

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA  
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU  
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

**FABIANE REGINE NOVAES**

**DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON EM MEDICINA NUCLEAR**

Botucatu-SP  
Junho/2014

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA**  
**FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU**  
**CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

**FABIANE REGINE NOVAES**

**DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON EM MEDICINA NUCLEAR**

Orientador: M<sup>a</sup>. Marjorie do Val Ietsugu

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
FATEC - Faculdade de Tecnologia de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Tecnólogo no Curso Superior de Radiologia.

Botucatu-SP  
Junho/2014

*“... Seja bendito o nome de Deus de eternidade a eternidade, porque dele são a sabedoria e a força; E ele muda os tempos e as estações; ele remove os reis e estabelece os reis; ele dá sabedoria aos sábios e conhecimento aos entendidos.”  
Daniel 2:20,21.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Em primeiro lugar a DEUS, por tudo que tem feito a mim e aos meus.*

*Aos meus pais Juberto P. Novaes e Solange Ap<sup>a</sup>. Novaes, aos meus irmãos Dayane C. Novaes, Juliane C. Novaes e Juberto D. Novaes pelo apoio e força para que eu pudesse ter concluído este trabalho.*

*A dedicação e atenção da querida M<sup>a</sup> Marjorie do Val Ietsugu;*

*Às minhas queridas amigas Luciana C. Vieira e Talita M. Galego pela companhia!*

## RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma disfunção neurodegenerativa que acomete principalmente o sistema motor do cérebro, causando tremores em repouso, bradicinesia, rigidez muscular. É a segunda doença neurodegenerativa mais comum em idosos no Brasil, atingindo 1% dos indivíduos acima de 65 anos. Para diagnóstico da DP, além da anamnese do paciente, é necessário também observar imagens. Exames com melhor nitidez de imagem são realizados frequentemente, como a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), mas em questão de imagem funcional, o exame que melhor oferece esse tipo de imagem é a medicina nuclear (cintilografia). Este trabalho tem como objetivo demonstrar a importância da Medicina Nuclear no diagnóstico da Doença de Parkinson. Foram realizadas pesquisas online e livros disponíveis nas bibliotecas da FATEC e UNESP relacionados ao tema. Imagens adquiridas pelos equipamentos SPECT e PET foram cruciais no diagnóstico da DP, demonstrando com competência a degeneração dopaminérgica nos núcleos da base (estriado) através dos diferentes radiofármacos, todos marcadores da síntese da dopamina principalmente no putâmen, promovendo um diagnóstico rápido e preciso nos pacientes com DP.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anatomia e Neurotransmissor. Doença de Parkinson. Medicina Nuclear. Radiofármacos. SPECT/PET.

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder that mainly affects the motor system of the brain, causing tremor at rest, bradykinesia, muscular rigidity. It is the second most common neurodegenerative disease in the elderly in Brazil, reaching 1% of individuals over 65 years. For the diagnosis of PD, beyond the patient's medical history, it is also necessary to observe images. Exams with better picture clarity are often made, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), but in a matter of functional imaging, the test that best delivers that kind of image is the nuclear medicine (scintigraphy). This work aims to demonstrate the importance of nuclear medicine in the diagnosis of Parkinson's disease. Online surveys related to the topic and books available in library of UNESP and FATEC were conducted. Images acquired by SPECT and PET equipment were crucial in the diagnosis of PD, demonstrating competence dopaminergic degeneration in the basal ganglia (striatum) through the different radiopharmaceuticals, all markers of dopamine synthesis mainly in the putamen, promoting a rapid and accurate diagnosis in patients with PD.

**KEYWORDS:** Anatomy and Neurotransmitters. Parkinson's Disease. Nuclear Medicine. Radiopharmaceuticals. SPECT / PET.

## LISTA DE FIGURA

Figura	Página
Figura 1 - Partes componentes do sistema nervoso central. ....	6
Figura 2 – Corte axial do mesencéfalo ao nível do colículo anterior (superior). Substância Negra. ....	7
Figura 3 - Núcleos da base. Visão coronal. ....	8
Figura 4 - Principais conexões neo-estriatais. O neo-estriado recebe projeções do córtex cerebral, tálamo, núcleo pedunculopontino (PPT) e substância negra. O neo-estriado, por sua vez, envia projeções para o globo pálido e substância negra. ....	9
Figura 5 - Principais conexões da substância negra. A parte compacta desta região projeta-se para o neo-estriado, enquanto a parte reticulada envia projeções para o colículo superior, núcleo pedunculopontino tegmental (PPT) e tálamo. Existem, ainda, conexões recíprocas entre as duas partes. ....	10
Figura 6- Desenho esquemático da ultra-estrutura de uma sinapse química. Secção longitudinal, mostrando os componentes pré e pós-sinápticos. ....	11
Figura 7- Vias de síntese da dopamina.....	12
Figura 8- Fisiopatologia da síndrome parkinsoniana .....	14
Figura 9- Transição isomérica. Excesso de energia nuclear, um raio gama é ejetado. ....	15
Figura 10- Conversão interna. Com a ejeção de um elétron, pode ser liberado um fóton raio-x ou um elétron Auger.....	15
Figura 11- Decaimento Póstron ( $\beta^+$ ).....	16
Figura 12- Reação de aniquilação .....	17
Figura 13- Equipamento SPECT.....	18
Figura 14- Equipamento PET.....	19
Figura 15- Hipocaptação de TDA (hipodensidade) nos gânglios da base de paciente. ....	23
Figura 16- $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT de 4 indivíduos. (A) voluntário saudável. (B) paciente com tremor e bradicinesia no lado esquerdo; redução significativa no estriado, ligeiramente reduzida no putâmen esquerdo. (C) paciente com bradicinesia bilateral; diminuição significativa no putâmen bilateral e redução em núcleo caudado bilateral. (D) paciente com acinesia bilateral grave; absorção reduzida em todas as regiões. ....	23
Figura 17- Imagens $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT demonstra a perda progressiva dos transportadores de dopamina do estriado. A perda de atividade é mais marcante no putâmen que no caudado....	24

Figura 18- Hipocaptação de $^{18}\text{F}$ -Fluorodopa em pacientes com DP principalmente em putâmen. ....	266
Figura 19- Imagens $^{18}\text{F}$ -Fluorodopa PET. (B1) voluntário saudável. Captação bilateral normal no estriado. (B2) perda de absorção em putâmen esquerdo.....	266
Figura 20- Imagens PET com $^{11}\text{C}$ - $\beta$ -CIT em nível de caudado/putâmen. (A) sujeito normal e (B) um paciente parkinsoniano com sintomas no lado esquerdo. Nota-se a diminuição da acumulação de radioatividade no putâmen direito (seta), lado contralateral aos sintomas....	277

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Objetivo .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Justificativa .....</b>	<b>5</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Anatomofisiologia envolvida na Doença de Parkinson .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Neurotransmissores .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3 Doença de Parkinson (DP).....</b>	<b>12</b>
<b>2.6 Princípios Básicos da Radiação .....</b>	<b>14</b>
<b>2.7 Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT).....</b>	<b>17</b>
<b>2.8 Tomografia por Emissão de Póstron (PET).....</b>	<b>18</b>
<b>2.9 Carreadores/ Radionuclídeos/ Radiofármacos .....</b>	<b>20</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>21</b>
<b>4 RESULTADO E DISCUSSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 <sup>99m</sup>Tc - TRODAT-1 em SPECT .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 <sup>123</sup>I- β-CIT em SPECT .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3 <sup>18</sup>F- Fluorodopa em PET .....</b>	<b>25</b>
<b>4.4 <sup>11</sup>C-β-CIT em PET .....</b>	<b>27</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>29</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No século XVI um médico inglês chamado James Parkinson estudou uma enfermidade que acometia pessoas idosas, causando tremores e lentidão. Essa enfermidade foi descrita pela primeira vez pelo doutor James como Doença de Parkinson (DP) em 1817 (ASSOCIAÇÃO BRASIL PARKINSON).

A frequência da DP varia pouco em diferentes países independente da etnia, com uma média de 100 a 150 casos a cada 100 mil pessoas (TEIVE, 2000). A mortalidade em pacientes com DP é duas vezes maior que os não parkinsonianos, tendo um tempo de sobrevida de 15 anos após o aparecimento dos sintomas, mas não é a causa principal da morte (LOPES, 2006).

O impacto do diagnóstico de uma doença incurável como a DP causa um choque muito grande para o paciente e sua família, onde o paciente escolhe adaptar-se a nova realidade ou tornar-se vítima da doença. A incapacitação ao longo do tempo faz com que haja revolta e lamentação por parte do paciente, é necessário adequar atividades as limitações do paciente para que aprenda a conviver e a lidar com a doença (LAZZARETTI, 2000).

Para a família também é difícil aceitar o diagnóstico e grau de deficiência da pessoa amada, obrigando-os a reorganizar suas vidas e finanças para auxiliar o doente. É importante que o paciente seja tratado como adulto, pois são doentes e não crianças, dando-lhes o direito de tomar as próprias decisões e encorajando-os a seguir uma vida social ativa. O apoio, ajuda e afeto da família ainda é a melhor forma de cuidado para o portador da DP (TEIVE, 2000).

A DP acomete o diencéfalo, região de núcleos da base e substância negra (MACHADO, 2006). É uma disfunção neurodegenerativa progressiva causada pela diminuição dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, especialmente em putâmen (SHIH et al., 2006).

A diminuição dos neurotransmissores dopaminérgicos causa sintomas neurológicos como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso (motores), depressão, transtornos do sono, demência (não motores) (BRASILEIRO FILHO, 2012).

Há vários exames para o diagnóstico da DP em imagenologia, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e, atualmente, a tomografia por emissão de pósitron (PET), que pode demonstrar o grau de degeneração dopaminérgica in vivo (COSTA; OLIVEIRA; BRESSAN, 2011).

