

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
BACHARELADO EM BIOMEDICINA

**LUÍZE FOIZER FILGUEIRA**

**TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR UTILIZADAS NO DIAGNÓSTICO  
DA DOENÇA DE PARKINSON**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
apresentado em forma de artigo como  
requisito a formação no bacharelado em  
Biomedicina sob a orientação da Prof<sup>a</sup>.  
Vanessa Carvalho Moreira.

**BRASÍLIA**

**2018**

# TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR UTILIZADAS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON

Luíze Foizer Figueira<sup>1</sup>

Vanessa Carvalho Moreira<sup>2</sup>

## RESUMO

A Doença de Parkinson é considerada uma patologia neurodegenerativa que afeta principalmente idosos, podendo ser manifestada de outras formas em indivíduos mais jovens, sendo caracterizada pela diminuição de produção de dopamina resultando em tremores involuntários, bradicinesia e perda de equilíbrio. O diagnóstico da doença é complexo e é realizado basicamente pelo quadro clínico do paciente. A detecção do Parkinson de forma precoce é um desafio relevante, o que gerou novos estudos e desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico para prever a doença e impedir o seu avanço. As técnicas de imagem são exames importantes que podem ser aplicados para o estadiamento do indivíduo. Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa, com o objetivo de apresentar o uso de técnicas de medicina nuclear capazes de identificar a patologia de forma precoce por meio da formação de imagens precisas geradas pela baixa emissão de radiação, evidenciando alterações fisiopatológicas e as regiões degeneradas pela doença.

**Palavras-Chave:** Medicina Nuclear, Ressonância magnética funcional, Doença de Parkinson.

## NUCLEAR MEDICINE TECHNIQUES FOR DIAGNOSING PARKINSON'S DISEASE

### ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder that typically affects the elderly, although it may manifest itself in other forms in younger individuals. It is characterized by a decrease in dopamine production that results in involuntary tremors, bradykinesia and loss of balance. Diagnosing Parkinson's disease is a complex task and may be performed by analysing the patient's clinical condition. Early detection of Parkinson's disease represents a relevant challenge. New diagnostic tools for predicting the occurrence of the disease and preventing its progress have been developed. Imaging techniques are important tests that can be applied for identifying the disease stage of individuals. This article reviews the use of nuclear medicine methods for the early detection of Parkinson's disease - more specifically, low radiation imaging techniques that evidence pathophysiological alterations and degenerated regions.

**Keyword:** Nuclear Medicine, Functional magnetic resonance imaging, Parkinson's Disease.

<sup>1</sup>Acadêmica de Biomedicina do UniCEUB

<sup>2</sup>Biomédica. Professora do curso de Biomedicina do UniCEUB

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) foi relatada e descrita pelo médico James Parkinson em 1817, sendo denominada a princípio como “Paralisia Agitante”. A patologia apresentava evolução lenta e de difícil percepção no período inicial com sinais de fraqueza muscular, movimentos trêmulos involuntários, alteração da marcha tendendo a quedas e predisposição a inclinação do tronco para frente, sendo que o raciocínio e os sentidos não são prejudicados (GOETZ, 2011). Jean-Martin Charcot, médico considerado o pai da neurologia, iniciou seus estudos acerca da doença e em 1875 sugeriu a mudança do nome da patologia para Doença de Parkinson e contribuiu com o acréscimo de descrições da sintomatologia como os quatro sinais cardinais da doença: tremor, bradicinesia, que se refere a lentidão na resposta motora, rigidez muscular e instabilidade postural (TEIVE, 1998).

Desta forma, a DP foi marcada como uma enfermidade neurodegenerativa crônica progressiva, mais acometida em idosos, caracterizada pela diminuição da função dos sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos na substância negra, a qual está localizada no mesencéfalo. A partir do comprometimento destes sistemas adrenérgicos é possível observar um funcionamento descontrolado dos neurônios localizados nos gânglios da base, originando os sinais característicos da DP (TEIVE, 2005).

A doença de Parkinson tem origem idiopática e é considerada a segunda patologia neurodegenerativa mais comum depois da doença de Alzheimer. Para os estudos epidemiológicos acerca da DP, o diagnóstico desta doença é baseado principalmente nos sinais e sintomas clínicos. A prevalência do Parkinson em países industrializados é prevista em 0 a 3% de toda população e 1% em indivíduos com mais de 60 anos de idade. Dependendo dos costumes, cultura, do tipo de exposição ambiental em certas regiões e a distribuição dos genes de susceptibilidade ao desenvolvimento da doença, estes valores podem ser alterados visto que a DP possui caráter multifatorial (LAU, 2006).

Segundo a Portaria nº 228 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010) é considerado como uma doença de distribuição universal, podendo afetar diferentes grupos étnicos e de classes socioeconômicas. As taxas de prevalência e incidência desta patologia aumentam com o avançar da idade, em 2011 a prevalência no Brasil foi de 3,3% em indivíduos de idade igual ou maior que 64 anos, 8,5% para indivíduos entre 80 e 85 anos, e nos pacientes com idade superior de 85 anos o índice é de 14,3%, a incidência foi em torno de 3% e considerando que 36 mil novos casos surgem por ano no Brasil. Esta patologia está presente tanto em indivíduos do sexo feminino como do masculino, sendo mais recorrente em homens. Mesmo com a população idosa feminina sendo maior que a população idosa masculina, estudos acerca dos efeitos neuroprotetores do estrogênio no decorrer da vida das mulheres é a provável explicação para este fato, porém ainda é questionável e sua justificativa incerta (IBGE, 2013).

Estudos genéticos acerca da enfermidade contribuem para o esclarecimento do processo neurodegenerativo e como fatores ambientais e genéticos se correlacionam na predisposição do processo de morte neuronal (VEDOLINI, 2004). De acordo com Socal (2008), os fatores ambientais relacionados ao desenvolvimento da DP incluem agentes tóxicos que atuam sobre os neurônios dopaminérgicos como, herbicidas compostos de 1-metil-4-fenilpiridinium, compostos a base de manganês e uma substância citotóxica natural denominada de rotenona, a qual está presente em inseticidas utilizados em leguminosas.

As alterações genéticas mais frequentes estão localizadas nos genes *PARK2* (*Parkin*), localizado no cromossomo 6 e está relacionado a herança autossômica recessiva e o gene *PARK8* (*LRRK2*), localizado no cromossomo 12 o qual se associa a herança autossômica dominante. Mutações presentes no gene *PARK2* estão mais correlacionadas à DP de início precoce, com surgimento dos sintomas antes dos 50 anos, enquanto mutações no *PARK8* após esta faixa etária (AGUIAR, 2010).

