

NEUROIMAGEM DO TRANSPORTADOR DE DOPAMINA NA DOENÇA DE PARKINSON

Primeiro estudo com [^{99m}Tc]-TRODAT-1 e SPECT no Brasil

Ming Chi Shih^{1,2}, Edson Amaro Jr^{2,3}, Henrique Ballalai Ferraz⁵,
Marcelo Queiroz Hoexter¹, Fabricio Oliveira Goulart⁵, Jairo Wagner³,
Li Fu Lin⁴, Ying Kai Fu⁴, Jair Jesus Mari⁷, Acioli Luiz Tavares de Lacerda¹,
Sergio Tufik⁶, Rodrigo Affonseca Bressan¹

RESUMO - Introdução: Radiotraçadores para neuroimagem de transportador de dopamina (TDA) foram desenvolvidos para estimar a perda de neurônios dopaminérgicos *in vivo* na doença de Parkinson (DP). **Objetivo:** Avaliar a densidade de TDA *in vivo* utilizando [^{99m}Tc]-TRODAT-1 (INER-Taiwan) e SPECT em uma população de pacientes brasileiros com DP. **Método:** Quinze pacientes com DP e 15 controles saudáveis pareados realizaram exames de SPECT com [^{99m}Tc]-TRODAT-1 (INER-Taiwan). Estimativas da densidade de TDA estriatal foram calculadas usando potencial de ligação (PL). Pacientes foram avaliados com escalas para PD. **Resultados:** Pacientes com DP apresentaram redução significativa do PL-TDA (0,38±0,12) comparado aos controles (0,84±0,16, p<0,01). Foi possível discriminar casos de DP de controles com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 100%. Foram obtidas correlações negativas entre PL-TDA e escalas de severidade da DP (rho= -0,7, p<0,001) e disfunção motora (rho= -0,8, p<0,001). **Conclusão:** Exames de SPECT com [^{99m}Tc]-TRODAT-1 foram capazes de discriminar pacientes com DP de controles. Esta técnica é um instrumento útil para medir a densidade de TDA e pode ser utilizado para clínica e pesquisa no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: dopamina, receptor dopaminérgico, doença de Parkinson, diagnóstico, SPECT.

Neuroimaging of the dopamine transporter in Parkinson's disease: first study using [^{99m}Tc]-TRODAT-1 and SPECT in Brazil

ABSTRACT - Background: Dopamine transporter (DAT) neuroimaging radiotracers were developed to estimate dopamine neuronal loss *in vivo* in Parkinson's disease (PD). **Objective:** To evaluate DAT density *in vivo* using [^{99m}Tc]-TRODAT-1 and single photon computerized tomography (SPECT) in a population of Brazilian PD. **Method:** Fifteen PD patients and 15 matched healthy controls scanned with [^{99m}Tc]-TRODAT-1 (INER-Taiwan) and SPECT. Estimates of striatum DAT density were calculated using binding potential (BP). Patients were assessed with PD scales. **Results:** PD patients had significantly lower striatal DAT-BP (mean±SD) (0.38±0.12) compared to controls (BP=0.84±0.16; p<0.01). A 100% sensitivity and 100% specificity was obtained to discriminate PD cases from controls. Negative correlations between striatal DAT-BP and PD severity (rho= -0.7, p<0.001) and motor scales (rho= -0.80, p<0.001) were found. **Conclusion:** [^{99m}Tc]-TRODAT-1 SPECTs scanning was able to discriminate PD patients from controls. The technique is a powerful instrument to measure DAT density that can be used in clinical and research settings in Brazil.

KEY WORDS: dopamina, dopamine transporter, Parkinson's disease, diagnosis, SPECT.

A doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo progressivo causado pela perda seletiva de neurônios dopaminérgicos localizados na

pars compacta da substância nigra. Há uma perda dos axônios que partem desta região cerebral e se projetam para o neostriado. A lesão da via dopami-

¹MD, LiNC - Laboratório Interdisciplinar de Neuroimagem e Cognição, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo SP, Brasil (UNIFESP); ²MD, PhD, IIEP-HIAE - Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, São Paulo SP, Brasil; ³MD, PHD, Departamento de Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein; ⁴PhD, INER - Institute of Nuclear Energy Research Taiwan, Long-Tan, Taiwan. R.O.C.; ⁵MD, Departamento de Neurologia, UNIFESP; ⁶MD, PhD - Departamento de Psicobiologia, UNIFESP; ⁷MD, PhD - Departamento de Psiquiatria, UNIFESP.