O exame de PET também é uma boa opção para o diagnóstico da DP, porém há pouca divulgação deste exame devido ao seu custo relativamente alto, a dificuldade na disponibilidade dos radiofármacos emissores de pósitron e até mesmo do desconhecimento dos profissionais das técnicas radiológicas sobre o funcionamento e aquisição das imagens deste equipamento.

A medicina nuclear, por meio de exames como o SPECT e o PET é uma especialidade médica capaz de fornecer imagens funcionais do cérebro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR). Através de radiofármacos é possível mapear a distribuição do material radioativo, oferecendo imagem funcional, possibilitando observar a concentração dopaminérgica na DP (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Dessa forma, esclarecimentos sobre a competência da medicina nuclear em avaliar a DP, no que diz respeito às modalidades de imagem, radiofármacos e protocolos, é importante, uma vez que pouco se sabe sobre a importância da medicina nuclear, especialmente do PET, no diagnóstico desta doença.

### **1.1 Objetivo**

Avaliar a competência da medicina nuclear no diagnóstico da Doença de Parkinson.

### **1.2 Justificativa**

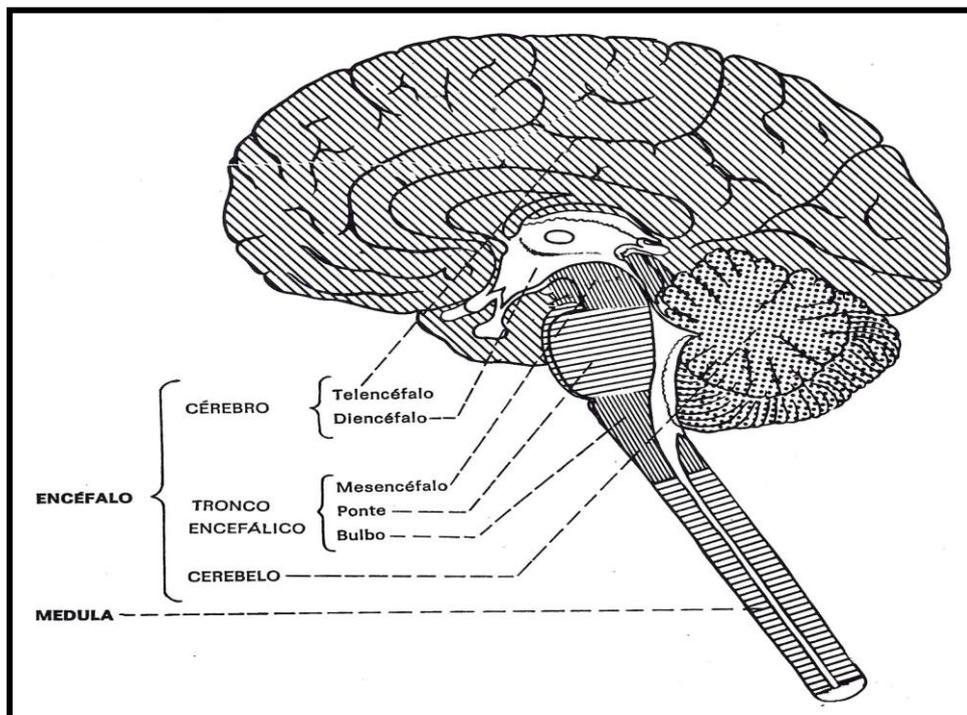
O número de casos da DP tem aumentado, e é importante que seja diagnosticado quanto antes para um melhor tratamento e qualidade de vida do paciente. Os exames de SPECT e PET na medicina nuclear oferecem imagens funcionais do cérebro, podendo demonstrar a concentração de dopamina no tecido cerebral e até diferenciá-la de outras demências. Todavia, a competência da medicina nuclear no diagnóstico de DP é pouco conhecida pelos profissionais das técnicas radiológicas, sendo importante a disseminação desse conhecimento para os profissionais das técnicas radiológicas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Anatomofisiologia envolvida na Doença de Parkinson

O Sistema Nervoso Central (SNC) é constituído pelo encéfalo e medula espinhal. O encéfalo por sua vez se divide em cérebro (telencéfalo e diencefalo), cerebelo e tronco encefálico (mesencéfalo, ponte e bulbo) (Figura 1) (MACHADO, 2006).

Figura 1 - Partes componentes do sistema nervoso central.

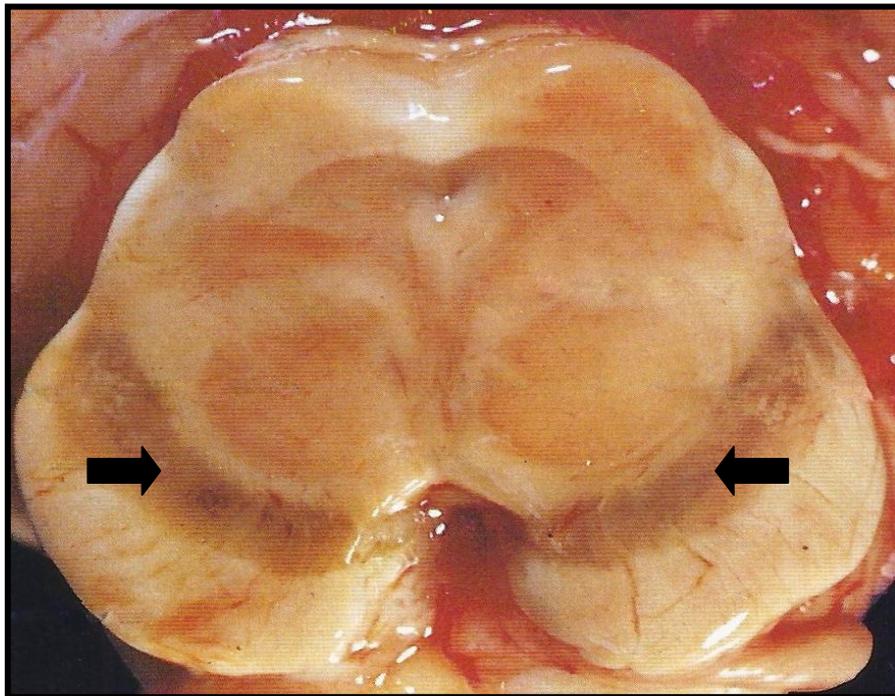


Fonte: Machado, A. B. M., 2006.

A DP está associada a lesões nos núcleos da base e substância negra localizados no diencéfalo (MACHADO, 2006).

A substância negra está localizada no dorso do pedúnculo cerebral e ventral ao tegmento do mesencéfalo, se estende por todo o mesencéfalo e é dividida em: parte compacta, onde há um pigmento mais escuro, a neuromelanina; e parte reticulada que é pobre em células pigmentadas (Figura 2) (CARPENTER, 1995).

Figura 2 – Corte axial do mesencéfalo ao nível do colículo anterior (superior).  
Substância Negra.

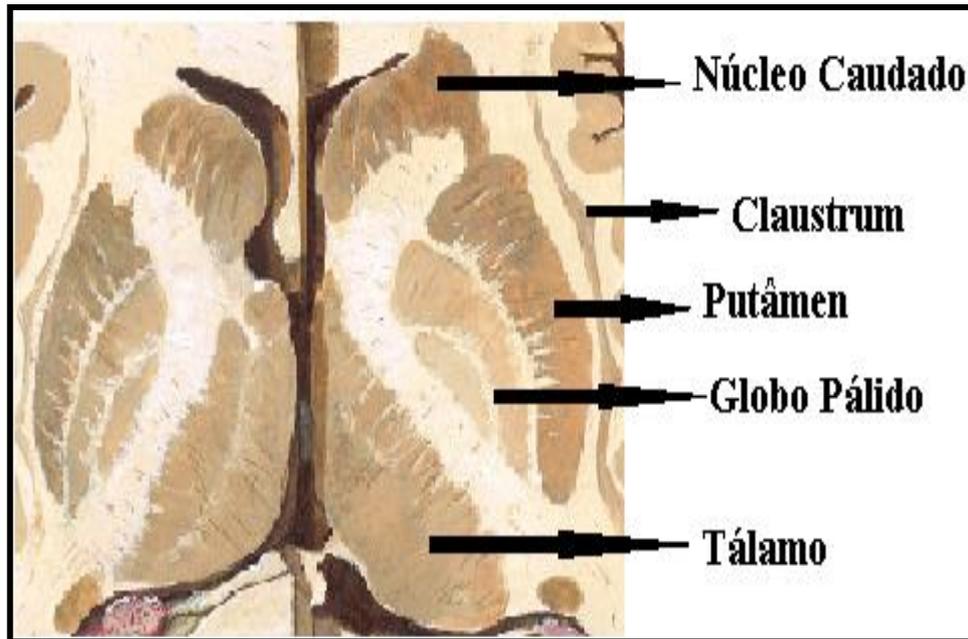


Fonte: Yokochi; Rohen; Weinreb, 1991.

Os núcleos da base correspondem a um agregado de substância cinzenta que se encontra no centro dos hemisférios cerebrais. Estão diretamente relacionados aos movimentos e controle da postura (SNELL, 2010).

Os núcleos da base são: claustrum, corpo amigdalóide, núcleo caudado, núcleo lentiforme (globo pálido e putâmen), núcleo basal de Meynert e núcleo accumbens que tem relação com o tálamo e a cápsula interna (Figura 3) (MACHADO, 2006).

Figura 3 - Núcleos da base. Visão coronal.



Fonte: Netter, 2011.

O núcleo caudado, putâmen e globo pálido formam o corpo estriado ou estriatum (MARTINS, 1998).

Apesar de o putâmen estar topograficamente ligado ao globo pálido, tem maior afinidade com o núcleo caudado, sendo então o corpo estriado dividido em neostriado ou striatum constituído pelo núcleo caudado e putâmen e o globo pálido em paleostriado ou pallidum (MACHADO, 2006).