As formas de diagnóstico para DP inicialmente empregadas eram a análise clínica do paciente, feita por médico neurologista por exclusão baseado na sintomatologia do indivíduo, como a presença de rigidez muscular, bradicinesia e tremor de repouso, em que mesmo com o paciente em estado de repouso sofre contrações involuntárias musculares (STEIDL, 2007).

Com o avançar da ciência e novos estudos, como os de Vedolini, Marchiori e Rieder (2004), relatam que por conta da complexidade de diagnóstico da doença de Parkinson, outras alternativas têm sido utilizadas para estabelecer o diagnóstico correto e precoce da doença, como o uso dos exames de imagem. As técnicas mais utilizadas atualmente são a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Ambas apresentam imagens encefálicas volumétricas e a última é capaz de avaliar o metabolismo da dopamina na região do corpo estriado da região encefálica. Com a imagenologia é possível a aquisição de diferentes imagens, que auxiliam na investigação médica de patologias e contribuem para o diagnóstico detalhado, preciso e precoce do paciente.

Com o passar dos anos as técnicas foram aprimoradas sendo possível obter imagens que localizam alterações hemodinâmicas e metabólicas em regiões específicas com determinadas funções cerebrais fundamentais, resultando em uma imagem funcional do cérebro denominada de ressonância magnética funcional (RMf) (COVOLAN et al, 2003). Desta forma, este trabalho tem por objetivo apresentar as técnicas de medicina nuclear utilizadas no diagnóstico da Doença de Parkinson por serem ferramentas relevantes para a detecção precoce da doença e com finalidade de melhorar o prognóstico dos pacientes acometidos por esta doença assim como oferecer melhor qualidade de vida.

## **2. METODOLOGIA**

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa que segundo Elias (2012), é um estudo amplo que associa produções anteriores de escolha aleatória apresentando novas perspectivas sobre o tema escolhido.

As informações foram retiradas de artigos científicos buscados nas bases de dados bibliográficos da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), do Google Acadêmico, do “National Library of Medicine” (PubMed), dados disponíveis pelo Ministério da Saúde, do “ScienceDirect”, publicados de janeiro de 2003 até fevereiro de 2018. Outros artigos, fora deste intervalo de tempo também foram considerados, por serem importantes para o embasamento teórico deste trabalho.

Os trabalhos selecionados para a pesquisa seguiram os critérios: artigos publicados em português e inglês que abordavam o uso de medicina nuclear no diagnóstico de doenças neurodegenerativas e seu processo fisiopatológico com enfoque na Doença de Parkinson. As palavras chave utilizadas para a pesquisa nas bases bibliográficas foram: Medicina Nuclear, Ressonância magnética funcional, Doença de Parkinson e os mesmos termos utilizados em inglês.

## **3. DESENVOLVIMENTO**

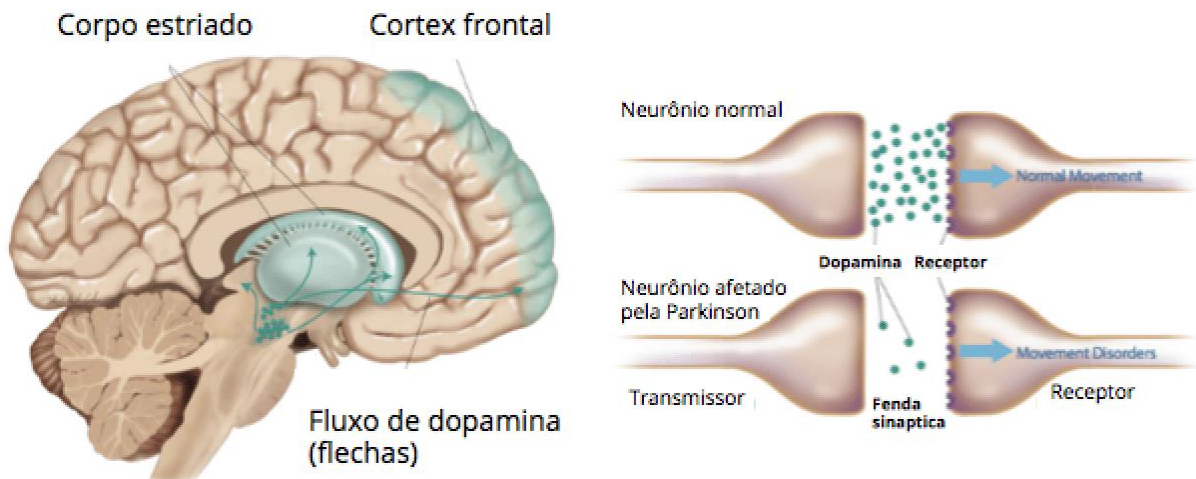
### **3.1. Fisiologia da Doença de Parkinson**

Diversas pesquisas e estudos acerca da DP buscam o esclarecimento da etiopatogenia da doença, a qual possui diversas teorias acerca do seu surgimento. Esta enfermidade caracteriza-se pela neurodegeneração de neurônios dopaminérgicos resultando em uma diminuição lenta e progressiva da capacidade cognitiva do indivíduo. A morte de neurônios produtores da dopamina leva a disfunção do sistema dopaminérgico, ocasionando a diminuição da concentração de dopamina, que é um neurotransmissor adrenérgico, resultando no surgimento de tremores de repouso, perda de equilíbrio e distúrbios na marcha, sendo estes sinais característicos da clínica da DP (figura 1) (VEDOLINI, 2004).

Distúrbios parkinsonianos podem ser classificados como crônicos e progressivos, ao mesmo tempo que, em outras situações possuem causas genéticas como mutações específicas em genes relacionados ao Parkinson, como mutações autossômicas dominantes no gene da alfa-sinucleína. Em outras situações pode ser considerado transitório, como resultado de exposição a neurotoxinas presentes em herbicidas, como a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), que gera danos cerebrais estruturais prolongados. A característica comum entre as diferentes formas de parkinsonismo é a perda de neurônios

dopaminérgicos localizados na substância negra que se prolongam para a região nigroestriatal dopaminérgica desencadeando a perda sistêmica do controle motor fino (DIKSON, 2012).

**Figura 1:** Produção de Dopamina.



**Fonte:** Adaptado de Cohn (2013).

De acordo com Haehner et al. (2018), a perda de olfato pode ser um dos primeiros sinais que precedem o desenvolvimento da doença. Em seu estudo foi constatado que indivíduos que tiveram perda de olfato de forma idiopática, constituem um grupo de risco para o avanço da doença sendo que 10% desta população específica é esperado que desenvolva a patologia. Por ser um sinal clínico não motor e comum, se faz necessário mais estudos acerca deste sintoma para defini-lo como determinante para o progresso da doença.