Recebido 9 Novembro 2005, recebido na forma final 1 Março 2006. Aceito 18 Abril 2006.

Dr. Rodrigo Affonseca Bressan - LiNC, Laboratório de Neuroimagem e Cognição - Departamento de Psiquiatria / UNIFESP - Rua Dr. Bacelar 334 - 04026-001 São Paulo SP - Brasil. E-mail: mingchi@psiquiatria.epm.br; r.bressan@iop.kcl.ac.uk

nergica nigroestriatal determina diminuição da neurotransmissão dopaminérgica no corpo estriado, especialmente no putâmen. Esta alteração fisiopatológica ocasiona sintomas neurológicos como tremor de repouso, rigidez muscular e bradicinesia¹. O diagnóstico da DP é clínico, baseado na anamnese, exame neurológico e resposta ao tratamento farmacológico. A variabilidade na apresentação clínica, velocidade de evolução e resposta ao tratamento dificultam o diagnóstico da DP¹. Os diagnósticos mais freqüentemente confundidos são as síndromes parkinsonianas secundárias e o chamado parkinsonismo atípico, principalmente no início da doença², até 35% dos pacientes sendo incorretamente diagnosticados como portadores de DP por médicos generalistas³. O transportador dopaminérgico (TDA) modula a concentração sináptica de dopamina nos terminais pré-sinápticos dos neurônios dopaminérgicos através de mecanismo elétrico acoplado ao Na⁺ e Cl⁻⁴. Setenta por cento da dopamina removida da fenda sináptica no neostriado ocorre através da recaptura pré-sináptica pelo TDA. Os outros 30% são metabolizados pela enzima catecol-O-metil-transferase (COMT)⁴. Na DP há redução na densidade de TDA no neostriado devido à perda dos terminais dopaminérgicos⁵. A redução na densidade de TDA ocorre mesmo antes do início dos sintomas da DP, pois evidencia-se redução de 40 a 60% na atividade dopaminérgica (captação de traçadores de TDA) quando do aparecimento dos primeiros sintomas e, com a evolução da doença, os níveis de captação diminuem em até 90%⁶. É por este motivo que a concentração de TDA na avaliação da perda de neurônios dopaminérgicos no estriado, mais especificamente no putâmen, tem-se mostrado um parâmetro útil tanto no diagnóstico precoce da DP quanto no diagnóstico diferencial com outras doenças que induzem sintomas extrapiramidais⁷.

Antes da introdução dos métodos de neuroimagem molecular, o diagnóstico da DP era eminentemente clínico e ainda é, pois a utilização destes métodos não se encontra disponível como procedimento de rotina. Com o desenvolvimento de terapias neuroprotetoras⁸, torna-se imperioso o diagnóstico mais precoce para que os pacientes possam ser testados quanto à eficácia dos novos tratamentos propostos antes que tenham uma perda substancial de neurônios. A partir da década de 90, vários estudos com traçadores de TDA começaram a ser desenvolvidos. Estes radiotraçadores, derivados de compostos com afinidade pelo TDA, tais como cocaína e metilfenidato, possibilitam uma avaliação da densidade do TDA *in vivo* em humanos através da tomografia por emissão de fóton único (*single photon emission com-*

puted tomography - SPECT) ou da tomografia por emissão de positrons (*positron emission tomography* - PET). Estudos com SPECT utilizando traçadores para TDA permitem discriminar pacientes com DP de controles saudáveis com alta sensibilidade e especificidade⁹. Estas técnicas de neuroimagem molecular passaram então a ter papel de grande importância na avaliação da densidade de TDA na DP, com utilidade clínica para o diagnóstico diferencial entre síndromes parkinsonianas, diagnóstico precoce e estadiamento da doença¹⁰. O TRODAT-1 é um derivado tropano que quando marcado com Tecnécio^{99m} metaestável (^{99m}Tc) cruza a barreira hematoencefálica, possui elevada afinidade pelo TDA e é captado pela cintilografia em modo SPECT, produzindo imagem sítio-específica do TDA¹¹. Oferece grandes vantagens em relação aos outros traçadores, pois apresenta a mesma eficiência com custo muito menor. Os outros traçadores utilizam isótopos tais como [¹²³I] para SPECT e [¹¹C] e [¹⁸F] para PET, os quais têm pouca disponibilidade no Brasil e custo pelo menos 10 vezes maior quando comparado ao ^{99m}Tc.