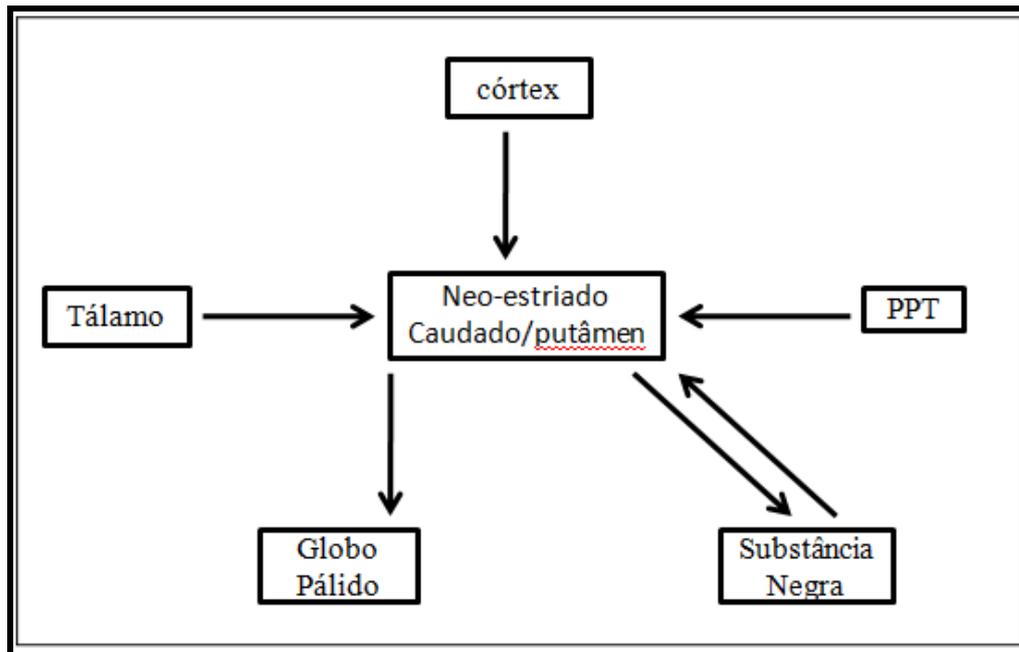
Os diferentes impulsos saem do paleostriado (onde sai à maioria das fibras eferentes do corpo estriado) e chegam ao neostriado. As conexões do corpo estriado são muito complexas. Sabe-se que as funções do corpo estriado se dão através de um circuito básico que o liga ao córtex cerebral que é modificado por circuitos subsidiários que se liga a ele (MACHADO, 2006).

Uma diferença é que as estruturas do corpo estriado ventral têm conexões com áreas corticais do sistema límbico e participam da regulação do comportamento emocional, enquanto que as estruturas dorsais do corpo estriado são motoras somáticas (MACHADO, 2006).

O circuito básico se origina no córtex cerebral que, através das fibras cortico-estriatais se ligam ao striatum, de onde os impulsos nervosos passam ao globo pálido. Este, através das fibras pálido-talâmicas, liga-se aos núcleos ventrais anteriores e laterais do tálamo que se

projetam para o córtex cerebral, fechando assim o circuito em alça córtico-estriado-tálamo-cortical, considerando o circuito básico do corpo estriado (Figura 4) (MACHADO, 2006).

Figura 4 - Principais conexões neo-estriatais. O neo-estriado recebe projeções do córtex cerebral, tálamo, núcleo pedunculopontino (PPT) e substância negra. O neo-estriado, por sua vez, envia projeções para o globo pálido e substância negra.



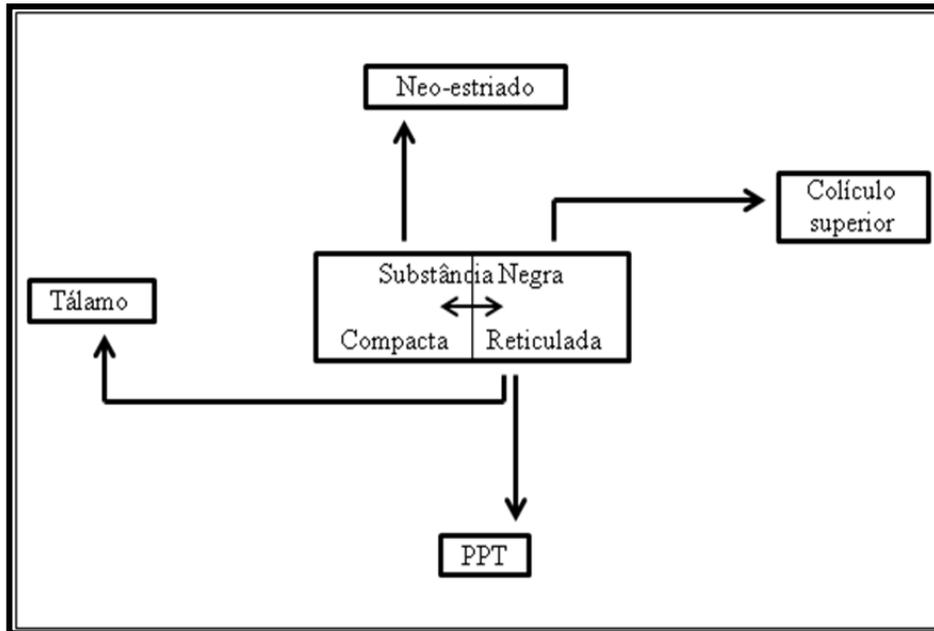
Fonte: adaptado de Toledo; Britto, 2008.

São duas as principais inervações do neo-estriado: feixe estriatonigral ou nigro-estriato-nigral (substância negra) e feixe estriadopalidal ou pálido-subtalamo-palidal (globo pálido) (AIRES, 2008).

Através do circuito nigro-estriato-nigral a substância negra mantém conexões recíprocas com o striatum. As fibras nigro-estriatais são dopaminérgicas e exercem ação moduladora sobre o circuito básico, e atua como pivô no controle dos movimentos (MARTINS, 1998).

As partes dorsal e ventral do estriatum que tem função límbica e motora se projetam para a substância negra, que é dividida em duas partes: a parte compacta e a parte reticulada, sendo a parte compacta onde se encontra os neurônios dopaminérgicos (Figura 5) (MARTIN, 1998).

Figura 5 - Principais conexões da substância negra. A parte compacta desta região projeta-se para o neo-estriado, enquanto a parte reticulada envia projeções para o colículo superior, núcleo pedunculo pontino tegmental (PPT) e tálamo. Existem, ainda, conexões recíprocas entre as duas partes.



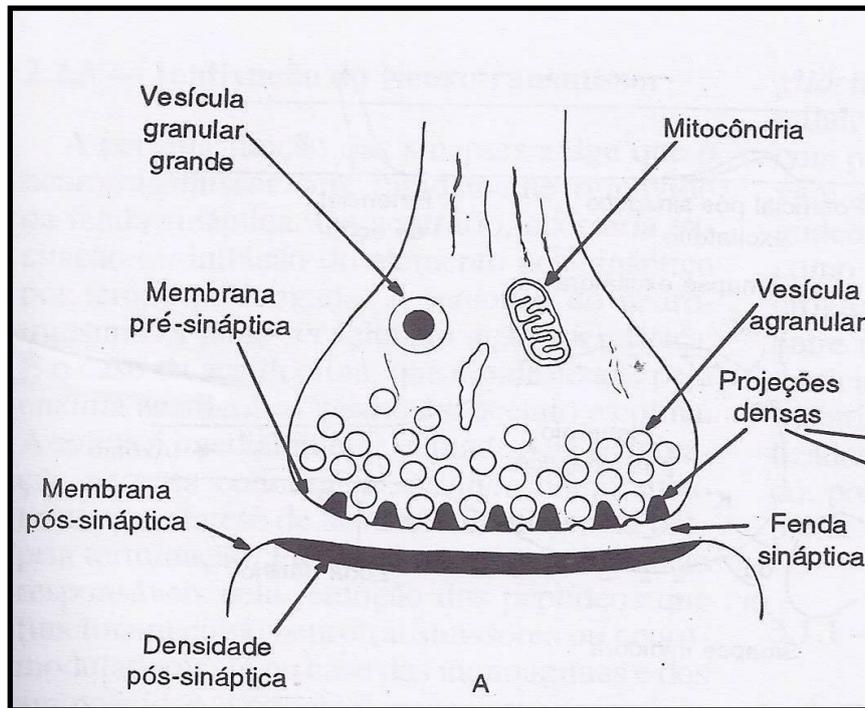
Fonte: adaptado de Toledo; Britto, 2008.

Lesões das fibras nigro-estriatais causam a Doença de Parkinson (MACHADO, 2006).

## 2.2 Neurotransmissores

Existem dois tipos de sinapses: a sinapse elétrica e a sinapse química (Figura 6). Quase todas as sinapses que transmitem sinais no SNC na espécie humana são sinapses químicas (GUYTON; HALL, 2011).

Figura 6- Desenho esquemático da ultra-estrutura de uma sinapse química. Secção longitudinal, mostrando os componentes pré e pós-sinápticos.



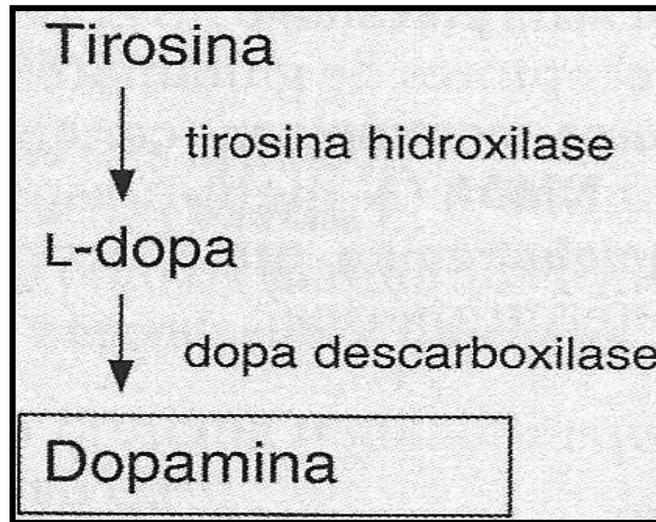
Fonte: Machado, A. B. M., 2006.

