através dos *lasers* deve-se garantir que a linha que une os dois pontos infra-orbitais coincida com o plano axial e o *laser* longitudinal com o plano sagital (**Figura 16**);

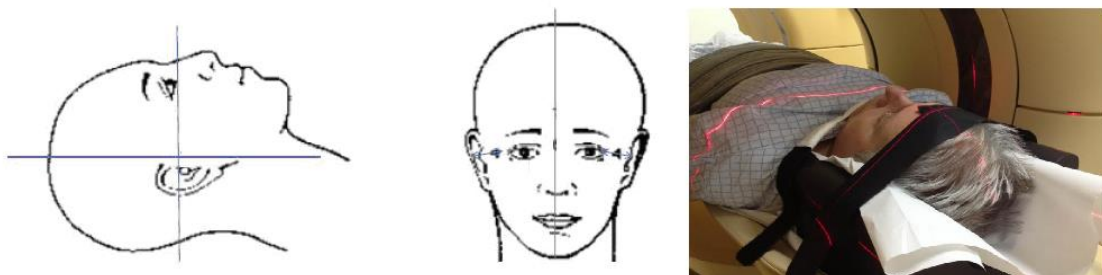


Figura 16 Posicionamento da cabeça do doente.

- f. Os braços do doente foram colocados longitudinalmente em relação ao corpo, com a ajuda de uma fita para os segurar;
- g. De forma a reduzir a lordose lombar utilizou-se um suporte debaixo dos joelhos o que contribui também para o conforto do doente;

- h. O doente foi assim instalado confortavelmente e de modo a permanecer a uma temperatura adequada à realização do exame, utilizaram-se mantas;
- i. Subiu-se a cama do PET até aos 185 mm;
- j. Posicionou-se a mesa (*subpallet*) na posição de CT;
- k. Moveu-se a mesa para dentro da *gantry* até que o doente ficasse na posição inicial para efectuar a aquisição do topograma. A aquisição do topograma ocorre na direcção *Out*, ou seja para fora. A mesa do doente deverá ser movimentada para o interior da *gantry* até cobrir a extensão da cabeça sujeita a varrimento para obtenção dos topogramas (AP e Perfil) (**Figura 17**). Para isso utilizou-se o *laser* externo para centrar o doente;

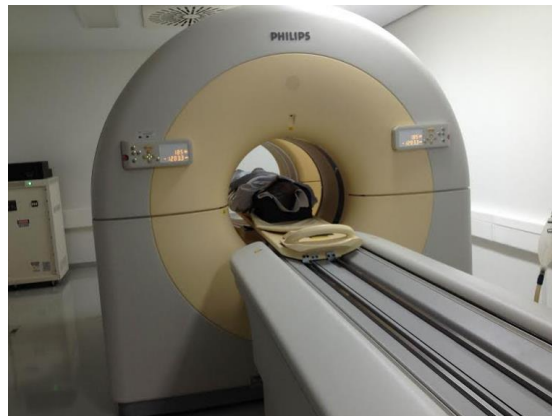


Figura 17 Posicionamento do doente no PET/CT no início do exame.

- l. Falou-se com o doente a referir que se ia dar início ao exame e que este a partir deste momento não se podia mover durante todo o exame.

10. Aquisição da PET/CT e Injecção do Radiofármaco

Imediatamente após o posicionamento do doente na cama, o técnico de medicina nuclear realizou uma série de passos:

- 1. Dois topogramas, para verificar se a cabeça se encontrava no isocentro do campo de visão. As características do topograma foram:
 - Comprimento do varrimento: 350 mm;
 - Tensão: 120 kV;
 - Corrente: 30 mA;

FOV (*Field of View* – Campo de Visão): 500 mm.

- Ajustou-se os campos da CT (azul) e do PET (azul claro) no topograma **Figura 18**. O campo do CT deverá ser sempre ligeiramente superior ao campo do PET para a posterior correcção de atenuação;