Um dos principais achados patológicos na DP é a degeneração dos neurônios dopaminérgicos localizados na região compacta da substância negra (SN) que além de serem responsáveis pela produção da dopamina, possuem uma pigmentação escura denominada de neuromelamina. O surgimento dos sintomas ocorre quando há morte de aproximadamente 60% destes neurônios posicionados nesta região, levando a despigmentação da SN sendo nestas condições mais pálida que o normal na realização do exame. As projeções da SN estão ligadas a execução motora pelos gânglios da base e auxiliam na restrição de movimentos involuntários, porém com a morte destes neurônios a quantidade de terminações nervosas diminui na área do estriado causando assim a rigidez e acinesia características do Parkinson (JONES, 2007).

Além da predisposição genética e dos fatores de exposição ambiental, o processo de envelhecimento do sistema nervoso relacionado com o avançar da idade, está associado ao

processo de degeneração neural progressiva. O mal de Parkinson não se restringe apenas pela deficiência do sistema dopaminérgico, mas leva ao comprometimento de outros sistemas monoaminérgicos e neurotransmissores serotonérgicos sendo considerado uma síndrome clínica e bioquímica. Por este fato, a manifestação de outros sintomas não motores, como a perda de olfato e a depressão, podem ser justificáveis pela deterioração destas e das outras regiões do sistema nervoso (SOUZA, 2011).

Por ser uma doença neurodegenerativa progressiva, é necessário realizar o estadiamento do paciente para efetuar de forma eficaz o diagnóstico e tratamento. O estágio inicial do Parkinson se caracteriza pelo comprometimento das vias dopaminérgicas na região do putâmen onde as manifestações clínicas são basicamente motoras. No estágio 1 observa-se o acometimento dos nervos glossofaríngeo, vago e parte do núcleo olfatório, o que explica os primeiros sinais não motores da doença. Já no estágio 2 há um avanço da degeneração para o complexo do *locus ceruleus*, responsável por produzir diversos neurotransmissores. No estágio 3 nota-se a parte compacta da substância negra do mesencéfalo afetada. Os estágios 4 e 5 a degeneração já está alastrada primeiramente no mesocórtex seguindo para a região pré-frontal. No estágio 6, sendo este a fase mais grave e avançada da doença, toda a região do córtex frontal está comprometida, além de áreas pré-motoras e motoras primárias (GALHARDO; AMARAL; VIEIRA, 2009).

Por meio dos estudos de Dikson (2012), na DP é possível a visualização de inclusões neurais constituídas pela proteína pré-sináptica alfa-sinucleína, sendo intituladas de corpúsculos de Lewy, localizados na região do corpo celular dos neurônios podendo ser encontrados em menor quantidade nos gânglios basais e no mesencéfalo, sendo que não são considerados como sinais patognomônicos da doença. Com o acúmulo anormal e elevado desta proteína, é possível que haja o comprometimento da região sináptica e o surgimento de outras anomalias relacionadas, como a demência com corpos de Lewy que pode estar associada com a doença de Parkinson ou não. A composição destas inclusões se baseia de material granuloso denso com filamentos retos. A sinalização da presença da alfa-sinucleína na região neural citoplasmática representa uma condição irregular, pois esta proteína pertence normalmente à região pré-sináptica.

Para Teive (2005), a origem do aparecimento dos corpos de Lewy e outras anormalidades relacionadas ao Parkinson necessitam de mais estudos, sendo que há diversas teorias e argumentos discutidos até hoje. Dentre os fatores referentes a etiopatogenia da doença, estão vinculadas a ação de toxinas ambientais e na predisposição genética do indivíduo, sendo que pacientes que vivem em zona rural e possuem contato com herbicidas e substâncias relacionadas estão mais expostos. Outro ponto em discussão é a relação do estresse oxidativo formando peróxidos em excesso que pode contribuir na morte de células nigrais. O aumento idiopático da concentração de ferro na região do mesencéfalo

também é um ponto abordado. A disfunção mitocondrial por MPTP leva a inibição da cadeia respiratória mitocondrial em células neurais. A excitotoxicidade, deficiência de fatores neurotróficos além do processo natural de neurodegeneração com o avançar da idade, são teorias ainda questionáveis na busca de um melhor esclarecimento da etiologia do Parkinson.

### **3.2. Diagnóstico da doença de Parkinson**

A DP é diagnosticada prioritariamente pela análise clínica do paciente e na descrição dos sintomas. O quadro clínico pode variar de acordo com o estágio que a doença se encontra, sendo que os sinais cardinais são bradicinesia, instabilidade postural, rigidez muscular e tremor de repouso, em que quando avaliados pelo médico neurologista sugerem suspeita da doença (STEIDL; ZIEGLER; FERREIRA, 2007).

O estudo clínico dos pacientes com suspeita de DP é um elemento importante para o diagnóstico claro, pois não há marcadores biológicos que possam ser usados para auxiliar na investigação do caso e conseqüentemente não existem exames laboratoriais diagnósticos (GALHARDO; AMARAL; VIEIRA, 2009). Embora alguns sintomas sejam clássicos da doença, apenas o exame clínico não é suficiente para finalizar o diagnóstico sendo ainda pouco específico. Existem outras patologias como a paralisia supranuclear progressiva (PSP) e a atrofia de múltiplos sistemas (AMS) que reproduzem alguns sinais e sintomas clínicos semelhantes ao do Parkinson, sendo assim um desafio para os médicos interpreta-los de forma mais precisa (VEDOLINI; MARCHIORI; RIEDER, 2004).

Conforme Gelb, Oliver e Gilman (1999) no caso de suspeita desta patologia, o paciente deve apresentar pelo menos um dos sinais cardinais específicos do Parkinson. O dado mais preciso se dá pela confirmação da doença por meio da autópsia, sendo baixo o número de pacientes avaliados. Destes pacientes que obtiveram resultado positivo por biópsia para a doença, a avaliação clínica realizada não foi padronizada e feita por diferentes profissionais. Além dos sinais cardinais do Parkinson, a micrografia caracterizando a redução da letra na escrita de forma manuscrita e o fenômeno do congelamento ao caminhar definindo uma parada imprevisível e a dificuldade de retomar movimentos repetidos, auxiliam na diferenciação de outras patologias que envolvem distúrbios do movimento. Dificuldades na fala contribuem para uma melhor diferenciação, mas podem ser difíceis de verificar no momento da anamnese.

Ao mesmo tempo, muitos estudos a respeito da influência genética no desenvolvimento do Parkinson contribuíram de forma significativa na busca de uma melhor compreensão da doença, sobretudo acerca dos processos envolvidos em sua fisiopatologia. A busca por exames e formas de diagnóstico diferenciais para a doença representa um desafio para os clínicos e profissionais da saúde. Com a grande variedade de descrições



fenotípicas, com ou sem vínculo genético associado, é relevante uma classificação clínica levando em conta os sinais e sintomas, a interpretação clara dos resultados e uma avaliação do histórico do paciente para o estabelecimento do diagnóstico correto e a aplicação de um tratamento eficaz, visto que alguns sintomas e características morfológicas podem estar presentes em outras doenças neurodegenerativas como a atrofia de múltiplos sistemas e a paralisia supranuclear progressiva e com a utilização dos exames de imagem é possível diferenciar cada uma delas por conta das diferentes regiões que são afetadas em cada patologia (SCHREGLMANN; BHATIA; STAMELOU, 2017).