O primeiro neurônio secreta por seu terminal a substância química chamada neurotransmissor, que por sua vez, atua em proteínas receptoras presente na membrana do neurônio subsequente promovendo excitação, inibição ou modificar de outro modo a sensibilidade dessa célula (GUYTON; HALL, 2011). O ácido gama amino-butírico (GABA), dopamina e acetilcolina são exemplos de neurotransmissores (MARTINS, 1998).

Os neurotransmissores podem induzir ação excitatória ou inibitória, podem também ser de ação rápida (moléculas pequenas) ou lenta (moléculas grandes como neuropeptídeos) (GUYTON; HALL, 2011).

O neurotransmissor relacionado à DP é a dopamina, ela é secretada por neurônios que se encontram na substância negra e se projetam principalmente para a região estriatal dos núcleos da base (GUYTON; HALL, 2011). A dopamina provem dos neurônios do mesencéfalo e é controlada pelo hipotálamo. Ela pertence à família das aminas biogênicas, assim como a norepinefrina e a epinefrina. Ambas as aminas têm o mesmo precursor comum: a tirosina. A tirosina é transformada em L-dopa que é convertida em dopamina (Figura 7) (COSTANZO, 2011).

Figura 7- Vias de síntese da dopamina



Fonte: Costanzo, 2012.

A dopamina tem ação excitatória, mas promove ação inibitória nos receptores D2 que estão relacionados à DP (COSTANZO, 2012; AIRES, 2008).

### 2.3 Doença de Parkinson (DP)

Os primeiros estudos epidemiológicos foram realizados em Rochester (Irlanda) na década de 1950, onde apontava a alta frequência dessa doença entre os idosos. Fatores ambientais e genéticos têm sido relacionados à doença desde a sua descrição em 1817 pelo médico inglês James Parkinson. Essa doença acomete 1% dos indivíduos acima de 65 anos e a incidência cresce com a idade, mas sua etiologia continua desconhecida (LOPES, 2006).

A DP tem início tardio (55 anos) e um período pré-sintomático, dificultando na análise dos fatores de risco. É uma doença que raramente acomete pessoas antes dos 50 anos, mas a incidência anual varia de 4,5 a 19: 100000 habitantes, tendo maior predomínio em homens (3:2). Com a melhora da qualidade de vida, a expectativa de vida dos idosos aumenta. A chance de mortalidade das pessoas com DP é duas vezes maior que os não parkinsonianos, com um tempo médio de sobrevivência de 15 anos após os sintomas, mas não é a principal causa da morte (LOPES, 2006).

Fatores de risco para o desenvolvimento da DP estão relacionados à idade avançada, sexo masculino, familiares afetados e, segundo estudos, negros tem menor incidência. Outros fatores de risco são alguns pesticidas, moradores da zona rural, agricultores, consumir água de poço, alguns agentes químicos industriais (solventes, tintas, monóxido de carbono e anestésicos). Pesquisas mostram que manganês e mercúrio também causam parkinsonismo (LOPES, 2006).

Em estudos necroscópicos, observou-se que, quando os sintomas motores da DP aparecem, cerca de 70% dos neurônios dopaminérgicos já foram perdidos, sendo que na fase final da evolução, a perda neuronal chega a 90% (LOPES, 2006).

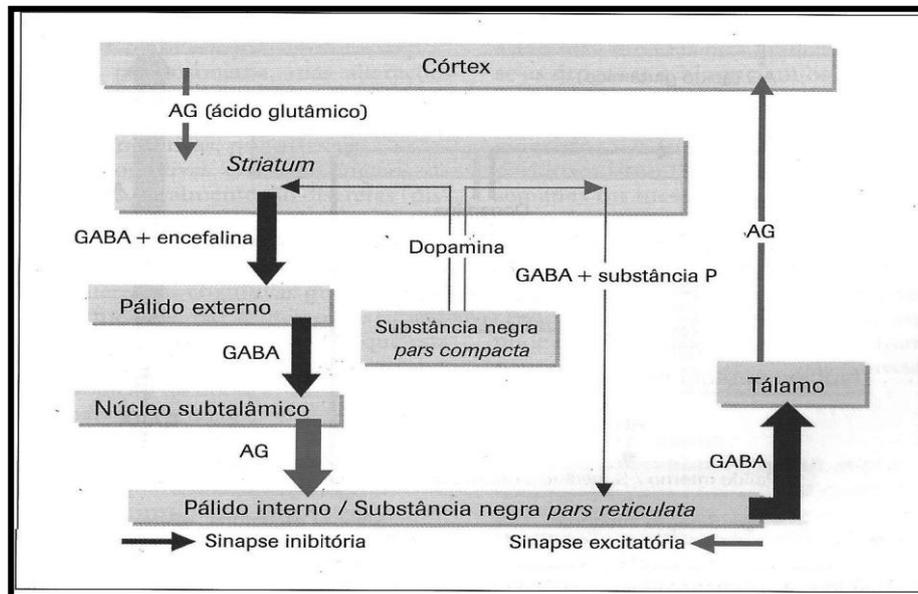
Caracteriza-se por quatro sinais principais: tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. Outras disfunções que acompanham a DP são perturbações autonômicas, sensoriais, do sono, cognitivas e psiquiátricas, sendo essas não motoras (LOPES, 2006; FAUCI, 2008). O paciente é diagnosticado com DP após apresentar, no mínimo, dois ou três sintomas característicos da doença. Mesmo acompanhada de outras alterações neurológicas, a DP não causa nenhuma perda de memória (DELONG; JUNCOS, 2008).

O desafio para o diagnóstico da DP se baseia no quadro clínico, que é comum, na fase inicial, a outras patologias degenerativas como a demência com corpos de Lewy. Há dificuldade no diagnóstico da DP devido a outras disfunções que acompanham a doença (LOPES, 2006; FAUCI, 2008).

O resultado da degeneração da via nigroestriatal são os sintomas motores, já os déficits cognitivos e alterações comportamentais são degenerações nas vias dopaminérgicas mesocortical (atividade em regiões corticais) e mesolímbica (regulação do comportamento emocional) (MACHADO, 2006).

A falta de inibição na via indireta e da excitação na via direta ocorre devido a disfunção da alça dopaminérgica nigro-estriatal; por consequência dessa inibição, há o aumento da excitação no núcleo subtalâmico, onde diminui a inibição da via direta sobre a via de saída (Figura 8). Todas essas alterações aumentam a inibição no tálamo, resultando em problemas motores na síndrome de Parkinson (MARTINS, 2009).

Figura 8- Fisiopatologia da síndrome parkinsoniana



Fonte: Clínica Médica, 2009.

## 2.6 Princípios Básicos da Radiação

A matéria é constituída por átomos, a menor estrutura dos elementos e que contém propriedades físicas e químicas. Existem os átomos estáveis e os instáveis, também chamados de radionuclídeos (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

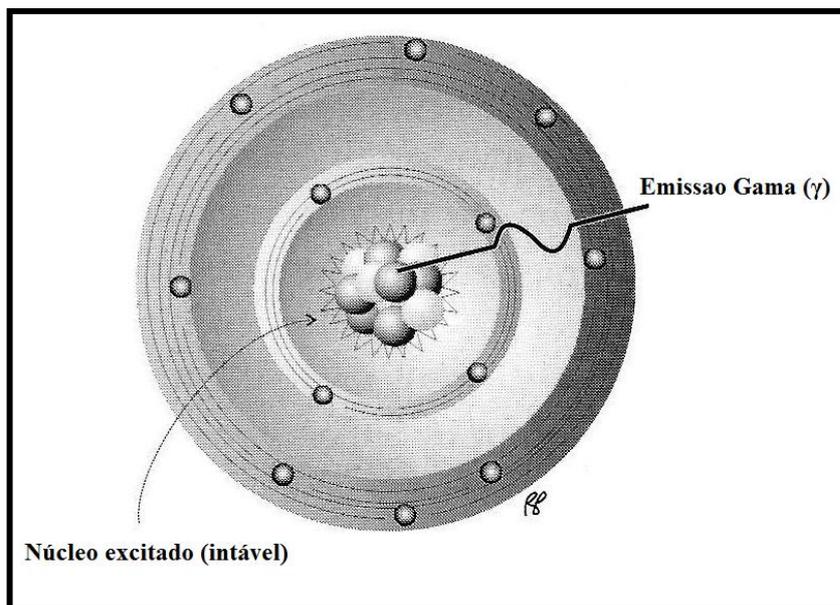
Radiação gama, raios X, nêutron (decaimento beta- $\beta^-$ ) e pósitron ( $\beta^+$ ) são as modalidades de radiação mais utilizadas em medicina nuclear, sendo as radiações gama e pósitron as mais utilizadas na medicina nuclear diagnóstica (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

A radiação gama é proveniente dos fótons originados do núcleo do átomo e acontecem em maior escala de energia, são usados em SPECT; suas energias variam entre 80 e 400 keV onde há uma melhor atenuação dos tecidos (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Na medicina nuclear existe algumas formas de decaimento, duas delas são: transição isomérica e conversão interna.

Na transição isomérica (Figura 9) há um excesso de energia no núcleo, ele emite um fóton gama ( $\gamma$ ) para que este átomo volte ao seu estado normal (estável) (POWSNER; POWSNER, 2006).