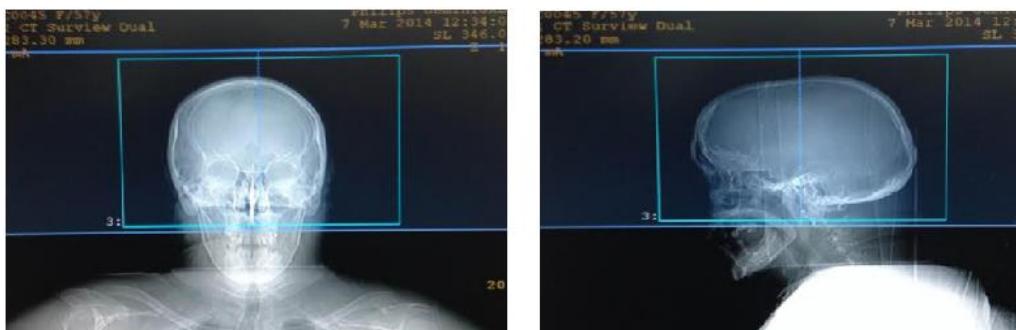


Figura 18 Ajuste dos campos da CT e PET nos dois topogramas.

- Realizou-se a TAC com os seguintes parâmetros:

Comprimento do varrimento: 200 mm;

Direcção da mesa: Out;

Espessura do corte: 5 mm;

Incremento: 5 mm;

Tensão: 120 kV;

Corrente: 70 mAs;

Colimação: 16x1.5;

Pitch: 0.813;

Tempo de Rotação: 0.5 segundos;

FOV (*Field of View* – Campo de Visão): 600 mm;

Matriz: 512.

- Após a aquisição das imagens de CT, o sistema avança automaticamente para a aquisição das imagens PET com as seguintes condições:

Modo de Aquisição: *mode List*;

FOV (*Field of View* – Campo de Visão): 256 mm;

Tempo de aquisição: 90 minutos;

Comprimento do varrimento: 350 mm;

Isótopo radioactivo: ^{11}C ;

Frames: $(4 \times 0.25) + (4 \times 0.5) + (3 \times 1) + (2 \times 2) + (5 \times 4) + (12 \times 5)$ minutos (30 frames com um tempo total de aquisição de 90 minutos);

5. Aparece no ecrã, um indicador para mover a mesa do doente até a posição PET, quando atingir a posição, o indicador desaparece.
6. A partir deste momento, o exame PET é iniciado pelo técnico de medicina nuclear no momento da administração da [^{11}C]-Racloprida. Realizaram-se administrações por via intravenosa de 555 a 740 MBq (15 a 20 mCi) em forma de *bólus*.

11. Finalização do Exame e Reconstrução das Imagens Adquiridas

No fim da PET/CT, irá surgir uma janela com uma mensagem a informar que o sistema atingiu o fim do tempo para aquisições de dados e nessa altura carregou-se em *End Study* para finalizar o estudo.

No final do exame as imagens de PET/CT foram reconstruídas através do LOR-RAMLA e os dados de emissão foram corrigidos para a atenuação utilizando o CT realizado.

12. Processamento e Análise das Imagens

Após a reconstrução das imagens, estas foram processadas e analisadas. No processamento foi realizado uma quantificação utilizando um modelo cinético para estimar a ligação específica da ^{11}C -Racloprida aos receptores D_2 . Foram realizadas curvas actividade-tempo a partir de um conjunto de regiões de interesse (*Regions of Interest* - ROI's) e foram realizados cálculos utilizando o cerebelo como o tecido de referência.

Uma análise visual das imagens foi realizada pelo médico especialista em medicina nuclear, no entanto, não foi possível ter acesso a estas.

Parte IV: Discussão

Neste capítulo irei fazer uma reflexão crítica onde irei incluir as aprendizagens, dificuldades e sugestões, fazendo deste modo uma avaliação geral do estágio.

No que se refere ao título do relatório de estágio, “Importância da [¹¹C]-Racloprida no Diagnóstico de Síndromes Parkinsonianas com Tomografia por Emissão de Positrões (PET)”, este foi escolhido porque além de se enquadrar no conhecimento teórico leccionado durante o primeiro ano do mestrado, também seria uma mais-valia para a minha aprendizagem, visto a ¹¹C-Racloprida ser um radiofármaco utilizado pela primeira vez em Portugal no ICNAS e ainda se encontrar num período de investigação.

Em relação ao local de estágio, o ICNAS, foi o local escolhido para a realização do meu estágio, pois por ser considerado um instituto de investigação permitiu-me ter contacto com uma dinâmica que me incentiva e no qual tenho bastante interesse.

