

## O uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) no diagnóstico das doenças neurodegenerativas do idoso

Cristina Maria Moriguchi Jeckel

Farmacêutica. Mestre em Neurociências. Doutora em Gerontologia Biomédica. Pós-doutorado pela Positron Medical Center of Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology. Docente dos Programas de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica e em Biotecnologia Farmacêutica da PUCRS. <[cmjeckel@pucrs.br](mailto:cmjeckel@pucrs.br)>

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

Diante destes casos, o uso do PET (*Positron Emission Tomography*) pode ser muito eficaz.

O PET é um tomógrafo por emissão de pósitrons que fornece informações metabólicas. Os exames de PET são normalmente realizados em associação com outros que proporcionam imagens anatômicas, como a ressonância magnética (RM) ou a tomografia computadorizada (TC), uma vez que a sobreposição de dados obtidos pelas duas técnicas permite uma melhor avaliação dos resultados. Quase todos os aparelhos PET disponíveis atualmente no mercado são sistemas híbridos e trazem acoplados na sua estrutura o tomógrafo computadorizado (TC) ou a ressonância magnética (RM). A atividade cerebral pode ser visualizada por PET através de imagens de fluxo sanguíneo (perfusão) cerebral regional, do mapeamento metabólico e do mapeamento da ligação a neuroreceptores por meio da utilização de moléculas radioativas, denominados de radiofármacos.

O radiofármaco fludesoxiglicose [FDG (18F)] é um análogo da glicose e possui o elemento radioativo flúor 18 na sua molécula. Por ser análogo da glicose este se concentra nas células que utilizam a glicose como fonte de energia ou em células cuja dependência da glicose aumente por alterações fisiopatológicas.<sup>1</sup> O principal substrato para o metabolismo cerebral é a glicose e a taxa metabólica cerebral é um importante indicador para a avaliação da função normal e das alterações patológicas deste órgão.<sup>2</sup> Há uma pequena redução idade-dependente na taxa metabólica cerebral da glicose global e essa alteração no decorrer do processo de envelhecimento pode estar relacionada à redução significativa

de sinapses, de dendritos e de fibras mielinizadas, que ocorrem com a relativa redução de neurônios corticais. Essas alterações podem justificar, em parte, os casos de aumento das dificuldades cognitivas, da atrofia cerebral e da redução difusa acentuada do metabolismo frontal.<sup>3</sup> As alterações regionais e globais são importantes para avaliar a severidade das doenças, bem como para o diagnóstico diferencial das doenças do cérebro.

Na Doença de Alzheimer (DA) as alterações das taxas metabólicas podem ocorrer até 20-30 anos antes do aparecimento dos sintomas,<sup>4</sup> portanto os exames de PET/CT com FDG (18F) podem ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico precoce de DA. Em indivíduos normais que evoluíram para DA foi detectada uma redução importante da taxa metabólica no hipocampo, enquanto que o hipometabolismo cortical (córtex pré-frontal, temporoparietal e cíngulo posterior) foi observado no início do surgimento dos sintomas.<sup>5,6</sup> Da mesma maneira, indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) ou em estágios iniciais de demência também apresentaram essa redução da taxa metabólica.<sup>5,6</sup> Outros estudos<sup>7</sup> demonstraram a relação da severidade dos sintomas e o hipometabolismo regional em pacientes com provável DA, enquanto nos indivíduos saudáveis a captação de FDG (18F) reduziu significativamente com a idade tanto no cíngulo anterior quanto no córtex frontolateral. Ao contrário das áreas de associação neocorticais, há a preservação dos gânglios da base, tálamo, cerebelo, córtex sensoriomotor e córtex visual.<sup>8,9</sup>

Enquanto a DA representa cerca de 50 a 60% do total de casos, a demência por corpos de Lewy (DCL) e a demência frontotemporal (DFT) representam 15 a 25%.<sup>10</sup> Nessas patologias, o uso de PET/CT com FDG (18F) pode fornecer informações sobre a progressão de distúrbios funcionais regionais relacionados à severidade do déficit cognitivo e de memória, além de auxiliar no diagnóstico diferencial. A assimetria hemisférica do hipometabolismo da glicose, em geral lateralizando para a esquerda, é uma característica comum em pacientes com DFT, o que pode auxiliar na diferenciação da DA ou de outras causas de demência.<sup>11,12</sup>

As imagens cerebrais de PET/CT com FDG evidenciaram também diferenciação nos padrões de hipometabolismo entre pacientes com DA e com DCL. Nos pacientes com DCL foi observado hipometabolismo acentuado no córtex occipital, preservando a porção mesial dos lobos temporais, contrastando com achados em pacientes com DA.<sup>13</sup>