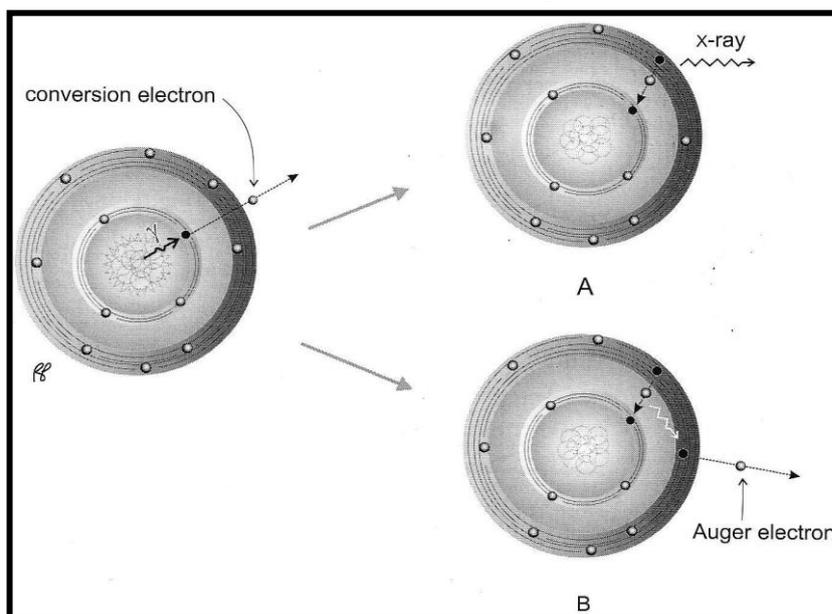
Figura 9- Transição isomérica. Excesso de energia nuclear, um raio gama é ejetado.



Fonte: Powsner; Powsner, 2006.

O decaimento por conversão interna (Figura10) é definido como a ejeção de elétron orbital; a energia do núcleo é tão grande (maior que a energia de ligação do elétron) que ejeta um elétron da órbita (geralmente a órbita mais interna, K e L), gerando uma cascata que, através da transferência dos elétrons para outra órbita, libera um fóton de raio-x ou um elétron Auger (POWSNER; POWSNER, 2006).

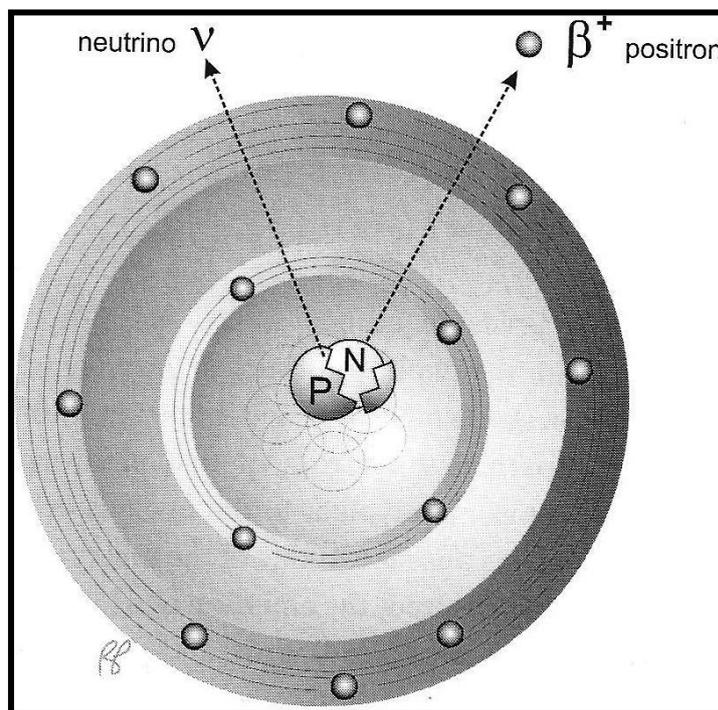
Figura 10- Conversão interna. Com a ejeção de um elétron, pode ser liberado um fóton raio-x ou um elétron Auger.



Fonte: Powsner; Powsner, 2006.

No decaimento por pósitron ocorre a emissão de um elétron positivo ou uma partícula beta positiva ( $\beta^+$ ) é ejetada do núcleo. O decaimento por pósitron ocorre em radionuclídeos com menor número de nêutrons. A ejeção do elétron positivo ou  $\beta^+$  cria uma partícula subatômica chamada neutrino (Figura 11) (THRALL; ZIESSMAN, 2003). O neutrino têm pouca chance de reação com o tecido e sua energia não é importante no depósito de radiação no paciente (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

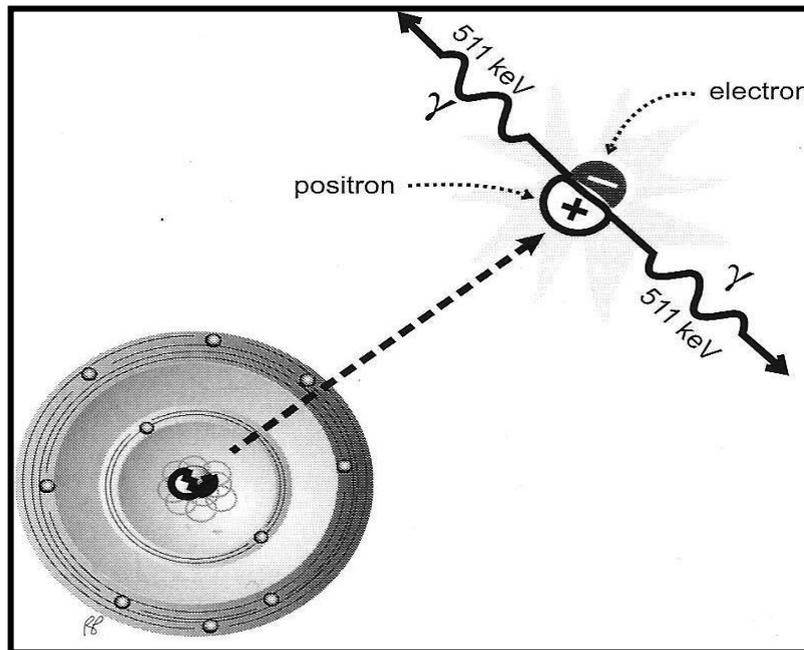
Figura 11- Decaimento Pósitron ( $\beta^+$ ).



Fonte: Powsner; Powsner, 2006.

O pósitron pode liberar sua energia através de reações eletrostáticas; o pósitron atingindo uma energia térmica sofre aniquilação, efeito onde são liberados dois fótons gama opostos (em  $180^\circ$ ) com energia de 511 keV cada um (Figura 12); esta é a base para a imagem PET (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Figura 12- Reação de aniquilação



Fonte: Powsner; Powsner, 2006.

## 2.7 Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT)

Captar a distribuição da radioatividade é o principal objetivo do sistema tomográfico, que tem por definição: cortar o corpo em finas fatias de imagem. A técnica tomográfica tem sido utilizada também para emissores de fóton único ou de pósitron (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Uma câmara de cintilação é composta pelo gantry (arco), as cabeças detectoras e os computadores para a formação de imagem. A gama - câmara SPECT (Figura 13) mais comum é composta de uma ou duas cabeças detectoras que, através de um arco (gantry) giram ao redor do paciente. Atualmente no mercado há câmaras com três e quatro cabeças detectoras, mas as com duas cabeças são bastante flexíveis, permitindo ângulos de 180° (para corpo inteiro) e 90° (coração) (CHANDRA, 2004).

Nessas cabeças se encontra um cristal de iodeto de sódio ativado com tálio (NaI[Tl]), onde os raios x ou fótons gama incidem formando luz, acopladas a esse cristal estão as fotomultiplicadoras que são responsáveis pela transformação da luz em corrente elétrica que, passando pelo circuito de posicionamento e analisador de altura de pulso formam a imagem (CHANDRA, 2004).

A imagem SPECT detecta eventos individualizados (THRALL; ZIESSMAN, 2003). A aquisição e exibição de imagens na SPECT têm sido realizadas com uso de radiofármacos convencionais (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Figura 13- Equipamento SPECT.



Fonte: GE, 2014.

## 2.8 Tomografia por Emissão de Póstron (PET)

PET é um tipo de tomografia que só é possível devido a aniquilação de pósitrons, emitindo radiação gama (THRALL; ZIESSMAN, 2003). As câmaras PET (Figura14) detectam pares de fótons de 511 keV gerados por aniquilação. A aquisição da imagem de PET é diferente da SPECT, porém os dados são reconstruídos de forma semelhante (POWSNER; POWSNER, 2006).

O equipamento é constituído de um arco com múltiplos detectores que tem o desígnio de circundar o órgão em estudo (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Os cristais, como no SPECT, têm a finalidade de transformar energia de fótons gama em fótons de luz, no entanto, a sua composição é diferente; por utilizar fótons com maior energia (511 keV), o NaI(Tl) não tem a capacidade de parar esses fótons devido a sua

densidade relativamente baixa. Foram utilizados cristais com maior densidade e número atômico ( $Z$ ), como o Germanato de Bismuto (BGO), o Ortossilicato de Leutécio (LSO) e Ortossilicato de Gadolínio (GSO), sendo o BGO o mais utilizado em PET (POWSNER; POWSNER, 2006).

A energia utilizada na tomografia PET é adquirida através de um detector de coincidência, onde permite que dois fótons oriundos de uma única aniquilação sejam detectados. A janela de coincidência é de 10 nanosegundos, quando eventos pareados são registrados nesse tempo, são aceitos como eventos verdadeiros, quando não, são rejeitados (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

O problema da coincidência é o registro de fótons pareados randomicamente, que são detectados como sendo da mesma aniquilação. Os eventos pareados randômicos não servem para localizar o evento, pois são de aniquilações diferentes (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Há várias vantagens do PET em comparação ao SPECT, uma delas é maior sensibilidade e resolução, contudo, seu custo é maior e emissores de pósitron possuem tempo de meia-vida mais curta (POWSNER; POWSNER, 2006).

Figura 14- Equipamento PET.



Fonte: SIEMENS, 2014.

## 2.9 Carreadores/ Radionuclídeos/ Radiofármacos

Carreadores são substâncias que possuem afinidade por certos órgãos que, ligados a um radionuclídeo se concentram nas regiões desejadas. Radionuclídeos são átomos que emitem radiação gama ( $\gamma$ ) ou pósitron ( $\beta^+$ ) que são detectados pelo equipamento externamente (fora do corpo, o paciente é a fonte) (ARAÚJO et al., 2008).