Sobre os casos clínicos apresentados, trinta e sete, existem situações clínicas em que existe um número muito reduzido de doentes, como a Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) e a Demência de Corpos de Lewy (LBD), um e quatro respectivamente. Como consequência acabei por não estar tão em contacto com doentes que apresentavam essas doenças, mas como este projecto científico ainda está em desenvolvimento no ICNAS, esta falha não se apresentará para este projecto. De acordo com a bibliografia existe uma grande dificuldade em realizar o diagnóstico de síndromes parkinsonianas diferentes. Existem estudos sobre a diferença entre a quantidade de receptores de dopamina D₂ da doença de Parkinson de síndromes parkinsonianas atípicas, no entanto, o objectivo deste projecto de investigação é o de distinguir a quantidade de receptores dopaminérgicos D₂ entre todos os síndromes parkinsonianas descritos no relatório. De acordo com este objectivo foi possível realizar um estágio em que faço referência à aplicação clínica da [¹¹C]-Racloprida em PET/CT.

Relativamente ao fundamento teórico deste trabalho foi exposta uma síntese de todos os aspectos considerados importantes para a realização deste estágio.

Em relação ao protocolo utilizado no ICNAS, existem vários pontos que irei dar maior relevância, sendo esses aqueles em que estive mais envolvida.

No que diz respeito à elaboração deste protocolo, este foi realizado por mim e por uma equipa multidisciplinar pertencente ao ICNAS. Estiveram nesta equipa médicos, químicos, físicos, matemáticos, técnicos de medicina nuclear, técnicos de radiologia e administrativos. Este

foi produzido pela experiência de cada um e com recurso a bibliografia existente, sendo esta na sua maioria artigos científicos.

Para realizar a PET/CT com a [¹¹C]-Racloprida o doente teve de seguir várias etapas nas quais vários profissionais estiveram envolvidos.

Em relação à marcação destes exames, foi sugerido desde início um dia específico assim como horas específicas, o que facilitou a dinâmica do instituto, assim como o meu estágio, pois o dia da aplicação prática foi mais focalizado num dia, enquanto nos outros dias permitiu-me fazer pesquisa bibliográfica.

A preparação do doente é um dos passos, que apesar de não estar envolvida directamente, mas pelo conhecimento adquirido através da pesquisa bibliográfica, considero que deva ser reflectido. No que diz respeito à suspensão da medicação o protocolo realizado no ICNAS não está em concordância com a bibliografia, pois esta refere que a medicação deve ser suspensa com uma duração que depende do tempo de eliminação e da semi-vida biológica do respectivo medicamento, enquanto a realizada pelos doentes neste estágio foi a suspensão da última medicação da noite ou da manhã dependendo do horário da marcação e sendo esta completamente independente do tipo de medicação. A explicação seria porque os doentes quando estão muito tempo sem a medicação podem ficar de tal forma debilitados/alterados que torna a realização do exame impossível. Ainda outro aspecto que não está em concordância com a bibliografia, é a sedação, ou seja, o ICNAS optou por nunca realizar a sedação dos doentes devido ao facto da inexistência de pessoal qualificado para a realização deste procedimento, enquanto a bibliografia refere que esta possa ser realizada. Deste modo apenas realizaram exame os doentes que se apresentavam em condições estáveis e que conseguiam permanecer imóveis voluntariamente durante 90 minutos.

No momento do registo do doente, como referi no relatório, houve um aviso por via telefónica da recepção para o piso -2 (unidade de produção de radiofármacos – ICNAS Produção) sobre a chegada do doente. Este passo é possível devido à relação de cooperação existente entre o ICNAS e o ICNAS Produção, e é de extrema importância porque deste modo foi possível gerir situações inesperadas, como por exemplo o atraso ou a falta do doente, esta de forma a não haver gastos desnecessários para ambas as instituições.

A história clínica por vezes não foi possível ser de ser realizada com sucesso, pois muitas das vezes a situação em que se encontrava o doente não o permitiu que este colaborasse. Apesar da existência dessa falha, foi realizado um esforço para ser adquirido do hospital essa informação em falta.

Os seis passos que se seguem na realização do protocolo foram quase exclusivos do técnico de medicina nuclear, sendo desta forma os que mais contribui e me envolvi. Esses passos são: a preparação do doente após a chegada ao ICNAS, o controlo de qualidade da PET/CT, a introdução do protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹¹C]-Racloprida, o posicionamento do doente no PET/CT, a injeção do radiofármaco e posterior início da aquisição e finalização do exame.