A figura 2 mostra as diferentes regiões cerebrais que são acometidas pela doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva, respectivamente facilitando o diagnóstico diferencial.

**Figura 2:** Diferença entre DP, AMS e PSP.



**Legenda:** PD (Doença de Parkinson), MSA (Atrofia de Múltiplos Sistemas) e PSP (Paralisia Supranuclear Progressiva).

**Fonte:** Politis (2014).

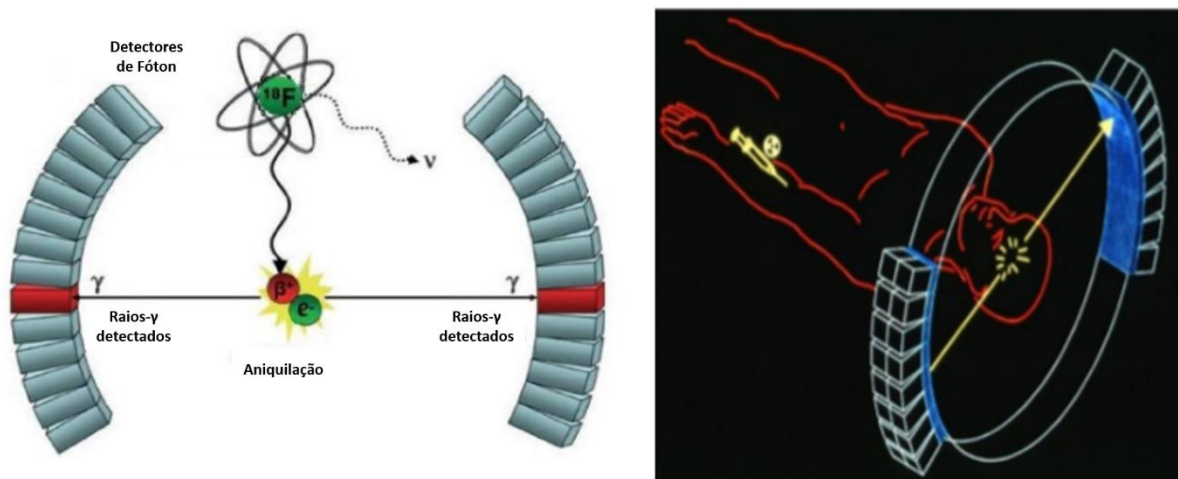
Diante da dificuldade do diagnóstico laboratorial e da complexidade do diagnóstico clínico, os exames de imagem servem como ferramenta significativa para o diagnóstico precoce e mais específico da DP. Os mais utilizados são: Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT-CT), tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) e tomografia por emissão de pósitron associada a ressonância magnética (PET-RM).

### 3.2.1 Tomografia computadorizada por emissão de fóton único e Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

O exame de tomografia computadorizada por emissão de fóton único, denominado como SPECT, oferece dados tridimensionais em relação à distribuição de um radiofármaco administrado no paciente. Os radiofármacos SPECT possuem como característica a emissão de raios gama a partir de múltiplos radionuclídeos, que são átomos instáveis e quando liberam energia em forma de radiação voltam a ser estáveis com diferentes energias de fótons gama (GUIMARÃES, 2017).

A formação da imagem é baseada no local em que o radiofármaco está liberando um fóton, logo a resolução se dá pela emissão de uma fonte única e exata de fótons que será captada pela câmara gama. É possível observar neste tipo de técnica o metabolismo da região analisada, sendo então considerado um exame funcional, pois identifica regiões ativas e não ativas da zona cerebral permitindo a confecção de um mapeamento funcional das áreas analisadas favorecendo a visualização específica das partes comprometidas ou não pela doença (figura 3) (RAJI; HENDERSON, 2018).

**Figura 3:** Captação dos fótons pela câmara gama.



**Fonte:** Adaptado de Miller et al. (2008).

Para a captação das imagens o radiofármaco é administrado por via endovenosa e consiste na associação de uma biomolécula, a qual neste caso deve ter tropismo pela região cerebral, com um radionuclídeo, sendo a biomolécula produzida de forma sintética e que será absorvida pelo tecido-alvo e o radionuclídeo um material radioativo que produz um sinal de radiação quando no interior do paciente que será captado pela câmera gama, sendo que este

radiofármaco deve ser emissor de fóton simples. Após este procedimento inicial, o paciente é posicionado em decúbito dorsal na mesa da câmara gama e em seguida é possível rotacionar a câmara gama em torno do paciente tendo como objetivo detectar os fótons emitidos do organismo do indivíduo (LU; YUAN, 2015).

Dentre os mais utilizados para avaliação da região cerebral estão xenônio-133 ( $^{133}\text{Xe}$ ),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametilpropilenoamino-oxima (HMPAO), etilcisteinato de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sendo o mais indicado em casos de avaliação de imagens dos transportadores de dopamina, sendo possível o uso de outros radiofarmacêuticos que possibilitam a identificação de outros receptores cerebrais, como da serotonina (WEINGARTEN et al., 2015). A marcação do fluxo de sangue neural é um importante fator para a avaliação da atividade fisiológica e metabólica da região cerebral. O primeiro radiofármaco utilizado para esta marcação foi o gás de  $^{133}\text{Xe}$  inerte que quantifica pontualmente o fluxo sanguíneo neural enquanto que atualmente, emprega-se o HMPAO que tem como vantagem a baixa incidência de reações alérgicas que podem ocorrer nos pacientes submetidos a este exame e não apresenta muitos ruídos na formação final da imagem (RAJI; HENDERSON, 2018).

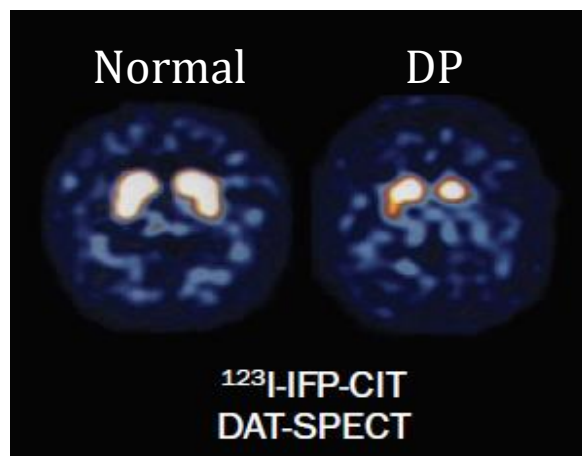
O mecanismo para a eliminação dos radiofármacos aplicados nestas técnicas se dá predominantemente pelas vias de excreção existentes no organismo como, via biliar e renal sendo a última mais comum. A excreção eficaz do radiofármaco promove a redução da dose de exposição da radiação absorvida pelo paciente (OLIVEIRA, 2006).