O presente estudo, inédito no Brasil, tem por objetivo avaliar a densidade de TDA *in vivo* utilizando [^{99m}Tc]-TRODAT-1 e SPECT em humanos com DP. Avaliaremos a utilidade desta técnica na discriminação entre pacientes com DP e controles saudáveis. Baseando-se em estudos publicados previamente, formulamos as seguintes hipóteses: (1) a densidade de TDA na região estriatal encontra-se reduzida em sujeitos com diagnóstico de DP; (2) esta técnica apresenta sensibilidade suficiente para discriminar os pacientes dos controles; (3) há correlação negativa entre densidade de TDA e gravidade da DP.

MÉTODO

Casuística – O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), em conjunto com o Conselho Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP), para estudo de fase III. Os sujeitos (pacientes com DP e controles saudáveis) que preencheram os critérios para o estudo foram informados sobre os procedimentos e os riscos envolvidos na pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram recrutados 30 sujeitos: 15 sujeitos com diagnóstico de DP idiopática, acompanhados no ambulatório de Transtornos do Movimento da Disciplina de Neurologia da UNIFESP, diagnosticados segundo os critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido²; e 15 voluntários saudáveis recrutados na comunidade, emparelhados com os pacientes por idade, escolaridade, sexo e dominância cerebral (todos eram destros).

Para que a amostra fosse representativa da evolução da DP, foram recrutados três pacientes de cada estágio da

Escala Hoehn & Yahr modificada (H&Y)¹² (estágios: 1/ 1,5/ 2/ 2,5/ 3). Pacientes com H&Y acima de 3 não foram incluídos, devido às dificuldades de realizar os exames em portadores de incapacidade motora mais grave. Todos os pacientes faziam uso regular de medicação antiparkinsoniana (levodopa ou pramipexol).

Os critérios de exclusão para pacientes e controles foram: 1) antecedentes neurológicos (exceto a doença de Parkinson para os pacientes); 2) demência (escores do mini-exame do estado mental acima de 18 ou 23, de acordo com o grau da escolaridade)¹³; 3) depressão moderada ou grave (escore total no Inventário de Beck para depressão maior que 17); 4) uso de medicação psicotrópica; 5) presença de lesões no parênquima encefálico detectadas a partir de exame de imagem por ressonância magnética de crânio. A presença de áreas puntiformes discretas na substância branca ou uma redução discreta no volume encefálico não se constituiu, isoladamente, em critério de exclusão.

Os pacientes com DP foram avaliados clinicamente através da escala unificada para doença de Parkinson, parte III (UPDRS-III)¹⁴ e da escala de grau de dependência de Schwab-England (SE)¹⁵ por neurologistas experientes (HBF e FOG).

Preparação do radiofármaco – Os kits de TRODAT-1 foram obtidos através de uma colaboração científica com o Institute of Nuclear Energy Research, Long-Tan, Taiwan. O tecnécio-99 metaestável foi produzido por um Gerador de [^{99m}Mo] (Molebidênio-99) do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares Nuclear (IPEN-SP), com eluição inferior a 24 hs. Os kits de TRODAT-1 foram marcados com [^{99m}Tc]. Sessenta mCi de eluato de pertecnetato de sódio [^{99m}Tc] foram diluídos em 5 ml de solução salina foram injetados no frasco estéril do kit e submetidos a 16 atmosferas com temperatura de 120°C durante 30 minutos num autoclave, onde ocorre a re-esterilização e marcação do traçador. Posteriormente, a solução de [^{99m}Tc]TRODAT-1 foi resfriada em temperatura ambiente. A pureza radioquímica foi determinada no Laboratório de Medicina Nuclear do HIAE, com níveis de pureza superiores a 90% para injeção do traçador.