Em relação à preparação do doente, não posso deixar de referir que o ICNAS apresenta umas instalações exemplares para este fim, pois é dotado de salas individuais, o que permite uma melhor radioprotecção e conforto do doente. O controlo de qualidade da PET/CT foi sempre realizado nos dias em que se realizaram estes exames e apresentaram resultados positivos do seu desempenho. O protocolo de aquisição inserido foi um processo considerado fácil pois como este foi gravado no computador, apenas se teve de introduzir os dados pessoais do doente e a dose e hora da administração do radiofármaco, o que evitou que houvessem alterações involuntárias deste. O posicionamento dos doentes no PET/CT foi um dos passos de realização mais complicada pois na maioria das vezes estes encontravam-se numa situação debilitada. No entanto, graças ao esforço e boa vontade dos profissionais envolvidos neste procedimento e à ajuda do material, como tiras e suportes, foi possível a realização do exame. Na injeção do radiofármaco e início do exame foi sempre necessário a presença de dois técnicos para que deste modo se pudesse iniciar o exame exactamente no momento da administração.

Após a execução dos exames estes foram enviados para uma equipa de matemáticos onde foi realizada uma quantificação dos receptores de dopamina D₂ para cada doente, e em relação a este processo não tive acesso à sua realização nem aos seus resultados, sendo essa uma das falhas do meu percurso durante este estágio.

Parte V: Conclusão

A realização deste estágio foi sem dúvida essencial para a continuação e desenvolvimento da minha formação, tanto a nível profissional como pessoal. Com a realização deste estágio foi possível por em prática grande parte dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos quatro anos do curso em Medicina Nuclear e do primeiro ano do mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde.

Integrar-me numa equipa de trabalho na sua totalidade foi uma experiência fundamental, tendo sido possível através do diálogo e gestão de comportamentos que o trabalho de cada um decorresse da melhor forma. Aspectos estes não adquiridos no primeiro ano do Mestrado e por isso, além de todos os aspectos teóricos e práticos que adquiri conhecimento, este ano tenha sido tão importante para a minha formação.

Estagiar num instituto com carácter multidisciplinar onde foi-me permitido integrar um projecto de investigação, contactar com uma equipa composta por áreas diferentes e ter uma proximidade com doentes com diferentes doenças, em que muitas das vezes se encontravam em condições debilitadas, foi muito gratificante pessoal e profissionalmente.

De forma geral pode assumir-se que por ter sido um estágio no qual foi possível realizar várias funções, como foi descrito anteriormente, foi um trabalho que fiz com gosto, com o qual me identifiquei bastante e que correu bastante bem.

Parte VI: Referências Bibliográficas

1. Gonçalves, M., *Processamento de dados em aquisição simultânea de EEG / IFRM*, em *Faculdade de Ciências e Tecnologia*, 2009, Universidade Nova de Lisboa: RUN.
2. DeLong, M.R., *The basal ganglia*. Principles of neural science, 2000. **4**: p. 853-867.
3. *Doença de Huntington - Aspectos Celulares*. 2005.
4. Finnema, S.J., *Assessment of Dopamine and Serotonin Release in the Non-Human Primate Brain using PET*, in *Dept of Clinical Neuroscience*, 2011: Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, Stockholm.
5. Alakurtti, K., et al., *Rostrocaudal gradients of dopamine D2/3 receptor binding in striatal subregions measured with [11C]raclopride and high-resolution positron emission tomography*. Neuroimage, 2013. **82**: p. 252-9.
6. Yeragani, V.K., et al., *Arvid Carlsson, and the story of dopamine*. Indian J Psychiatry, 2010. **52**(1): p. 87-8.
7. Darcourt, J., et al., *EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(2): p. 443-50.
8. Van Laere, K., et al., *EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(2): p. 434-42.
9. Sioka, C., A. Fotopoulos, and A.P. Kyritsis, *Recent advances in PET imaging for evaluation of Parkinson's disease*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(8): p. 1594-603.
10. Brooks, D.J., *Diagnosis and management of atypical Parkinsonian syndromes*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2002. **72**(suppl 1): p. i10-i16.