Conforme o trabalho de Gomes et al. (2011) após a captação dos fótons emitidos do organismo do paciente, a formação das imagens se dá pela conversão destes fótons em sinais elétricos que são processados pelo computador. Nas máquinas mais modernas é possível detectar pequenas quantidades de radiofármacos, da ordem de nano a picomolar, minimizando a toxicidade para o paciente. O radionuclídeo empregue com maior frequência na medicina nuclear é o tecnécio- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  por conta do seu tempo de meia-vida relativamente baixo, sendo de seis horas e a baixa emissão energética no valor de 140 keV além do seu custo ser reduzido. Com a associação à tomografia computadorizada, o exame de SPECT-CT proporciona a aquisição de imagens que fornecem informações anatômicas funcionais de forma detalhada quanto ao metabolismo da região cerebral, dando o local e a quantificação da substância radiomarcada sendo então um exame de imagem capaz de detectar alterações funcionais das doenças neurodegenerativas de forma mais específica e precisa (figura 4).

A PET consiste, assim como a SPECT, em um exame de neuroimagem *in vivo* que concede a identificação da fisiologia e anatomia neural. O princípio deste exame se fundamenta no uso de radiofármacos emissores de pósitrons ligados a uma biomolécula que tenha afinidade com a região cerebral, geralmente usa-se uma molécula de glicose por ser

rapidamente absorvida pelas células neurais. No momento da administração endovenosa do radiofármaco no paciente, o local que absorver maior quantidade do radiotraçador indica que há maior número de células ativas, uma vez que as mesmas possuem metabolismo acelerado e consomem mais energia. A energia liberada pelos fótons quando neste exame é de aproximadamente 511 keV sendo que possuem mesma direção, mas sentidos opostos (PENG et al., 2013).

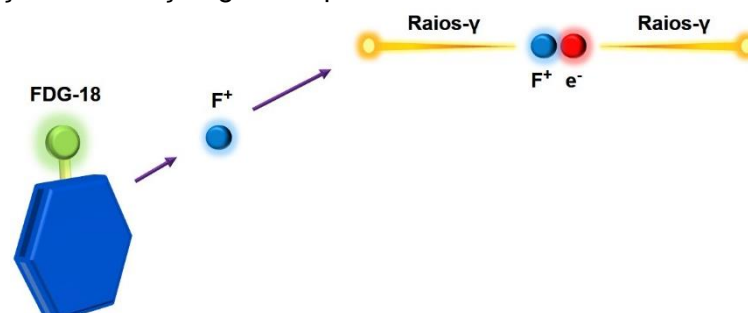
**Figura 4:** Imagem do encéfalo de indivíduo normal e com Parkinson na técnica de SPECT.



**Fonte:** Politis, (2014).

Schwarz (2014) relata que para a quantificação do metabolismo cerebral, envolvendo a área dos gânglios da base, utiliza-se um radiofármaco contendo uma molécula de glicose associada ao elemento flúor na sua forma radioativa o qual emite um pósitron, sendo um tipo de carga elétrica positiva, que no momento da colisão com um átomo de elétron resulta na liberação de energia em forma de raios gama e estes raios são captados pela câmara gama de PET (figura 5). Este tipo de técnica concede a verificação da síntese de dopamina e para esta avaliação é utilizado o radiofármaco denominado fluordesoxiglicose-18 (FDG-18), o qual possui alta afinidade com o transportador de dopamina (DAT) e auxilia na diferenciação entre deficiência de produção de dopamina e deficiência no DAT.

**Figura 5:** Formação de radiação gama a partir da molécula FDG-18.

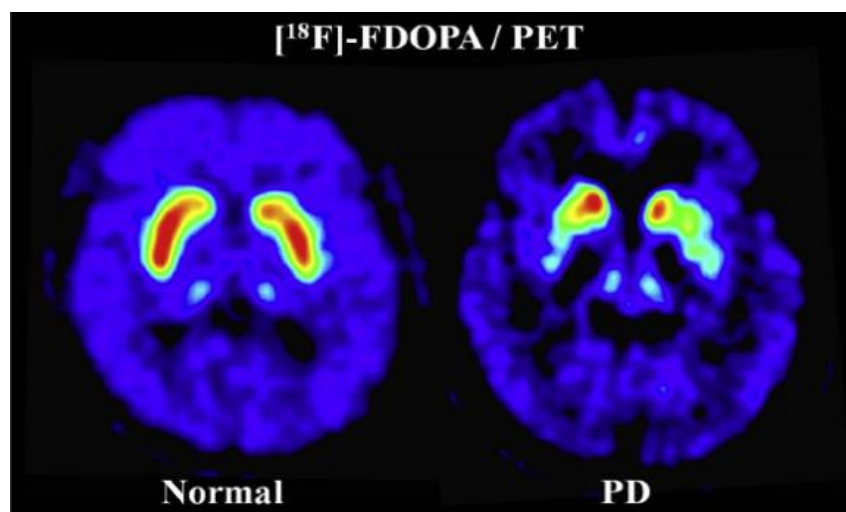


**Fonte:** Elaborado pela autora.

Em ensaios que há a necessidade de verificar o armazenamento e síntese da dopamina em terminais nervosos pré-sinápticos, utiliza-se como radiotraçador a 6- [18F] fluoro-L-dopa (F-DOPA) que mostra se há conversão, por meio de uma enzima, da forma L-dopa em dopamina funcional. Já para a investigação da funcionalidade do transportador de dopamina (DAT) usa-se radiofármacos análogos de cocaína baseado em tropanos como o 4-iodofenil. Por meio das imagens formadas nesta técnica, é possível realizar um diagnóstico diferencial entre pacientes com DP idiopática ou atípica podendo ser confirmado por meio de acompanhamento clínico por um período de 2 anos juntamente com a distribuição do radiofármaco na região pré-sináptica de dopamina, além de averiguar a eficácia do tratamento aplicado no paciente quando já diagnosticado (PENG et al., 2013).

Para a diferenciação no diagnóstico em situações de DP atípica e idiopática é indispensável a correta interpretação das imagens pelos neurologistas por apresentarem características distintas quanto a detecção da F-DOPA para a formação final das imagens. A F-DOPA no caso de DP atípica possui níveis significativamente reduzidos com distribuição uniforme nos marcadores pré-sinápticos de dopamina na região dos núcleos da base especialmente no caudado e no putâmen, associado aos sintomas do quadro clínico que são de caráter simétrico. Por outro lado, em indivíduos com DP idiopática, a captação da F-DOPA é reduzida apenas na parte posterior do putâmen resultando em uma distribuição desuniforme nos núcleos da base em conjunto com sintomas clínicos assimétricos. É importante ressaltar que é possível efetuar a separação de pacientes saudáveis de pacientes com DP idiopática em uma única varredura (figura 6) (POSTUMA; BERG, 2015).