Aquisição de imagens – Ainda que o uso de antiparkinsonianos não influencie a mensuração de TDA¹⁶, no momento da aquisição da neuroimagem os pacientes estavam sem uso de medicação antiparkinsoniana por pelo menos 12 horas. Todos os sujeitos receberam uma injeção intravenosa de 2 mL contendo entre 22 a 25 mCi de [^{99m}Tc]TRODAT-1 em uma veia periférica antecubital. Quatro horas após a injeção, iniciou-se a aquisição de imagens na Gama câmara "Hawk Eye" (General Elétrica Medical System, USA) do HIAE. Foi utilizado o modo SPECT do sistema, provido de duas cabeças utilizando colimadores 'fan-beam' de ultra-alta resolução. Foram aplicadas janelas de energia de 140±14 Kev e matriz de 128x128 em órbita circular com movimentos "step & shoot" com 64 passos em cada cabeça, com diâmetro e grau de rotação de 30 cm e 360°, respectivamente. O tempo da aquisição por projeção foi 20 segundos, com um fator de zoom de 1,45. A reconstrução das imagens de SPECT foi realizada empregando-se um algoritmo de retroprojeção filtrada e um filtro Butterworth 0.4 "cut off"

com pixels da ordem 10. Foram obtidas imagens tridimensionais de todo o cérebro e, para a análise, foram utilizados dois cortes transaxiais ao nível do corpo estriado, com espessura de 3 mm, contendo maior nível de captação na imagem.

Todos os sujeitos foram submetidos a exames de ressonância magnética cerebral, utilizando um equipamento de 1,5 T (Signa Twin - Excite V. 10, GE Medical Systems, Milwaukee - EUA), com gradientes de 40 mT/m, razão de incremento 150 mT/m/s e bobina de recepção dedicada de 8 elementos, instalado na UG imagem do HIAE.

Cento e vinte e quatro imagens T₁ foram adquiridas através de uma seqüência de pulsos (SPGR), com aquisição axial, com os seguintes parâmetros: TR=20 s, TE=3 s, Matriz: 256x192, FOV=22, Flip=20, Espessura=1,5 mm, com 124 níveis incluindo todo o segmento cefálico, t=6:20s.

Análise das imagens – A avaliação dos exames de SPECT com [^{99m}Tc]TRODAT-1 foi feita através de inspeção visual e avaliação quantitativa das regiões de interesse. Foram desenhadas regiões de interesse por um pesquisador treinado nos dois cortes transaxiais no nível do corpo estriado (STR) (região de maior concentração de TDA) e no córtex occipital (OCC), região de referência de ligação não específica com quantidades desprezíveis de TDA. Usamos os exames de RM do próprio sujeito como base para delimitação do estriado. Para avaliação quantitativa dos TDA foi calculado o potencial de ligação (PL), onde PL= [STR-OCC]/OCC¹⁰.

Análise estatística – Os dados foram analisados através do programa SPSS para Windows, versão 13. A comparação do potencial de ligação (PL) no corpo estriado entre os grupos foi feita através de teste t de Student para amostras independentes. Correlações entre o PL no corpo estriado e os escores das escalas (H&Y, UPDRS, SE) foram examinadas através dos coeficientes de correlação de Spearman. A sensibilidade e a especificidade foram calculadas através de análise ROC (Receiver Operating Characteristic) do mesmo programa estatístico.

RESULTADOS

Todos os sujeitos arrolados no presente estudo eram destros, como determinado pelo Inventário de lateralidade. Pacientes e controles foram adequadamente pareados para idade (média±DP 58±11,5 e 60,3±10 anos de idade), sexo e escolaridade (média±DP 10,4±5,5 e 9,6±4,6 anos de educação formal).

A descrição da amostra e a densidade de TDA encontram-se na Tabela. A média do PL foi 0,39 para o estriado direito e 0,36 para o esquerdo (média de ambos, 0,38) para os pacientes com DP e de 0,84 e 0,82, respectivamente para os sujeitos do grupo controle. Quando comparados aos controles, os pacientes apresentaram redução na densidade de TDA no corpo estriado direito (t= -7,8 gl=29, p<0,01) e esquerdo (t= -9,5 gl=29, p<0,01.). A área obtida através da análise da curva ROC foi 0,99 para o corpo estriado

Tabela. Pacientes com Doença de Parkinson - variáveis sociodemográficas, clínicas e densidade de transportador de dopamina.

