

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
REABILITAÇÃO

Luís Henrique Tieppo Fornari

**Avaliação do Sistema
Dopaminérgico Através da
Quantificação da Densidade do
DAT por *SPECT/CT* em Pacientes
com Diagnóstico Clínico de Doença
de Parkinson e sua Correlação com
Achados Clínicos**

UFCSPA

Porto Alegre
2017

Luís Henrique Tieppo Fornari

**Avaliação do Sistema
Dopaminérgico Através da
Quantificação da Densidade do
DAT por *SPECT/CT* em Pacientes
com Diagnóstico Clínico de Doença
de Parkinson e sua Correlação com
Achados Clínicos**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da
Reabilitação da Universidade
Federal de Ciências da Saúde de
Porto Alegre como requisito para a
obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder

**Porto Alegre
2017**

Catálogo na Publicação

Fornari, Luís Henrique Tieppo

Avaliação do sistema dopaminérgico através da quantificação da densidade do DAT por SPECT/CT em pacientes com diagnóstico clínico de Doença de Parkinson e sua correlação com achados clínicos / Luís Henrique Tieppo Fornari. -- 2017.

107 f. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2017.

Orientador(a): Carlos Roberto de Mello Rieder.

1. Doença de Parkinson. 2. Dopaminérgicos. 3. Tomografia Computadorizada com Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único. 4. Proteínas da Membrana Plasmática de Transporte de Dopamina. I. Título.

Agradecimentos

À minha esposa Luciane, à minha mãe Dolores, ao meu pai Luís Maurício e à minha irmã Ana Carolina, sem os quais esta realização não seria possível.

Sumário

1. Introdução	10
1.1. A doença de Parkinson	10
1.1.1. Aspectos históricos	10
1.1.2. O sistema dopaminérgico e os núcleos da base na DP	11
1.1.3. Fisiopatologia e quadro clínico	16
1.1.3.1. Manifestações motoras	16
1.1.3.2. Manifestações neuropsiquiátricas	20
1.1.4. Diagnóstico	25
1.2. A imagem do transportador ativo da dopamina (<i>DAT</i>)	32
1.2.1. Introdução	32
1.2.2. O papel da imagem do <i>DAT</i> na prática clínica	33
1.2.3. A imagem do <i>DAT</i> e as características clínicas da DP	34
2. Objetivos	41
2.1 Geral	41
2.2 Específicos	41
3. Metodologia	42
3.1 Delineamento	42
3.2 Amostra	42
3.3 Avaliação clínica	43
3.4 SPECT/CT com [^{99m} Tc] TRODAT-1	47
3.5 Análise estatística	49
3.6 Considerações éticas	49
4. Referências bibliográficas	50
5. Artigo científico redigido em inglês	56
6. Considerações finais	75
7. Anexos	76

Lista de abreviaturas utilizadas

AMS	Atrofia de Múltiplos Sistemas
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCL-DP	Comprometimento Cognitivo Leve da Doença de Parkinson
CPG	<i>Central Pattern Generator</i>
DAT	<i>Dopamine Active Transporter</i>
DCL	Demência com Corpos de Lewy
DDP	Demência da Doença de Parkinson
DP	Doença de Parkinson
DP-MS	Doença de Parkinson / subgrupo misto
DP-RA	Doença de Parkinson / subgrupo rigidoacínético
DP-T	Doença de Parkinson / subgrupo tremor-dominante
DPs	Desvios-padrão
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i>
GPe	<i>Globus Pallidus Pars Externa</i>
GPI	<i>Globus Pallidus Pars Interna</i>
H&Y	Escala de Hoehn & Yahr
ISCOMPA	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
MDS	<i>Movement Disorders Society</i>
MMSE	<i>Mini-mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MPTP	<i>1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PSP	Paralisia Supranuclear Progressiva
RAVLT	<i>Rey Auditory-Verbal Learning Test</i>
ROI	<i>Region Of Interest</i>
SN	<i>Substantia Nigra</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNc	<i>Substantia Nigra Pars Compacta</i>

<i>SNr</i>	<i>Substantia Nigra Pars Reticulata</i>
<i>STN</i>	<i>Subthalamic Nucleus</i>
<i>TCE</i>	<i>Trauma Crânio-Encefálico</i>
<i>TMT</i>	<i>Trail Making Test</i>
<i>TMT:A</i>	<i>Trail Making Test (Part A)</i>
<i>TMT:B</i>	<i>Trail Making Test (Part B)</i>
<i>TMT:B-A</i>	<i>Trail Making Test (Part B Minus Part A)</i>
<i>UPDRS</i>	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
<i>Vim</i>	<i>Ventralis Intermedius Nucleus (Tálamo)</i>
<i>VL</i>	<i>Ventrolateral Nucleus (Tálamo)</i>