**Figura 6:** Imagem de encéfalo de indivíduo normal e com Parkinson na técnica de PET com radiofármaco F-DOPA.



Fonte: Peng (2013).

Dentre as vantagens do SPECT, destaca-se o tipo de radionuclídeo utilizado no exame que possui tempo de meia-vida radiológica mais longa, o que significa que leva um tempo maior para ser desintegrada a metade da sua quantidade radioativa tendo tempo suficiente para realizar varreduras do organismo inteiro e são adquiridos de forma mais fácil tendo tempo suficiente para o preparo, administração e aquisição das imagens, sem prejudicar a execução da técnica sendo então mais acessíveis em relação aos radionuclídeos utilizados na PET. As duas técnicas apresentam a vantagem de serem exames não invasivos que promovem resultados quantitativos de alta relevância na área de diagnóstico, além de serem empregues no diagnóstico de outras patologias e podendo ser aplicadas no âmbito terapêutico principalmente de neoplasias (LU; YUAN, 2015).

### **3.2.2 Tomografia por emissão de pósitron associada à Ressonância magnética**

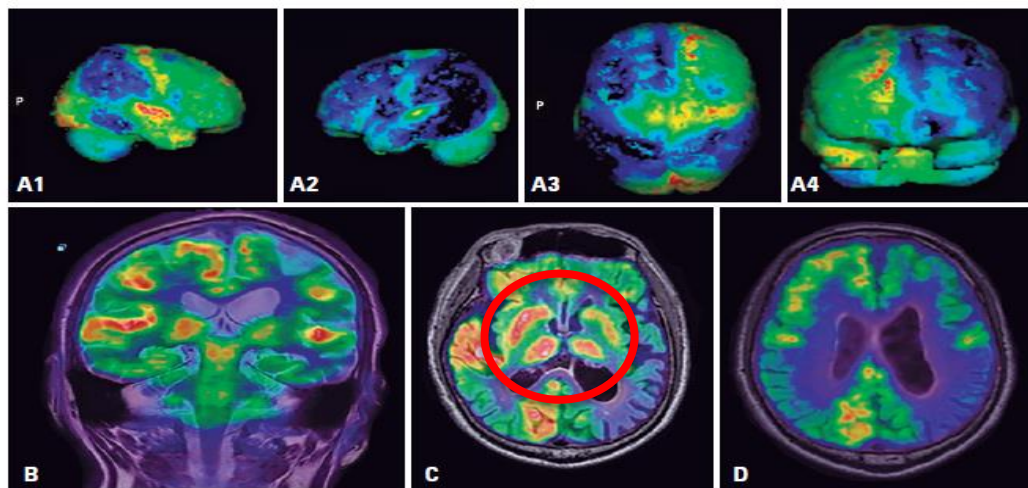
A tomografia por emissão de pósitron associada à ressonância magnética é uma técnica recente e possui futuro promissor na área de medicina nuclear no diagnóstico de doenças neurodegenerativas e outras diversas patologias. O princípio desta técnica possibilita a aquisição de dados da região cerebral de forma simultânea da ressonância magnética e da PET promovendo principalmente um melhor contraste de tecidos moles dando melhor visualização na imagem final, sendo esta uma das suas vantagens na área de diagnóstico em diversos distúrbios neurológicos. A exposição do paciente a radiação é reduzida em relação ao procedimento de PET, visto que uma parte do exame requer radiação ionizante e a outra utiliza o campo magnético como princípio do exame, o qual não gera potenciais danos ao paciente e no operador (POLITIS, 2014).

A realização deste exame exige do fluxo sanguíneo e do nível de oxigenação do órgão-alvo. Este mecanismo é denominado como *Blood oxygenation level dependent (BOLD)*. Mediante a um estímulo executado pelo paciente dentro do aparelho de ressonância magnética, o fluxo sanguíneo na região encefálica se eleva, sendo então possível observar a atividade nesta após o estímulo região. Este efeito ocorre por conta de uma queda inicial de oxihemoglobina e aumento da desoxihemoglobina e após segundos, o fluxo sanguíneo cerebral aumenta liberando mais oxihemoglobina na intenção de eliminar a desoxihemoglobina, sendo este momento de oxigenação do tecido local que é captada pelo aparelho por causa da diferença paramagnética das diferentes hemoglobinas, sendo a desoxihemoglobina paramagnética que irá desorientar os prótons resultando em um sinal de retorno reduzido nos tecidos, e a oxihemoglobina não paramagnética favorecendo um contraste melhor da imagem (TANG, 2017).

A figura 7 mostra a utilização do FDG-18 em paciente com doença de Parkinson, déficit no metabolismo de glicose e redução volumétrica no hemisfério cerebral esquerdo.

De acordo com Vitor (2017), por ser uma técnica recente e ainda há discussões quanto à formação da imagem final, apenas 70 sistemas estão instalados sendo a maioria em ambiente universitário para pesquisas e testes. O custo da manutenção e dos sistemas operacionais da técnica são elevados, contribuindo para demora da adoção da técnica em centros de diagnóstico e ambientes hospitalares. É possível a visualização anatômica e funcional da região cerebral mediante a um estímulo específico para avaliar determinada região. O resultado final da imagem é semelhante aos obtidos com o uso de PET-CT em casos de investigação de metástases oncológicas, visto que a ressonância magnética é mais apropriada para distinguir tecidos moles e verificar o avanço da doença sendo uma vantagem em relação as imagens formadas somente por PET. O tempo de realização do exame é curto e pode-se utilizar ou não radiofármacos como contrastes, pois a imagem final é formada a partir da sobreposição das imagens obtidas a partir das duas técnicas.

**Figura 7:** Imagem utilizando a técnica de PET-RM.



**Fonte:** Vitor (2017).

Segundo Politis (2014), este método necessita ainda de revisão dos seus protocolos de aplicação para diagnóstico com a visão de melhorar o processamento das imagens quanto a sua atenuação, minimizando os ruídos que podem ser gerados pela defasagem dos prótons no efeito BOLD e na forma de correção das imagens. Já foram sugeridas possíveis metodologias para realizar os ajustes, para que assim a técnica possa ser difundida amplamente na área da saúde, visto o seu alto potencial de resultados mais específicos e detalhados para o diagnóstico precoce e preciso de patologias, além de auxiliar na aplicação e acompanhamento de tratamentos direcionados, como o uso de levodopa, melhorando o quadro clínico dos pacientes com DP.