Idade (anos)	Sexo	Idade de início da doença (anos)	Tempo de evolução (anos)	H&Y	Swab England	UPDRS		Transportador de dopamina potencial de ligação (PL)		
						Motora	Lado mais acometido	Direito	Esquerdo	Média
64	M	63	1,5	1	0,7	16	Direito	0,63	0,56	0,6
49	M	48	1	1	0,9	8	Direito	0,54	0,31	0,42
63	F	61	2	1	0,9	8	Esquerdo	0,5	0,51	0,5
63	F	59	4,5	1,5	0,9	19	Esquerdo	0,42	0,43	0,42
42	M	38	4	1,5	0,8	24	Direito	0,32	0,27	0,30
67	F	66	1	1,5	0,9	15	Direito	0,37	0,29	0,33
68	M	61	7	2	0,9	28	Esquerdo	0,34	0,39	0,35
42	F	40	2	2	0,9	25	Direito	0,55	0,41	0,47
54	M	45	9	2	0,8	35	Direito	0,24	0,27	0,25
45	M	35	10	2,5	0,9	30	Direito	0,35	0,27	0,31
59	F	52	7	2,5	0,9	32	Esquerdo	0,28	0,45	0,37
70	M	66	4	2,5	0,8	30	Direito	0,34	0,27	0,31
45	M	40	5	3	0,7	40	Esquerdo	0,18	0,15	0,17
64	M	58	6	3	0,8	41	Esquerdo	0,26	0,22	0,24
78	M	72	6	3	0,8	35	Simetrico	0,36	0,36	0,36

direito, 0,99 para o esquerdo e 1 para a media de ambos, sendo os pontos de corte do PL 0,59, 0,52, e 0,60, com sensibilidade de 100% e especificidade de 94, 88, e 100%, respectivamente (Fig 1). No grupo de pacientes, foi observada correlação inversa entre a densidade de TDA com o tempo de evolução da doença, escores da H&Y e escala de UPDRSIII ($r = -0,7$, $-0,7$ e $-0,8$, ambos com $p < 0,01$, respectivamente). A relação entre densidade de TDA e a escala UPDRSIII pode ser observada na Figura 2. Também houve correlação negativa entre os escores obtidos na escala de SE e os escores do Inventário de Beck para Depressão ($r = -0,7$ $p < 0,01$). Por outro lado, não houve correlação estatisticamente significativa entre os escores da escala de SE e os das escalas de H&Y, UPDRSIII, tempo de evolução da doença e densidade de TDA.

O tempo de evolução da doença se correlacionou positivamente com os escores da escala de H&Y ($r = 0,7$ $p < 0,01$) e os da escala UPDRSIII ($r = 0,8$ $p < 0,01$). A maioria dos pacientes, independentemente do estágio da doença, apresentava acometimento clínico predominantemente à direita, conforme avaliado pela UPDRS, e todos faziam uso regular de medicação antiparkinsoniana (levodopa ou pramipexol). Foi observado

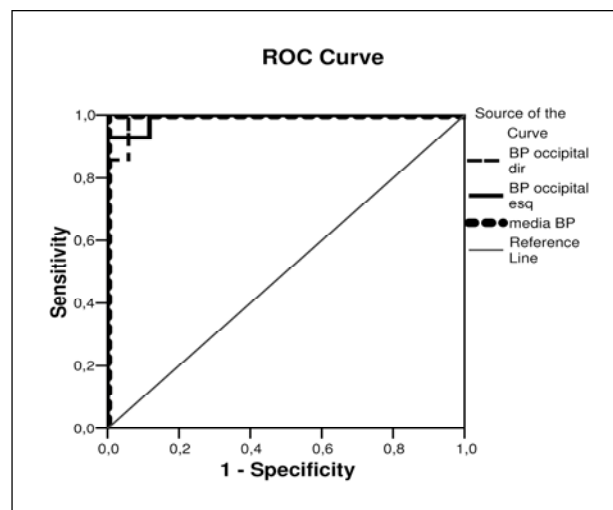


Fig 1. Sensibilidade e especificidade do diagnóstico da doença de Parkinson.

que a perda de densidade de TDA ocorre bilateralmente nos gânglios da base: 92% dos pacientes nos estágios iniciais da doença (H&Y entre 1 e 2,5; $N = 12$) apresentavam menor densidade de TDA no gânglio da base contralateral ao lado clinicamente mais afetado pela doença (Tabela).