O radiofármaco é o carreador e o radionuclídeo unidos, é uma substância ligada a um emissor de radiação que se alojam em um tecido específico. Os radiofármacos não têm ação farmacológica, portanto, não causam reações adversas. A dose utilizada para a realização do exame é mínima, administrada via endovenosa, oral ou inalatória, sendo uma técnica não invasiva (OLIVEIRA et al., 2006).

A excreção do radiofármaco se dá pelos mecanismos existentes (excreção renal, biliar ou outro), mas em tempos específicos. Existe um tempo para que a quantidade de radiofármaco reduza à metade (tempo de meia-vida biológica), e há um tempo para que o radionuclídeo decaia totalmente, desaparecendo do organismo (tempo de meia-vida efetiva) (OLIVEIRA et al., 2006).

É necessário que o tempo de meia-vida efetiva seja curto para irradiar o menos possível o paciente, mas ao mesmo tempo longo para a aquisição da imagem (OLIVEIRA et al., 2006).

A medicina nuclear, o qual o SPECT e PET estão incluídos, utilizam radiofármacos, mas seus radionuclídeos são diferentes, sendo que os usados em SPECT para o diagnóstico da DP são Tecnécio 99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), Iodo 123 ( $^{123}\text{I}$ ), e os utilizados em PET são Carbono 11 ( $^{11}\text{C}$ ), Flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) (ARAÚJO et al., 2008).

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi feito um estudo de atualização da literatura sobre Doença de Parkinson, onde foram utilizados periódicos e livros para a realização deste.

Um levantamento foi realizado através de pesquisas em sites com publicações científicas na área, base de dados online (BIREME, GOOGLE ACADÊMICO, SCIELO) além de livros nas bibliotecas da FATEC e UNESP. Os textos foram selecionados por categorias e analisados conjuntamente.

Os periódicos e livros observados para este estudo foram publicados entre 1995 e 2014, sendo pesquisado nos períodos de setembro/ 2013 á junho/ 2014, utilizando as palavras-chave: anatomia cerebral, doença de Parkinson, medicina nuclear e radiofármacos.

## 4 RESULTADO E DISCUSSÃO

O exame na medicina nuclear (cintilografia) é realizado para avaliar a função fisiologia dos órgãos, concentrando-se em locais específicos do corpo. Para se obter a imagem cintilográfica, é necessário o uso de radiofármacos que alcançam o local desejado, demonstrando a hipo/hipercaptação da substância injetada.

Para cada órgão do corpo existe um radiofármaco específico, assim também é na DP, onde há várias substâncias diferentes que demonstram a perda neuronal dopaminérgica no estriado.

### 4.1 <sup>99m</sup>Tc - TRODAT-1 em SPECT

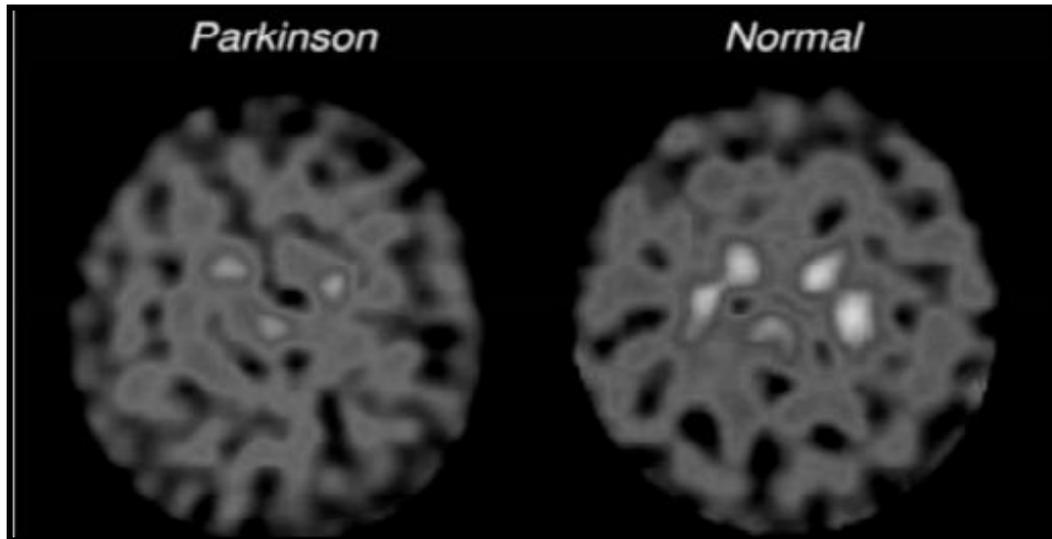
A fim de avaliar a aparição e estágio da DP, foi criado um radiotraçador derivado do tropano, o ([2-[[[2-[[[3-(4clorofenil)-8-metil-8-azabicyclo [3,2,1]oct-2-il]metil](2-mercaptoetil)amino]etil]amino]etanetiolato(3-)-N2,N2',S2,S2']oxo-[1R-(exoexo)]-<sup>99m</sup>Tc (TRODAT-1), que ligado com o tecnécio <sup>99m</sup> metaestável (<sup>99m</sup>Tc) tem afinidade pelo transportador de dopamina (TDA) que atua na modulação da concentração da dopamina na fenda pré-sináptica (WENG et al., 2004).

O TRODAT-1 tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, demonstrando a perda de neurônios dopaminérgicos no estriado tanto no início, quanto no estágio mais avançado da doença (Figuras 15,16), realizando imagens sitioespecificas da TDA in vivo na DP (SHIH et al., 2006).

Segundo estudos realizados, o <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 em SPECT tem boa sensibilidade e especificidade, sendo eficaz para diferenciar pacientes com ou sem DP, com a capacidade de

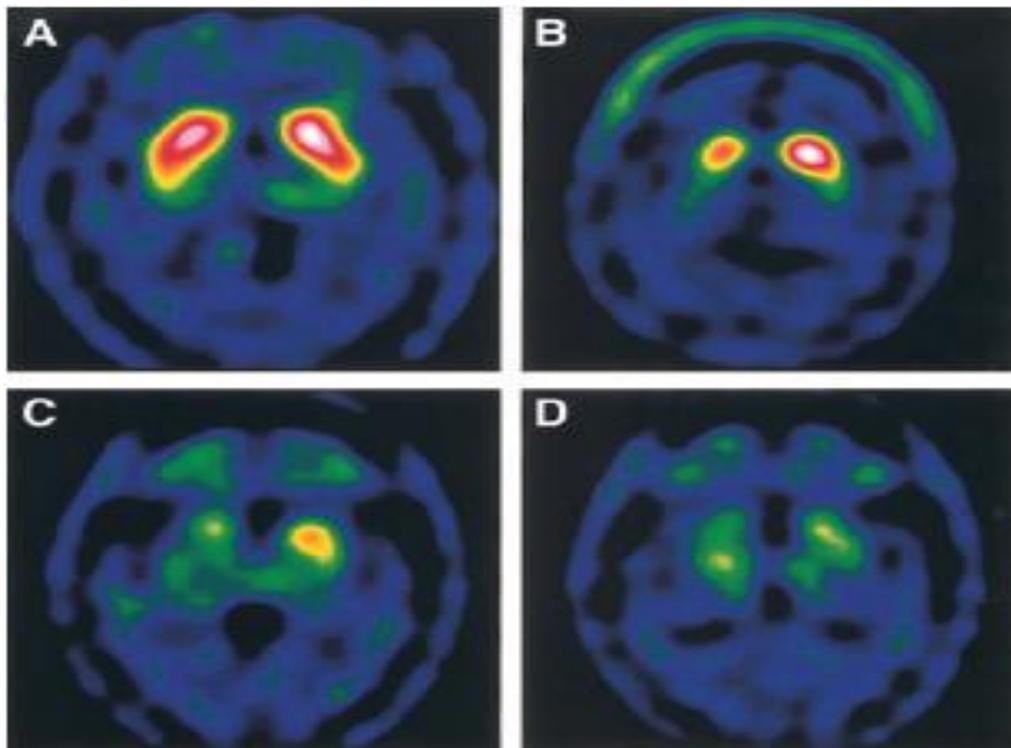
mensurar os TDA na região do estriado, utilizando um traçador eficiente, com custo menor e mais disponibilidade que é o  $^{99m}\text{Tc}$ .

Figura 15- Hipocaptção de TDA (hipodensidade) nos gânglios da base de paciente.



Fonte: Shih et al., 2006.

Figura 16-  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT de 4 indivíduos. (A) voluntário saudável. (B) paciente com tremor e bradicinesia no lado esquerdo; redução significativa no estriado, ligeiramente reduzida no putâmen esquerdo. (C) paciente com bradicinesia bilateral; diminuição significativa no putâmen bilateral e redução em núcleo caudado bilateral. (D) paciente com acinesia bilateral grave; absorção reduzida em todas as regiões.



Fonte: Weng et al., 2004.