### 3.3. Tratamento e impacto na Saúde pública

O tratamento da DP é estabelecido de acordo com os sintomas e quadro clínico do paciente sendo direcionado para amenizar principalmente as manifestações de tremor nos membros e a dificuldade de movimentação. A base dos medicamentos utilizados se dá pela dopamina, promovendo o aumento da mesma ou a sua substituição, já que a doença é caracterizada por problemas de produção ou de atuação deste neurotransmissor. Esta patologia não possui cura total, logo o tratamento é totalmente paliativo visando proporcionar melhor qualidade de vida para o paciente, atenuar os sintomas apresentados pelo indivíduo e reduzir o avanço da neurodegeneração (JENNER, 2015).

Como a fisiopatologia do Parkinson se baseia principalmente na diminuição de produção de dopamina, o tratamento que será aplicado neste caso visa aumentar os níveis de dopamina na região do estriado. O medicamento mais utilizado é a levodopa, composto pela L-dopa que é um precursor natural da dopamina e quando se encontra nos terminais sinápticos da região nigroestriada que não foram degenerados, captam o medicamento e convertem em dopamina para ser liberada na fenda sináptica, resultando na melhora de diversos sintomas apresentados na doença. Os exames de imagem podem ser utilizados para acompanhar a resposta do tratamento com este medicamento (POLITIS, 2014).

A levodopa é absorvida principalmente na região do jejuno no intestino delgado e convertido em dopamina pela atuação da enzima aminoácido aromático descaboxilase. A levodopa pode ser associada à outra droga, sendo esta a carbidopa, a qual reduz os efeitos colaterais como náuseas, hipotensão e depressão, inibindo a descaboxilase periférica e permite que uma maior quantidade de levodopa passe pela barreira hematoencefálica possibilitando a redução da dose do medicamento e diminuindo a chance no desenvolvimento de intolerância ao fármaco (DROŹDZIK; BIALECKA; KURZAWSKI, 2013).

De acordo com Brasil (2017), estima-se que 200 mil pessoas no país, tanto casos novos quanto casos antigos, são afetadas com esta doença sendo então necessária, a atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas sobre Parkinson, criado em 2002 sendo a atualização mais recente em 2017. Os medicamentos que foram recentemente incorporados no SUS, Rasagilina que melhora o quadro clínico da doença, e Clozapina uma opção para controle de sintomas psicóticos, tem objetivo de proporcionar melhor qualidade de vida para os pacientes. O Ministério da Saúde investiu cerca de 17,91 milhões de reais para a disponibilização destes fármacos. Além da oferta destes e outros medicamentos que podem ser incorporados no tratamento contra a DP, o SUS disponibiliza procedimentos cirúrgicos de implantação de eletrodos geradores de pulsos elétricos com a finalidade de estimulação cerebral de áreas específicas do cérebro sendo então um tratamento relevante



pois estimula os neurônios não degenerados a produzirem mais dopamina aumentando os níveis séricos da mesma e amenizando a falta de coordenação motora do paciente.

A DP não é incluída na lista nacional de notificação compulsória, não se enquadrando em algumas características de notificação como, apresentar potencial de disseminação, vulnerabilidade e ocorrência de surto ou epidemias no país. Este fato implica em uma dificuldade no levantamento estatístico de número de casos de pacientes que são afetados por esta doença (BRASIL, 2016).

A neuroreabilitação através da realidade virtual na área da fisioterapia é uma alternativa recente que pode ser inserida no tratamento de diversas patologias levando-se em conta o quadro clínico do paciente. O princípio da realidade virtual se baseia na criação de um ambiente fictício por um computador, em que o paciente poderá participar e interagir com a cena utilizando a movimentação do seu corpo favorecendo benefícios na sintomatologia do indivíduo, melhorando a locomoção, equilíbrio, postura e resposta motora dos membros inferiores e superiores, além de proporcionar motivação em relação ao tratamento. Este recurso é eficaz quanto aos seus resultados considerando a frequência, duração e tipo de jogo aplicado ao paciente de acordo com o seu comprometimento motor (SOARES, 2015).

Conforme Moreira (2007), o suporte psicológico é outra área importante que contribui para o tratamento do paciente e acompanhamento da família, pois auxiliam no entendimento da doença e a permanecerem ativos socialmente. A fonoaudiologia pode ser uma opção para os casos mais avançados da doença quando há comprometimento da fala. Adaptações como instalação de barras suplementares na casa do paciente e amplificadores de voz são medidas que contribuem para a melhora do indivíduo. A perda de peso e falta de apetite de acordo com Carmo e Ferreira (2016), podem ser apresentados pelo paciente, sendo importante uma orientação nutricional. Podem ser apresentados como efeitos colaterais das medicações e pelo alto gasto energético devido aos tremores, resultando em um quadro de má nutrição destes pacientes.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso das técnicas de medicina nuclear é importante para o auxílio do diagnóstico precoce da doença de Parkinson, pois realiza o mapeamento das regiões degeneradas pelo avanço da patologia e atuam no acompanhamento e na eficácia do tratamento do paciente. Além de serem procedimentos não invasivos e seguros, a quantidade de radiação que o paciente é exposto é baixa, sendo uma vantagem das técnicas, pois diminui o risco de desencadeamento de efeitos adversos e patologias secundárias no organismo.

A quantificação de DA no indivíduo torna o diagnóstico mais claro e preciso, bem como direciona o tratamento do paciente. Utilizando estas técnicas é possível ainda detectar a

presença da doença de forma precoce, possibilitando maior chance de amenizar a evolução da doença e a aplicação de medidas terapêuticas novas. Ainda é necessário mais estudos na pesquisa de marcadores sorológicos para constatar a doença de forma rápida diferenciando de outras patologias neurodegenerativas.

Mesmo a doença de Parkinson não sendo uma patologia de notificação compulsória por não se enquadrar nas condições de notificação, é considerável a adoção e criação de mais protocolos e medidas públicas para o diagnóstico e tratamento desta doença, visto que o número de casos está aumentando com o passar dos anos.

A atuação biomédica neste seguimento é de extrema relevância para o auxílio na criação de mais protocolos de diagnóstico e tratamento para a DP assim como a calibração e manutenção dos equipamentos, contribuir para a propagação de informação sobre as técnicas de medicina nuclear e realizar as técnicas quando acompanhado por um médico especialista.

## 5. REFERÊNCIAS

AGUIAR, P. M.C.; SEVERINO, P. Biomarcadores na doença de Parkinson: avaliação da expressão gênica no sangue periférico de pacientes com e sem mutações nos genes PARK2 e PARK8. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 3, p. 291-297, set. 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 228, de 10 de maio de 2010**. Parâmetros sobre a Doença de Parkinson no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228\\_10\\_05\\_2010.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228_10_05_2010.html). Acesso em: 14 mar. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Pacientes com Parkinson contarão com novos medicamentos no SUS**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/41873-pacientes-com-parkinson-contarao-com-novos-medicamentos-no-sus>. Acesso em: 19 de maio 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº204, de 17 de fevereiro de 2016**. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204\\_17\\_02\\_2016.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html). Acesso em: 24 mai. 2018.