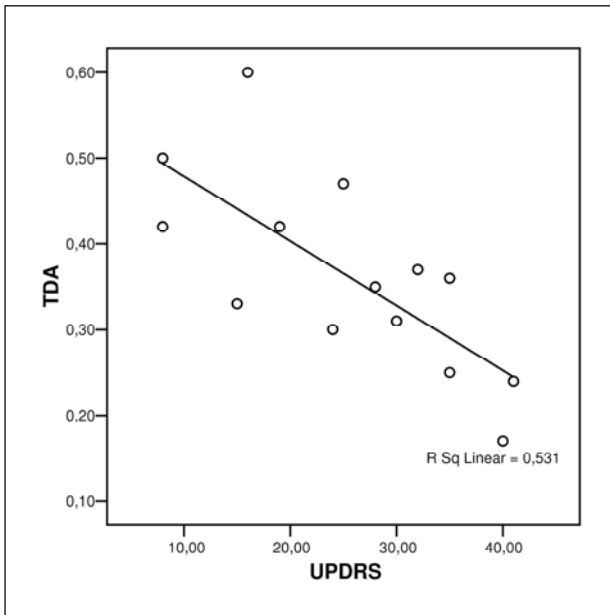


Fig 2. Correlação entre potencial de ligação de TDA e a escala UPDRS.

DISCUSSÃO

Em concordância com as hipóteses inicialmente formuladas, sujeitos com DP apresentaram redução significativa da densidade de TDA no corpo estriado, bilateralmente, quando comparados a controles saudáveis pareados por sexo, idade, escolaridade e dominância cerebral. A avaliação da densidade de TDA através de SPECT apresentou boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DP. Os presentes resultados sugerem que o SPECT cerebral com TRODAT-1 pode auxiliar na diferenciação entre pacientes com DP e indivíduos sem doença neurológica.

A hipodensidade estriatal observada é indicativa de perda neuronal pré-sináptica e por esta razão esta

metodologia pode ter boa especificidade para ser utilizada no diagnóstico diferencial entre DP e, por exemplo, tremor essencial, em que não há perda de neurônios dopaminérgicos¹⁷. Os presentes achados demonstram que as alterações de TDA são marcantes e facilmente observadas na inspeção visual da imagem (Fig 3). Consistentemente, estudos prévios têm demonstrado que a densidade de TDA encontra-se significativamente reduzida no estriado de pacientes com DP e que esta medida pode diferenciar pacientes com DP e controles saudáveis^{18,19}. Estudos utilizando outros traçadores sugerem que o putâmen (porção caudal do corpo estriado) é a região que melhor discrimina pacientes com DP de controles saudáveis²⁰.

Houve correlação negativa entre a densidade de TDA no estriado e a gravidade das manifestações (estadiamento da escala HY), os escores da escala motora (UPDRS) e o tempo de evolução da doença. Estes achados são compatíveis com os relatados por outros estudos de neuroimagem molecular²¹ e confirmam uma forte associação entre densidade de TDA no estriado e a gravidade da DP. Estudos *post mortem* também confirmam uma diminuição de neurônios dopaminérgicos mais acentuada no putâmen do que no caudado nos estágios iniciais da DP²², o que parece se tornar mais uniforme em estágios mais avançados da doença²³. Em vista da considerável sensibilidade do método, a avaliação da densidade de TDA no estriado através de SPECT cerebral com TRODAT-1 mostra-se potencialmente útil na avaliação de estratégias terapêuticas neuroprotetoras na DP que eventualmente resultem em redução na taxa de perda neuronal. O último consenso para utilização de imagem de TDA sugere que estes métodos devem ser utilizados quando há dúvida diagnóstica e para utilização em pesquisas²⁴. Estes métodos devem ser validados

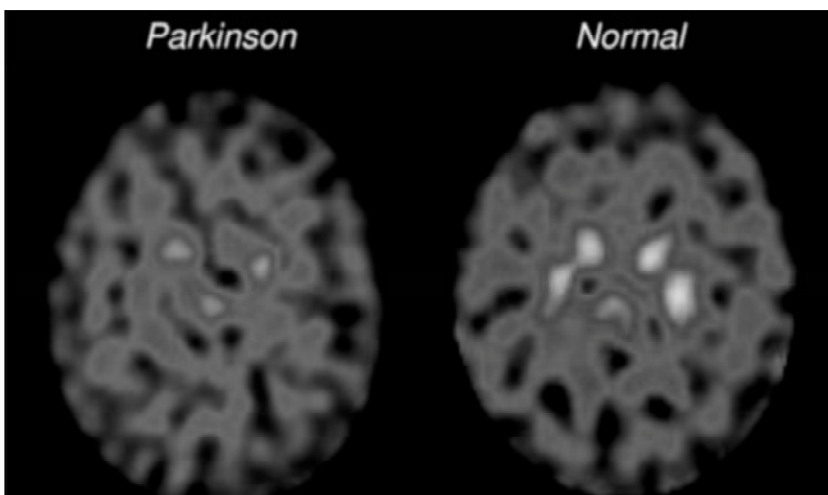


Fig 3. Hipocaptção de TDA (hipodensidade) nos gânglios da base de paciente portador de doença de Parkinson idiopática comparado a voluntário sadio.

prospectivamente para aplicações na clínica e para o diagnóstico precoce e estadiamento da doença¹⁰.