Resumo da dissertação

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é clinicamente caracterizada por sintomas motores, no entanto, prejuízos cognitivos específicos são comuns e pouco compreendidos. Este estudo foi concebido para avaliar se os desempenhos neuropsicológicos estão relacionados à disponibilidade do DAT em indivíduos não dementes com DP. **Métodos:** 54 pacientes com DP não dementes foram admitidos. Eles foram submetidos ao [99mTc] TRODAT-1 *SPECT/CT* e a uma bateria neuropsicológica abrangente, incluindo testes de memória e testes de atenção/função executiva. Regressão linear múltipla controlando o efeito da idade, da duração da doença e da educação foi aplicada. O nível de significância foi definido em valores $P < 0.02$. **Resultados:** Menor pontuação no RAVLT/*recall* imediato foi significativamente relacionado com menores valores de captação no estriado menos afetado e no caudado mais afetado. Escores mais baixos no RAVLT/*recall* de curto prazo também foram significativamente associados a valores de captação mais baixos no caudado mais afetado e piores desempenhos no TMT:B foram relacionado a valores reduzidos de DAT no putâmen anterior menos afetado. **Conclusão:** Nossos achados sugerem que a disponibilidade reduzida de DAT tanto no caudado como no putamen está relacionada a pior performance em testes de memória e atenção/função executiva. A disfunção nigrocaudada está relacionada ao declínio da memória, enquanto a depleção de dopamina no putâmen anterior ao comprometimento da atenção. Se a disfunção dopaminérgica pode explicar majoritariamente todos os sintomas cognitivos, ou se este fenômeno apenas co-ocorre com outras alterações anatômicas e bioquímicas, permanece por ser esclarecido. Estudos adicionais em amostras

de pacientes maiores são necessários para responder esta questão.

1. Introdução

1.1. A doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns da vida tardia, com uma prevalência estimada de 2-3% entre pessoas de 65 anos ou mais, e tão alta quanto 10% entre as pessoas de 80 anos ou mais [1].

1.1.1. Aspectos históricos

O ano de 2017 comemora o bicentenário da primeira descrição acerca das manifestações clínicas da DP. Através de uma curta monografia intitulada *An Essay On The Shaking Palsy* e publicada em 1817, o médico britânico James Parkinson descreveu o quadro clínico observado em 6 sujeitos (alguns dos quais ele jamais examinou, apenas os observou nas ruas de Londres). Neste artigo, James Parkinson sucintamente descreveu o tremor de repouso, a rigidez e o prejuízo dos reflexos posturais. Mais de cinquenta anos depois, Jean-Martin Charcot e seus alunos descreveram a bradicinesia como uma manifestação clínica cardinal, distinguindo-a da rigidez. Coube também a Charcot o mérito de reconhecer a existência de dois subtipos clínicos distintos na DP (a forma tremulante e a rigidoacínética), constatando que os portadores de DP não apresentam marcada fraqueza e não necessariamente manifestam tremor. Charcot também foi o primeiro a sugerir o nome “doença de Parkinson”, opondo-se à primeira designação de *paralysis agitans*. Três anos após a morte de Charcot, seu jovem colega Brissaud aventou a possibilidade de haver uma lesão mesencefálica subjacente (1895) [2]. Em 1900, Dias Martins faz a

primeira descrição de parkinsonismo no Brasil (publicada na Revista Médica de São Paulo) [3]. Em 1913, Lewy descreve as famosas inclusões neuronais intracitoplasmáticas, as quais passariam a ser a assinatura histopatológica da DP: os corpos de Lewy. Em 1962, Birkmayer e Hornykiewicz independentemente testaram levodopa intravenosa, obtendo melhora dos sintomas [2]. A morbidade e a progressão clínica da DP foram estudadas no importante trabalho de Hoehn e Yahr em 1969, onde foi apresentado um sistema de estadiamento da doença. O artigo de Hoehn e Yahr tornou-se o trabalho mais amplamente citado na literatura mundial, haja vista a sua simplicidade e a sua qualidade em perceber a morbidade relacionada à instabilidade postural [4].

1.1.2. O sistema dopaminérgico e os núcleos da base na DP

São quatro os principais núcleos que compõem o sistema dos núcleos da base: o estriado (composto pelo núcleo caudado e pelo putâmen); o globo pálido - *globus pallidus pars interna (GPi)* e *globus pallidus pars externa (GPe)* -; a substância negra ou *substantia nigra (SN)* (composta pela *pars compacta* e *pars reticulata*) e o núcleo subtalâmico.