Esses achados metabólicos também são vistos em pacientes com Doença de Parkinson (DP) e DP com demência, pois ambas também compartilham a mesma fisiopatologia da DCL, devido ao acúmulo de Corpos de Lewy no córtex cerebral.<sup>14</sup>

A degeneração lobar frontotemporal (DLFT) é a segunda causa mais comum de demência em indivíduos com menos de 65 anos e caracteriza-se clinicamente por alterações de personalidade e distúrbios cognitivos. Pacientes com DLFT apresentam distúrbios metabólicos principalmente nos lobos frontais e polos temporais, com comprometimento menos acentuado nos lobos parietais, que são afetados apenas nas fases mais avançadas da doença.<sup>12,15</sup> Esse padrão de hipometabolismo predominantemente frontal facilita o diagnóstico diferencial entre a DA e a DLFT, embora com algum grau de sobreposição, visto que as regiões frontais podem ser igualmente afetadas na DA, assim como o comprometimento do córtex temporoparietal associativo pode ocorrer na DLFT.<sup>16,17</sup>

Na Doença de Parkinson também a taxa metabólica cerebral da glicose pode auxiliar no diagnóstico diferencial. Foi observado hipometabolismo no estriado na síndrome parkinsoniana atípica, enquanto que na DP a taxa metabólica está normal ou elevada.<sup>18</sup> Os distintos padrões de metabolismo cerebral regional da

glicose verificados em PET/CT com FDG (18F) podem auxiliar na diferenciação da DP de outras síndromes parkinsonianas com 95% de sensibilidade e 94% de especificidade.<sup>19</sup>

No Brasil há equipamentos de PET/CT operantes em quase todas as grandes capitais e o radiofármaco FDG (18F) é fornecido diariamente aos serviços de Medicina Nuclear dos principais hospitais. Isso aumentou as chances de realização de estudos cerebrais *in vivo* não invasivos, possibilitando a detecção precoce de alterações metabólicas, o monitoramento de terapias farmacológicas e o estadiamento clínico. Com o perfil demográfico atual do país, o acesso a este tipo de exame é um enorme passo para a qualificação dos serviços de saúde pública e a sua implementação em escala adequada é um grande desafio para os gestores da área da saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The (14 C)-deoxyglucose method for measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem.* 1977;28:897-916.
2. Pawlik G, Heiss WD. Positron emission tomography and neuropsychological function. In: Bigler ED, Yeo RA, Turkheimer E (eds). *Neuropsychological function and brain imaging.* New York: Plenum Publ. Corp.; 1989. p. 65-138.
3. Heiss WD, Zimmermann-Meinzingen S. PET imaging in the differential diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):268-73.
4. Mosconi L. Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: Methodological and physiological considerations for PET studies. *Clin Transl Imaging.* 2013;1(4):217-33.
5. Salmon E. Functional brain imaging applications to differential diagnosis in the dementias. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(4):439-44.
6. Mosconi L, et al. FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:811-22.
7. Herholz K, et al. Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET. *Neuroimage.* 2002;17(1):302-16.
8. Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA.* 2001;286(17):2120-7.
9. De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiology of aging.* 2001;22(4):529-39.
10. Gauthier S, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006;367:1262-70.
11. Jeong Y, et al. 18F-FDG PET Findings in Frontotemporal Dementia: An SPM Analysis of 29 Patients. *J Nucl Med.* 2005;46:233-9.
12. Foster NL, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130:2616-35.
13. Spehl TS, Hellwig S, Amtage F, et al. Syndrome-Specific Patterns of Regional Cerebral Glucose Metabolism in Posterior Cortical Atrophy in Comparison to Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease-A [F-18]-Fdg Pet Study. *J Neuroimaging.* 2015;25(2):281-8.
14. Bohnen NI, Koeppe RA, Minoshima S, et al. Cerebral glucose metabolic features of Parkinson disease and incident dementia: longitudinal study. *J Nucl Med.* 2011;52(6):848-55.
15. Diehl-Schmid J, Grimmer T, Drzezga A, et al. Decline of cerebral glucose metabolism in frontotemporal dementia: a longitudinal 18F-FDG-PET-study. *Neurobiol aging.* 2007;28(1):42-50.
16. Mosconi L, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's Disease, and other dementias. *J Nucl Med.* 2008;49(3):390-8.
17. Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, et al. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology.* 2008;71(12):903-10.
18. Antonini A, et al. Differential diagnosis of parkinsonism with FDG and PET. *Mov Disord.* 1998;13:268-74.
19. Eckert T, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage.* 2005;26:912-21.