11. Munhoz, R.P., *Avaliação etiológica e clínica de pacientes com parkinsonismo atendidos no ambulatório de distúrbios do movimento da universidade federal do Paraná*, em *Universidade Federal do Paraná*, 2008, Universidade Federal do Paraná.
12. Burn, D.J. and E. Jaros, *Multiple system atrophy: cellular and molecular pathology*. *Mol Pathol*, 2001. **54**(6): p. 419-26.
13. Van Laere, K., et al., *Combined striatal binding and cerebral influx analysis of dynamic ¹¹C-raclopride PET improves early differentiation between multiple-system atrophy and Parkinson disease*. *J Nucl Med*, 2010. **51**(4): p. 588-95.
14. De Paula, D., et al., *Doenças neurodegenerativas, aspectos epidemiológicos e genéticos*, 2011.
15. Pereira, D., *Factores de risco da doença de Parkinson*, em *Faculdade de Medicina*, 2011, Universidade do Porto.
16. Braffman, B., et al., *Doenças Neurodegenerativas*, em *Imagem Neurológica*. Colégio Brasileiro de Radiologia.
17. Couto, M.J., *Demência com Corpos de Lewy : aplicabilidade dos critérios de diagnóstico*, 2013, Universidade da Beira Interior: Universidade da Beira Interior.
18. Teixeira-Jr, A.L. and F. Cardoso, *Dementia with Lewy bodies: clinical and therapeutic management*. *Rev Neurociencias*, 2005. **13**(1): p. 028-033.
19. Bogaerts, V., et al., *A novel locus for dementia with Lewy bodies: a clinically and genetically heterogeneous disorder*. *Brain*, 2007. **130**(Pt 9): p. 2277-91.
20. Sfakianakis, G.N. and J.J. Conway, *Detection of ectopic gastric mucosa in Meckel's diverticulum and in other aberrations by scintigraphy: I. Pathophysiology and 10-year clinical experience*. *J Nucl Med*, 1981. **22**(7): p. 647-54.
21. Bonifacio, D., *Modelagem de sistema de detecção para mamografia por emissão de pósitrons utilizando detectores cintiladores monolíticos*, em *Instituto de Física*, 2011: São Paulo.

22. Papathanassiou, D., et al., *Positron Emission Tomography in oncology: present and future of PET and PET/CT*. Crit Rev Oncol Hematol, 2009. **72**(3): p. 239-54.
23. Kramer, E.L., et al., *Positron Emission Tomography-Computed Tomography: A Disease-Oriented Approach*, 2008: Taylor & Francis.
24. Robilotta, C.C., *A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira*. Revista Panamericana de Salud Pública, 2006. **20**: p. 134-142.
25. Sestini, S., et al., *Pharmacokinetic analysis of plasma curves obtained after i.v. injection of the PET radioligand [11C] raclopride provides a likely explanation for rapid radioligand metabolism*. J Cell Physiol, 2012. **227**(4): p. 1663-9.
26. Pither, R., *PET and the role of in vivo molecular imaging in personalized medicine*. Expert review of molecular diagnostics, 2003. **3**(6): p. 703-713.
27. Pedro, R.C., *Caracterização de fotomultiplicadores multiânodo (maPMT H 8711) para um sistema PET didático*, em Faculdade de Ciências, 2009, Universidade de Lisboa.
28. Schelbert, H.R., et al., *Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG*. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med, 1998. **39**(7): p. 1302-5.
29. Hillner, B.E., et al., *The National Oncologic PET Registry (NOPR): design and analysis plan*. J Nucl Med, 2007. **48**(11): p. 1901-8.
30. Boellaard, R., et al., *FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(1): p. 181-200.
31. Engler, H., *PET and the multitracer concept: an approach to neuroimaging pathology*, em Uppsala University, Medicinska vetenskapsområdet, Faculty of Medicine, Department of Medical Sciences, 2008: Uppsala. p. 72.
32. Farde, L., et al., *Substituted benzamides as ligands for visualization of dopamine receptor binding in the human brain by positron emission tomography*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. **82**(11): p. 3863-7.