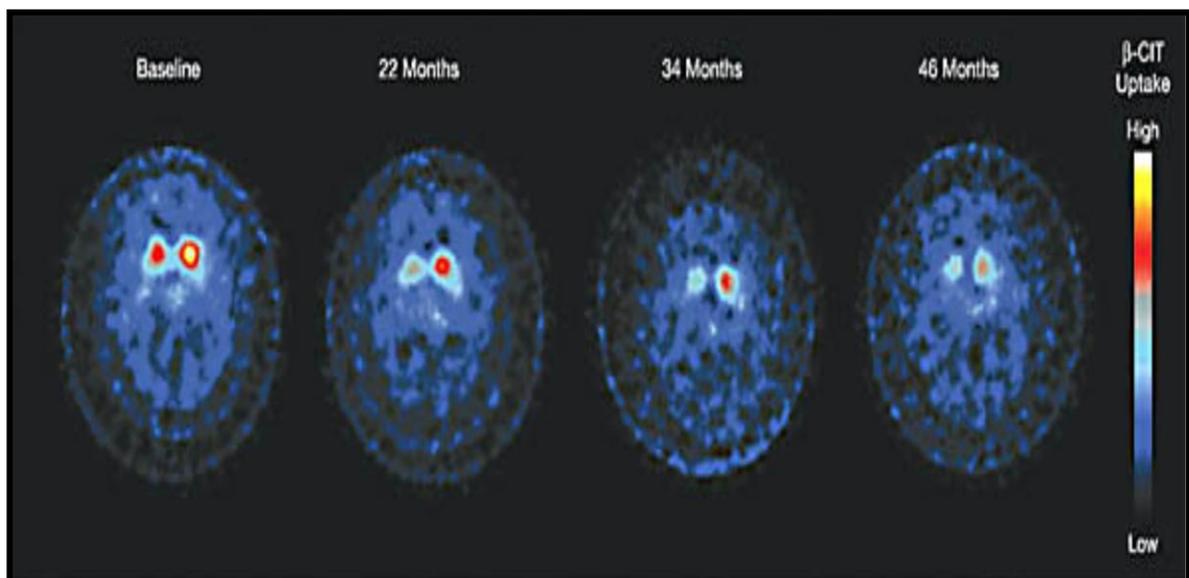
#### 4.2 $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT em SPECT

Utilizado desde 1993, o 2 $\beta$ -carbometoxi-3 $\beta$ -(4-iodofenil) tropano ( $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT) é um marcador da perda de terminais de dopamina no estriado, demonstra a redução da radioatividade no estriado principalmente em putâmen (Figura 17), sendo útil no diagnóstico precoce da DP, na sua progressão e até em outras doenças degenerativas (WINOGRODZKA et al., 2003).

Através de estudos foi possível observar a perda de 50-70% dos terminais de dopamina mediante a radioatividade do  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT, onde se dizia que os sintomas apareciam após a diminuição de 85-90% dos níveis de dopamina (INNIS et al., 1993).

É um método eficaz, relativamente barato (em comparação aos radiofármacos usados em PET), consegue avaliar pacientes pré-sintomáticos e propensos a DP e também a progressão da doença, oferecendo boas imagens da perda de transportadores/terminais de dopamina no diagnóstico da DP (MAREK et al., 1996).

Figura 17- Imagens  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT demonstra a perda progressiva dos transportadores de dopamina do estriado. A perda de atividade é mais marcante no putâmen que no caudado.



Fonte: Marek, K. et al., 2002.

### 4.3 <sup>18</sup>F- Fluorodopa em PET

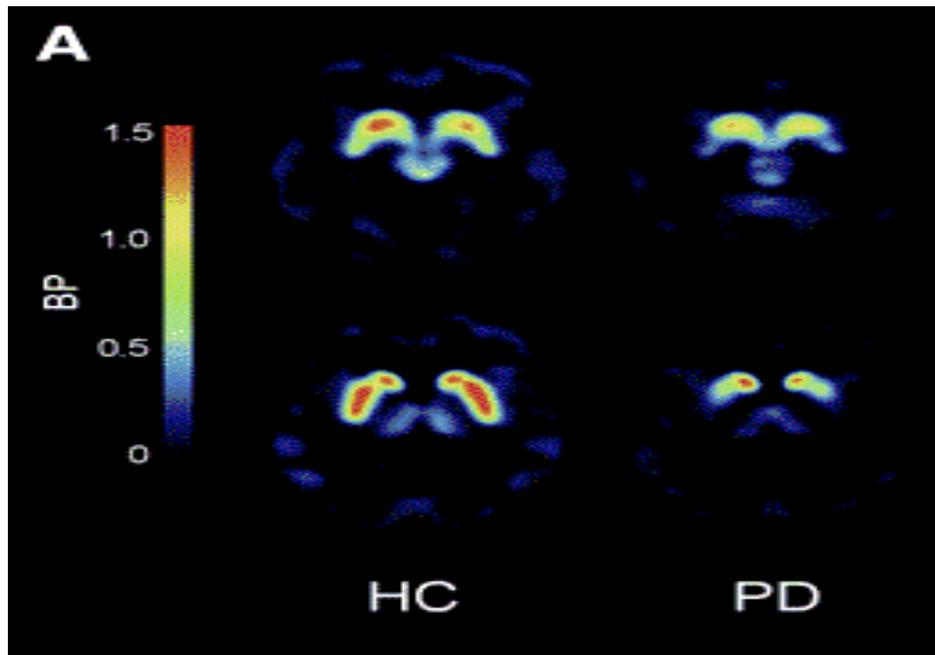
O 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-3,4-dihidroxifenilalanina (Fluorodopa ou FDOPA) é um aminoácido com meia-vida de aproximadamente 109,8 min. (1.82h) marcado com flúor-18 (<sup>18</sup>F), muito utilizado para ilustrar a perda neuronal dopaminérgica (Figuras 18,19) (CHEVALME et al., 2007).

Por ser um aminoácido, o <sup>18</sup>F-Fluorodopa é levado até os neurônios pré-sinápticos e convertido em fluorodopamina. A obtenção da imagem do processo fisiológico é possível devido à fluorodopamina ser uma precursora da dopamina, atravessando a barreira hematoencefálica com facilidade sendo absorvida pelo encéfalo e, através do <sup>18</sup>F-Fluorodopa demonstrar a síntese da dopamina no estriado nos pacientes com ou sem DP (CHEVALME et al., 2007).

Através deste radiofármaco foi possível diferenciar os diversos subtipos da DP, como também observar a progressão anual da doença no putâmen (8,9%) e no caudado (3,5%), além da perda de aproximadamente 30% das células nigrais no putâmen no início dos sintomas (HILKER et al., 2005).

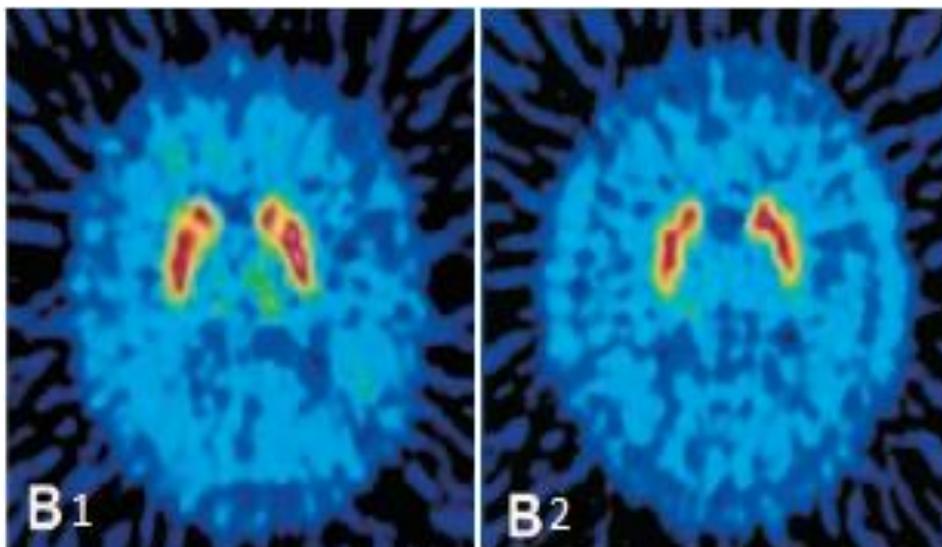
Demonstrou ainda que alguns medicamentos (pramipexol/cloridrato de ropinirol) atuam melhor na sua função neuroprotetora que outros (levodopa). Mas para um melhor diagnóstico quanto aos medicamentos, é necessário realizar os estudos (imagens) no início da doença (HILKER et al., 2005).

Figura 18- Hipocaptação de  $^{18}\text{F}$ -Fluorodopa em pacientes com DP principalmente em putâmen.



Fonte: Okamura, N. et al., 2010

Figura 19- Imagens  $^{18}\text{F}$ -Fluorodopa PET. (B1) voluntário saudável. Captação bilateral normal no estriado. (B2) perda de absorção em putâmen esquerdo.



Fonte: Huang et al., 2003.

#### 4.4 $^{11}\text{C}$ - $\beta$ -CIT em PET

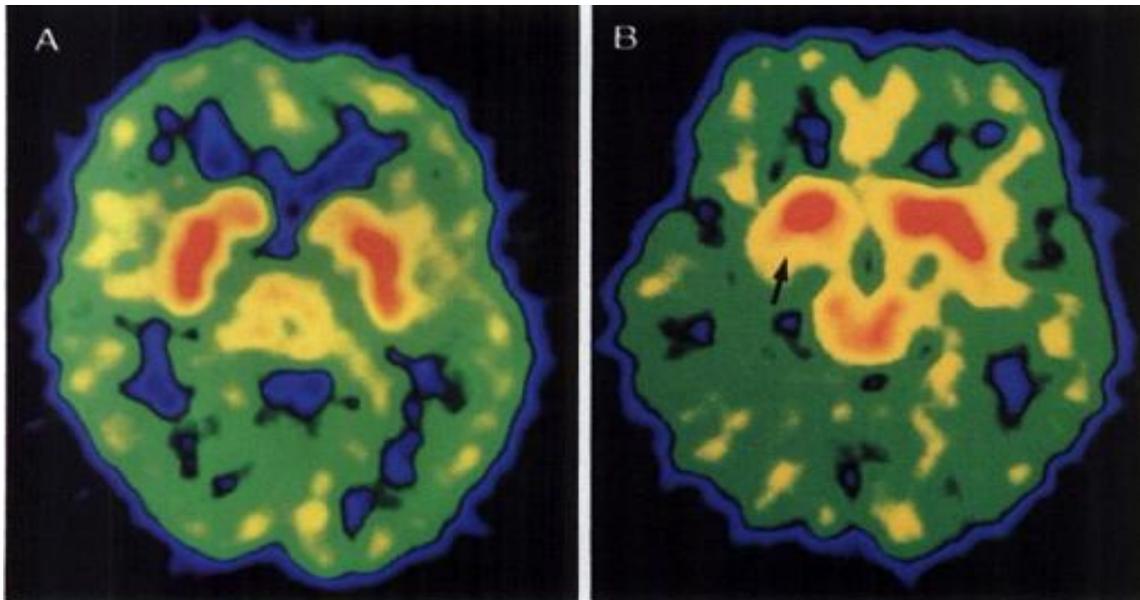
Assim como os outros radiofármacos, o radionuclídeo carbono-11 ( $^{11}\text{C}$ ) ligado a outros fármacos é um bom traçador dos neurônios dopaminérgicos no estriado.