CARMO, T. P. S.; FERREIRA, C. C. D. Avaliação nutricional e o uso da levodopa com refeições proteicas em pacientes com doença de Parkinson do município de Macaé, Rio de Janeiro. **Revista brasileira de geriatria e gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 223-234, Apr. 2016.

COHN, D. R. **Corpus Striatum**. 2013. Disponível em: <http://discovermagazine.com/sitefiles/resources/image.aspx?item=%7BEDBD76AE-3EC2-4D62-BC8A-34669B8C9848%7D&mw=900&mh=600>. Acesso em: 2 mar. 2018.

COVOLAN, R. J. M. et al. Ressonância magnética funcional: as funções do cérebro reveladas por spins nucleares. **Ciência e Cultura (SBPC)**, São Paulo, v. 56, n. 1, p. 40-42, jan./mar. 2003.

DICKSON, D.W. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 8, p. a009258, ago. 2012.

DROŹDZIK, M.; BIALECKA, M.; KURZAWSKI, M. Pharmacogenetics of Parkinson's disease – Through Mechanisms of Drug. **Current Genomics**, Paris, v. 14, n. 8, p. 568-577, dez. 2013.

ELIAS, C. S. et al. Quando chega o fim? Uma revisão narrativa sobre terminalidade do período escolar para alunos deficientes mentais. **SMAD: Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 48-53, jan./abr. 2012.

GALHARDO, M.M.A.M.C.; AMARAL, A.K.F.J.; VIEIRA, A.C.C. Caracterização dos distúrbios cognitivos na doença de Parkinson. **Revista CEFAC**, Campinas, v. 11, n. 2, p. 251-257, dez. 2009.

GELB, J.D.; OLIVER, E.; GILMAN, S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. **Archives of neurology**, Chicago, v. 56, n. 1, p. 33-39, jan. 1999.

GOETZ, C.G. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, Chicago, v. 1, n. 1, p. 1-15, set. 2011.

GOMES, C. M. et al. Molecular imaging with SPECT as a tool for drug development. **Advanced drug delivery reviews**, Amsterdam, v. 63, n. 7, p. 547-554, jun. 2011.

GUIMARÃES, R. P. et al. Pattern of reduced Functional connectivity and structural abnormalities in Parkinson's Disease: an exploratory study. **Frontiers in neurology**, Switzerland, v. 7, p. 243, jan. 2017.

HAEHNER, A. et al. Substantia nigra fractional anisotropy changes confirm the PD at risk status of patients with idiopathic smell loss. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.026. **Parkinsonism & related disorders**, 2018.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). **Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060**. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2013/default\\_tab.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm). Acesso em: 14 mar. 2018.

JENNER, P. Treatment of the later stages of Parkinson's disease—pharmacological approaches now and in the future. **Translational neurodegeneration**, London, v. 4, n. 1, p. 3-9, fev. 2015.

JONES, H.R.J. **Neurologia de Netter**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

LAU, L.M.L; BRETELER, M.M.B. Epidemiology of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, Londres, v. 5, n. 6, p. 525-535, jun. 2006.

LU, F.; YUAN, Z. PET/SPECT molecular imaging in clinical neuroscience: recent advances in the investigation of CNS diseases. **Quantitative imaging in medicine and surgery**. Hong Kong, v. 5, n. 3, p. 433-447, jun. 2015.

MILLER, P. W. et al. Synthesis of <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O, and <sup>13</sup>N radiolabels for positron emission tomography. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 47, n. 47, p. 8998-9033, nov. 2008.

MOREIRA, C. S. et al. Doença de Parkinson: como diagnosticar e tratar. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 2, p. 19-29, jan. 2007.

OLIVEIRA, R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 151-165, jun. 2006.

PENG, S. et al. Dopamine: PET imaging and Parkinson Disease. **PET clinics**. Philadelphia, v. 8, n. 4, p. 469-485, out. 2013.

POLITIS, M. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 10, n. 12, p. 708-722, dez. 2014.

POSTUMA, R. B.; BERG, D. The New Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. **International Review of Neurobiology**, New York, v. 132, n. 12, p. 55-78, mar. 2015.

RAJI, C. A.; HENDERSON, T. A. PET and Single-Photon Emission Computed Tomography in Brain Concussion. **Neuroimaging Clinics**, Philadelphia, v. 28, n. 1, p. 67-82, fev. 2018.

SCHREGLMANN, S. R.; BHATIA, K. P.; STAMELOU, M. Advances in the Clinical Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. **International review of neurobiology**, New York, v. 132, p. 79-127, jan./fev. 2017.

SCHWARZ, J. et al. The relevance of imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. **Basal Ganglia**, v. 4, n. 1, p. 25-27, 2014.

SOARES, M. D. et al. Wii reabilitação e fisioterapia neurológica: uma revisão sistemática. **Revista Neurociências**, v. 23, n. 1, p. 81-88, 2015.

SOCAL, M.P. **Genes principais e genes predisponentes à Doença de Parkinson: Estudo sobre os genes PARK2, PARK6, PARK7, PARK8, SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 e o gene da Glucocerebrosidase**. 2008. 121f. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Rio Grande do Sul, 2008.

SOUZA, C.F.M. et al. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. **Revista Neurociências**, Mossoró, v. 19, n. 4, p. 718-23, fev. 2011.

STEIDL, E.M.S.; ZIEGLER, J.R.; FERREIRA, F.V. Doença de Parkinson: Revisão Bibliográfica. **Disciplinarum Scientia**, Santa Maria, v. 8, n. 1, p. 115-129, mar. 2007.

TANG, Y. et al. Identifying the presence of Parkinson's disease using low-frequency fluctuations in BOLD signals. **Neuroscience letters**, Amsterdam, v. 645, p. 1-6, abr. 2017.

TEIVE, H.A.G. O papel de Charcot na doença de Parkinson. **Arquivo de neuropsiquiatria**, Curitiba, v. 56, n. 1, p. 141-145, mar. 1998.

TEIVE, H.A.G. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. **Revista neurociências**, Curitiba, v. 13, n. 4, p. 201-214, out./dez. 2005.

VEDOLIN, L.; MARCHIORI, E.; RIEDER, C. Avaliação da doença de Parkinson pela ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 83-90, mar./abr. 2004.

VITOR, T. et al. PET/RM: um novo método de imagem híbrida. Principais indicações clínicas e experiência preliminar no Brasil. **Einstein**. São Paulo, v. 15, n. 1, p. 115-118, mar. 2017.

WEINGARTEN, C. P. et al. Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. Fayetteville, v. 59, p. 16-52, dez. 2015.