33. Stöcklin, G. and V.W. Pike, *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography - Methodological Aspects*. 1993: Springer.
34. Farde, L., et al., *An open label trial of raclopride in acute schizophrenia. Confirmation of D2-dopamine receptor occupancy by PET*. *Psychopharmacology*, 1988. **94**(1): p. 1-7.
35. Smith, G.S., et al., *Glutamate modulation of dopamine measured in vivo with positron emission tomography (PET) and 11C-raclopride in normal human subjects*. *Neuropsychopharmacology*, 1998. **18**(1): p. 18-25.
36. Farde, L., et al., *Stereoselective binding of 11C-raclopride in living human brain — a search for extrastriatal central D2-dopamine receptors by PET*. *Psychopharmacology*, 1988. **94**(4): p. 471-478.
37. Farde, L., et al., *Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET*. *Science*, 1986. **231**(4735): p. 258-261.
38. Bäckman, L., et al., *Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes*. *Brain*, 1997. **120**(12): p. 2207-2217.
39. Farde, L., et al., *Substituted benzamides as ligands for visualization of dopamine receptor binding in the human brain by positron emission tomography*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985. **82**(11): p. 3863-3867.
40. Ito, H., et al., *Comparison of the transient equilibrium and continuous infusion method for quantitative PET analysis of [11C] raclopride binding*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1998. **18**(9): p. 941-950.
41. Volkow, N.D., et al., *PET evaluation of the dopamine system of the human brain*. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 1996. **37**(7): p. 1242-1256.
42. Herscovitch, P., et al., *Biodistribution and radiation-dose estimates for [C-11] Raclopride*. *J Nucl Med*, 1997. **38**(5): p. 951-951.
43. Slifstein, M., et al., *Biodistribution and radiation dosimetry of the dopamine D2 ligand 11C-raclopride determined from human whole-body PET*. *J Nucl Med*, 2006. **47**(2): p. 313-319.

44. Farde, L., *Selective D1- and D2-dopamine receptor blockade both induces akathisia in humans — a PET study with [11C]SCH 23390 and [11C]raclopride*. *Psychopharmacology*, 1992. **107**(1): p. 23-29.
45. Darcourt, J., et al., *EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using 123I-labelled dopamine transporter ligands, version 2*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(2): p. 443-450.
46. Van Laere, K., et al., *EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(2): p. 434-442.
47. Politis, M., et al., *Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: An in vivo 11C-raclopride PET study*. *Experimental neurology*, 2008. **214**(1): p. 112-116.
48. Fujimura, Y., et al., *Measurement of dopamine D2 receptors in living human brain using [11C]raclopride with ultra-high specific radioactivity*. *Nucl Med Biol*, 2010. **37**(7): p. 831-5.
49. Ishiwata, K., et al., *Comparison of three PET dopamine D2-like receptor ligands, [11C]raclopride, [11C]nemonapride and [11C]N-methylspiperone, in rats*. *Ann Nucl Med*, 1999. **13**(3): p. 161-7.
50. Antonini, A., et al., *Striatal glucose metabolism and dopamine D2 receptor binding in asymptomatic gene carriers and patients with Huntington's disease*. *Brain*, 1996. **119**(6): p. 2085-2095.
51. Farde, L., et al., *PET analysis of human dopamine receptor subtypes using 11C-SCH 23390 and 11C-raclopride*. *Psychopharmacology*, 1987. **92**(3): p. 278-84.
52. Lammertsma, A.A., et al., *Comparison of methods for analysis of clinical [11C]raclopride studies*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996. **16**(1): p. 42-52.
53. Pohjalainen, T., et al., *Sex differences in the striatal dopamine D2 receptor binding characteristics in vivo*. *American Journal of Psychiatry*, 1998. **155**(6): p. 768-773.

54. Volkow, N.D., et al., *Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals*. American Journal of Psychiatry, 1998. **155**(3): p. 344-349.
55. Kishore, A., et al., *Striatal D2 receptors in symptomatic and asymptomatic carriers of dopa-responsive dystonia measured with [11C]-raclopride and positron-emission tomography*. Neurology, 1998. **50**(4): p. 1028-32.
56. Sedvall, G., et al., *Neurotransmitter receptor imaging in Alzheimer's disease*. J Neural Transm Suppl, 1987. **24**: p. 43-8.
57. Antonini, A., et al., *Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease*. Brain, 1997. **120**(12): p. 2187-2195.
58. Farde, L., et al., *Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**(1): p. 71-6.
59. Kuhn, F.P., et al., *Comparison of PET template-based and MRI-based image processing in the quantitative analysis of C11-raclopride PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **4**(1): p. 1-7.
60. *Radiopharmaceuticals Advisory Panel Meeting, 5/91*.
61. *Radiopharmaceuticals Advisory Panel Meeting, 10/98*.
62. Thobois, S., et al., *PET and SPECT functional imaging studies in Parkinsonian syndromes: from the lesion to its consequences*. Neuroimage, 2004. **23**(1): p. 1-16.
63. Europe, C.o., *Raclopride ([11C]methoxy) injection. Em: European Pharmacopoeia 8th Edition*. 2010, European Pharmacopoeia Commission: Strasbourg. p. 988-990.