O  $^{11}\text{C}$  ligado com beta-CIT (análogo da cocaína: 2 beta-carbometoxi-3 beta-[4-iodofenilo] tropano) é utilizado para ilustrar a recaptação de dopamina nos equipamentos PET (Figura 20) (LAIHINEN et al., 1995).

Os radiofármacos  $^{11}\text{C}$ -Raclopride e  $^{11}\text{C}$ -N-Metilspiperone também demonstram os receptores D2 da dopamina (KAASINEN et al., 2000).

Estes radiofármacos conseguem marcar os locais onde há diminuição da dopamina no estriado (putâmen<caudado) em pacientes com DP e normais (LAIHINEN et al., 1995)

Figura 20- Imagens PET com  $^{11}\text{C}$ - $\beta$ -CIT em nível de caudado/putâmen. (A) sujeito normal e (B) um paciente parkinsoniano com sintomas no lado esquerdo. Nota-se a diminuição da acumulação de radioatividade no putâmen direito (seta), lado contralateral aos sintomas.



Fonte: Laihinen et al., 1995.

## 5 CONCLUSÃO

Foi possível observar, através dos diferentes radiofármacos, a eficácia da medicina nuclear no diagnóstico da DP.

As imagens SPECT ilustram muito bem a perda neuronal dopaminérgica no estriado, além de seus radionuclídeos serem de fácil acesso, tem um custo relativamente baixo e a acessibilidade do equipamento SPECT é maior.

O equipamento PET tem imagens de melhor resolução, é considerado padrão-ouro no diagnóstico da DP, porém o acesso aos radionuclídeos emissores de pósitron é restrita, o custo é alto e a disponibilidade de equipamentos PET é pequena, além do pequeno conhecimento desta técnica entre os profissionais da imagenologia.

## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, E. B. et al. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 1, jan./mar. 2008. Acesso em: 4 fev. 2014.
- ASSOCIAÇÃO BRASIL PARKINSON**. Disponível em: <<http://www.parkinson.org.br>>. Acesso em: 27 nov. 2013.
- CARPENTER, M. B. O mesencéfalo. In: \_\_\_\_\_. **Fundamentos da neuroanatomia**, 4ed., São Paulo: Panamericana, 1995. p. 213-217.
- CHANDRA, R. Emission computed tomograph. In: \_\_\_\_\_. **Nuclear Medicine Physics: the basics**, 6ª ed., Philadelphia-PA: Lippincott Williams e Wilkins, 2004. p. 149-152.
- CHEVALME, Y. M. et al. FDOPA-(18F): A PET radiopharmaceutical recently registered for diagnostic use in countries of the European Union. **Brazilian archives of biology and technology**, v. 50, p. 77-90, set. 2007. Acesso em: 29 maio 2014.
- COSTANZO, L. S. Neurofisiologia. In: \_\_\_\_\_. **Fisiologia**, 4ªed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p.69-72.
- COSTANZO, L. S. Fisiologia celular. In: \_\_\_\_\_. **Fisiologia**, 5ªed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 17-18.
- DELONG, M. R.; JUNCOS, J. L. Doença de Parkinson e outros distúrbios extrapiramidais dos movimentos. In: FAUCI, A. S. et al. **Harrison Medicina Interna**, Rio de Janeiro: Mc Graw, 2008, v. 2, c. 366, p. 2549-2559.
- GE, 2014. Disponível em: [http://www3.gehealthcare.com.br/Products/Categories/Medicina\\_Nuclear](http://www3.gehealthcare.com.br/Products/Categories/Medicina_Nuclear). Acesso em: 19 maio 2014
- HALL, J. E.; GUYTON, A. C. Organização do sistema nervoso central, funções básicas das sinapses e neurotransmissores. In: \_\_\_\_\_. **Tratado de Fisiologia Médica**, 12ªed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 571-580.
- HILKER, R. et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F18 activity. **Archives of Neurology**, v. 62, p. 378-382, mar. 2005. Disponível em: [www.archneur.jamanetwork.com](http://www.archneur.jamanetwork.com). Acesso em: 15 abr. 2014.
- HUANG, W. S. et al. Crossover study of <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT and <sup>18</sup>F-FDOPA PET in Parkinson's disease patients. **J. Nucl. Med**, v. 44, n. 7, p. 999-1005, jul. 2003. Disponível em: [www.jnm.snmjournals.org](http://www.jnm.snmjournals.org). Acesso em: 30 maio 2014.
- INNIS, R. B. et al. Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease. **Medical Sciences**, v.90, p.11965-11969, dez. 1993. Acesso em: 10 abr. 2014.

- KAASINEN, V. et al. Upregulation of putaminal dopamine D2 receptors in early parkinson's disease: A comparative PET study with [11C]raclopride and [11C]N-Methylspiperone. **The journal of nuclear medicine**, v. 41, p. 65-70, jan. 2000. Disponível em: [www.jnm.snmjournals.org](http://www.jnm.snmjournals.org). Acesso em: 15 maio 2014.
- LAIHINEN, A. O. et al. PET studies on brain monoamine transporters with carbon-11-β-CIT in Parkinson's disease. **The journal of nuclear medicine**, v. 36, n. 7, p. 1263-1267. Jul. 1995. Disponível em: [www.jnm.snmjournals.org](http://www.jnm.snmjournals.org). Acesso em: 15 abr. 2014.
- LAZZARETTI, J. H. Distúrbios psicológicos na doença de Parkinson. In: TEIVE, H. A. G. **Um guia prático para pacientes e familiares**, São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p.77-81.
- MACHADO, A. B. M. Estrutura e funções dos núcleos da base e do centro branco medular do cérebro. In:\_\_\_\_\_. **Neuroanatomia Funcional**, 2ªed., São Paulo: Atheneu, 2006. p. 249-254.
- MAREK, K. L. et al. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexol vs. levodopa on Parkinson Disease progression. The journal of the American medical association, Los Angeles, v. 287, n. 13, p. 1653-1661, abr. 2002. Disponível em: [www.jamanetwork.com](http://www.jamanetwork.com). Acesso em: 30 maio 2014.
- MAREK, K. L. et al. [<sup>123</sup> I] β-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-parkinson's disease. **Neurology**, v. 46, p. 231-237, jan. 1996. Acesso em: 15 abr. 2014.
- MARTINS, J. H. Os núcleos da base. In:\_\_\_\_\_. **Neuroanatomia: texto e atlas**, 2ªed., Porto Alegre: Artes Médicas, 1998. p. 323-348.
- NETTER, F. H. Núcleo da base. In:\_\_\_\_\_. **Atlas de anatomia humana**, 5ªed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 109.
- OKAMURA, N. et al. In vivo measurement of vesicular monoamine transporter type 2 density in Parkinson Disease with <sup>18</sup>F-AV-133. The journal of nuclear medicine, v. 51, n. 2, p. 223-228, jan. 2010. Disponível em: [www.snmjournals.org](http://www.snmjournals.org). Acesso em: 30 maio 2014.
- OLIVEIRA, R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, v.42, n.2, p.151-165, abr/jun, 2006. Acesso em: 4 fev. 2014.
- PITTELLA, J. E. H. et al. Sistema nervoso. In: BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**, 8ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. c.24, p.978-979.
- POWSNER, R. A., POWSNER, E. R. **Essential Nuclear Medicine Physics**. 2ed., Massachusetts (USA): Blackwell Publishing, 2006.
- QUAGLIATO, E. M. A. B. Parkinsonismo e Doença de Parkinson. In: LOPES, A. C. **Tratado de Clínica Médica**, v.2, c.194, São Paulo: Roca, 2006. p.2254-2258.
- RINNE, J. O. et al. Cognitive Impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease. **Archives of Neurology**, v.57, n. 4, p. 470-475, abr. 2000. Acesso em: 15 maio 2014.

SHIH, M. C. et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 64, n. 3<sup>a</sup>, p. 628-634, abr. 2006. Acesso em: 28 fev. 2014.

SIEMENS 2014. Disponível em: <http://www.healthcare.siemens.com/molecular-imaging>. Acesso em: 19 maio 2014.

SNELL, R. S. Os núcleos da base (gânglios da base) e suas conexões. In:\_\_\_\_\_. **Neuroanatomia Clínica**, 7<sup>a</sup>ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 269-278.

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR**. Disponível em <<http://www.sbm.n.org.br>>. Acesso em: 27 nov. 2013.

TEIVE, H. A. G. Doença de Parkinson: conceitos gerais. In:\_\_\_\_\_. **Um guia prático para pacientes e familiares**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p.31-33.

THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. **Medicina Nuclear**. 2<sup>o</sup>ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

TOLEDO, C. A. B.; BRITTO, L. R. G. O cerebelo, os gânglios da base e o movimento voluntário. In: AIRES, M. M. **Fisiologia**. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.318-321.

WENG, Y. H. et al. Sensitivity and specificity of <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT imaging in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. **J. Nucl. Med.**, v. 45, n. 3, p. 393-401, mar. 2004. Disponível em: [www.jnm.snmjournals.org](http://www.jnm.snmjournals.org). Acesso em: 30 maio 2014.

WINOGRODZKA, A. et al. [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT is a useful method for monitoring dopaminergic degeneration in early stage Parkinson's disease. **J. Neurol. Neurosurg Psychiatry**, Amsterdam, v. 74, n. 3, p. 294-298/, mar. 2003. Disponível em: [www.jnnp.bmj.com](http://www.jnnp.bmj.com). Acesso em: 30 maio 2014.