As correlações envolvendo a densidade de TDA estriatal e os escores tanto da escala que avalia o grau de dependência (SE) quanto da escala avaliando depressão (Inventário de Depressão de Beck) não foram significativas. Estudos de neuroimagem de receptores sugerem que um bloqueio acentuado dos receptores D2 de dopamina está associado à emergência de sintomas depressivos²⁵. Neste sentido, uma diminuição do TDA nos estágios iniciais da DP pode ser necessária, mas não invariavelmente associada ao desenvolvimento de sintomas afetivos²⁶. Houve correlação entre os escores SE e os do Inventário de Depressão de Beck, indicando que os sintomas depressivos têm impacto importante no grau de dependência dos pacientes com DP. Este achado é congruente com o relatado por diferentes estudos sugerindo uma limitada relação entre perda dopaminérgica e prejuízos cognitivos, assim como uma ausência de melhora cognitiva quando da administração de medicações antiparkinsonianas^{27,28}. Por outro lado, os quadros depressivos costumam estar relacionados a importantes prejuízos cognitivos e volitivos que, por sua vez, têm sido associados a incapacidade²⁹. A perda de neurônios dopaminérgicos é um dos aspectos da DP, mas não é o único, de modo que alterações em outros sistemas monoaminérgicos podem explicar algumas alterações observadas na DP³⁰. Assim como em outros estudos, houve correlação entre o potencial de ligação de TDA e o lado contralateral clinicamente acometido pela doença³¹.

Os bancos de dados com quantificação de TDA em voluntários normais cuidadosamente selecionados de acordo com protocolos de imagem estruturados podem fornecer uma comparação conveniente para aumentar a precisão no diagnóstico de rotina de doenças causadas pela perda ou aumento de TDA. As limitações no emprego deste método referem-se à variabilidade intraindividual na quantificação de TDA da ordem de 10,2±6,17% utilizando-se o mesmo instrumental³² e também de acordo com as características próprias de cada instrumental nos diferentes equipamentos.

Uma limitação do presente estudo refere-se à não inclusão de pacientes em estágios mais avançados da doença (especificamente, estágios IV e V) devido à instabilidade postural, movimentos involuntários e falta de condições clínicas para a realização deste tipo de exame e de sujeitos com escores superiores a 17 no Inventário de Beck para Depressão, que poderia

interferir a na quantificação de TDA e atuar como fator confundidor. É possível que correlações mais robustas envolvendo tais variáveis pudessem ter sido identificadas caso estes critérios de exclusão não fossem utilizados. Uma outra limitação refere-se à indisponibilidade de instrumentos padronizados que avaliem precisamente a gravidade da DP, considerando-se, simultaneamente, o estágio da doença, os sinais e sintomas e a incapacidade associada à doença³³. A utilização de um instrumento que possibilitasse uma avaliação global da gravidade da doença seria mais adequada.

Em conclusão, os resultados do presente estudo indicam que o exame de SPECT cerebral com TRODAT-1 é viável em nosso meio e pode ser um instrumento útil para a mensuração da densidade de terminais dopaminérgicos pré-sinápticos. Portanto, este método pode ter um papel importante para auxiliar na discriminação entre pacientes com e sem DP. Além de investigação diagnóstica, esta técnica pode ser útil na avaliação da progressão da doença e da eficácia do tratamento instituído. Seu uso pode transcender o diagnóstico de DP e ser aplicado na investigação de outras doenças neurodegenerativas ou transtornos psiquiátricos que envolvam o sistema dopaminérgico.

Agradecimentos – Os autores agradecem ao Prof. Dr. Carlos Alberto Moreira Filho, Diretor do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein; ao Prof. Dr. Esper Abrão Cavalheiro, Chefe do Instituto do Cérebro do Hospital Albert Einstein e ao Prof. Dr. Marcelo Funari, coordenador de Departamento de Imagem do Hospital Albert Einstein pelo apoio e incentivo para a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861-870.
4. Boulton AA, Eisenhofer G. Catecholamine metabolism: from molecular understanding to clinical diagnosis and treatment. *Adv Pharmacol* 1998;42:273-292.
5. Storch A, Ludolph AC, Schwarz J. Dopamine transporter: involvement in selective dopaminergic neurotoxicity and degeneration. *J Neural Transm* 2004;111:1267-1286.
6. Díaz F, Mena I. Early diagnosis of Parkinson disease: NeuroSPECT findings of TRODAT-1 Tc99m labeling of the Dopamine transporter (DAT). *Clinical Testing. Alasbimn Journal* 2(6): January 2000. <http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/6/diaz.html>.
7. Siderowf A, Newberg A, Chou KL, et al. [^{99m}Tc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:1716-1720.
8. Liu WG, Chen Y, Li B, Lu GQ, Chen SD. Neuroprotection by pergolide against levodopa-induced cytotoxicity of neural stem cells. *Neurochem Res* 2004;29:2207-2214.
9. Weng YH, Yen TC, Chen MC, et al. Sensitivity and specificity of ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT imaging in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. *J Nucl Med* 2004;45:393-401.

10. Chou KL, Hurtig HI, Stern MB, et al. Diagnostic accuracy of [^{99m}Tc] TRODAT-1 SPECT imaging in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:375-379.
11. Meegalla SK, Plossl K, Kung MP, et al. Synthesis and characterization of technetium-99m-labeled tropanes as dopamine transporter-imaging agents. *J Med Chem* 1997;40:9-17.
12. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology* 2001;57(Suppl):S11-S26.
13. Bertolucci PHF, Bruck SMD, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:1-7.
14. Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds) *Recent developments in Parkinson's disease* 1987;2:153-164.
15. Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In Gillingham FJ, Donaldson IML (eds). *Third Symposium on Surgery in Parkinson' Disease*. Edinburgh: Livingstone, 1969:152-157.
16. Schillaci O, Pierantozzi M, Filippi L, et al. The effect of levodopa therapy on dopamine transporter SPECT imaging with (123)I-FP-CIT in patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1452-1456.
17. Kanyo B, Argyelan M, Dibo G, et al. Imaging of dopamine transporter with Tc99m-Trodat-SPECT in movement disorders. *Ideggyogy Sz* 2003; 56:231-240.
18. Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, et al. Binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med* 2000;41:584-589.
19. Shih MC, Hoexter MQ, Andrade LAF, Bressan RA. Parkinson's disease and dopamine transporter neuroimaging: a critical review. *São Paulo Medical Journal* 2006;124(2) in press.
20. Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:589-598.
21. Shyu WC, Lin SZ, Chiang MF, et al. Early-onset Parkinson's disease in a Chinese population: ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT: Parkinson gene analysis and clinical study. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:173-180.
22. Rinne JO, Laihin A, Lonnberg P, Marjamaki P, Rinne UK. A post-mortem study on striatal dopamine receptors in Parkinson's disease. *Brain Res* 1991;556:117-122.
23. Staffen W, Mair A, Unterrainer J, Trinkka E, Bsteh C, Ladurner G. [123I] beta-CIT binding and SPET compared with clinical diagnosis in parkinsonism. *Nucl Med Commun* 2000;21:417-424.
24. Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:208-215.
25. Bressan RA, Costa DA, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. Typical antipsychotic drugs D2 receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56:31-36.
26. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2005;46:227-232.
27. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* 2001;11:1136-1143.
28. Schubert T, Volkmann J, Muller U, et al. Effects of pallidal deep brain stimulation and levodopa treatment on reaction-time performance in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2002;144:8-16.
29. Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*. 2005 26;64:1404-1410.
30. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-134.
31. Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, et al. 123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Nucl Med Commun* 2005; 26:421-426.
32. Hwang WJ, Yao WJ, Wey SP, Ting G. Reproducibility of [^{99m}Tc]-TRODAT-1 SPECT measurement of dopamine transporters in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2004;45:207-213.
33. Martinez-Martin P, Forjaz MJ, Cubo E, Frades B, de Pedro Cuesta J. Global versus factor-related impression of severity in Parkinson's disease: a new clinimetric index (CISI-PD) *Mov Disord* 2006 (in press).