O funcionamento dos núcleos da base está apoiado em circuitos “córtex - núcleos da base - tálamo - córtex”; esse modelo seria representado por alças reentrantes em que informações emanadas de áreas específicas do córtex cerebral retornariam a estas áreas depois de processadas pelos núcleos da base e pelo tálamo [5]. Os circuitos envolvendo os núcleos da base são atualmente subdivididos anatômica e fisiologicamente em circuito motor, oculomotor, associativo e límbico, estando envolvidos em funções como

motricidade, aprendizado, planejamento, memória operacional e emoções [6]. Considerando-se o circuito motor por exemplo, acredita-se que a área motora suplementar, a área pré-motora e o córtex motor primário enviem projeções aos núcleos da base, os quais processam a informação e a enviam ao tálamo, que a reenvia ao córtex cerebral. De maneira similar ao circuito motor, são descritas as outras alças funcionais [5].

O estriado é o principal núcleo de entrada das aferências diversas aos núcleos da base. No exemplo da alça motora, as aferências dirigem-se principalmente ao putâmen; o caudado está predominantemente associado ao processamento da cognição. O *globus pallidus pars interna (GPi)* e a *substantia nigra pars reticulata (SNr)* são a origem da maioria das eferências que partem dos núcleos da base e se dirigem ao tálamo [5]. A figura abaixo resume o clássico modelo de fisiopatologia dos núcleos da base (Figura 1) [6].

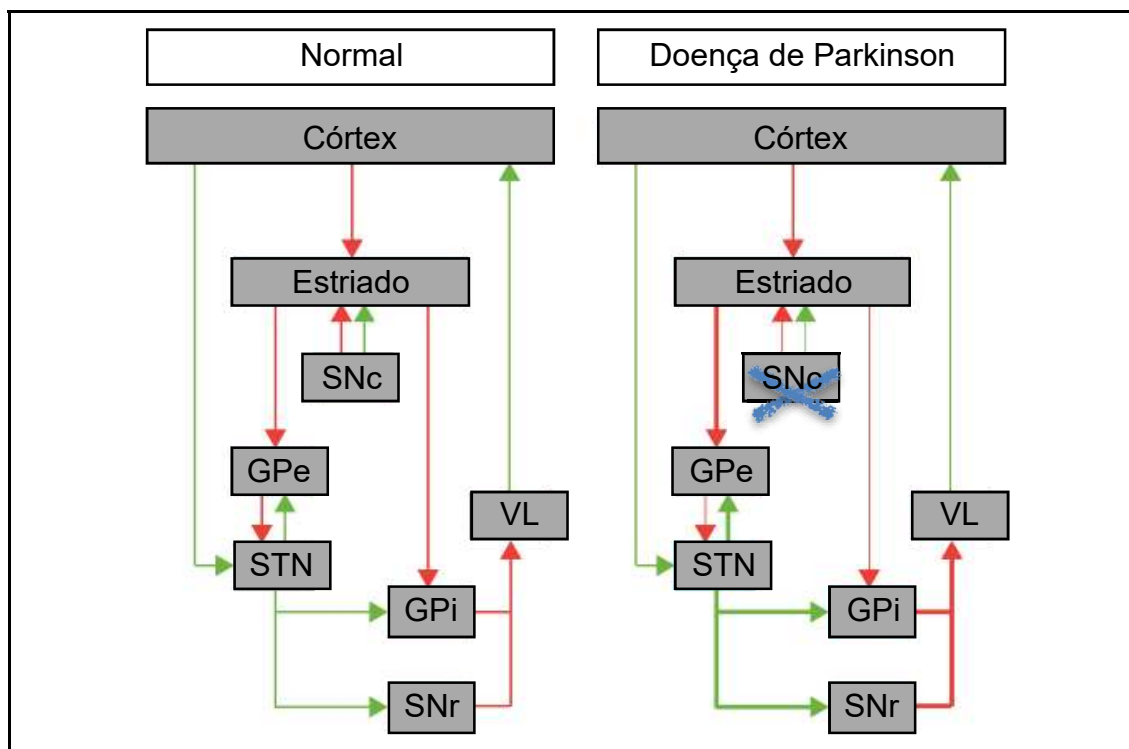


Figura 1: Modelo fisiopatológico clássico dos núcleos da base conforme o padrão normal e o padrão encontrado na doença de Parkinson. As áreas motoras corticais projetam axônios glutamatérgicos ao estriado, que envia projeções GABAérgicas ao *GPI* e à *SNr* através de duas vias: o "circuito direto" monossináptico GABAérgico (putâmen-*GPI*) e o "circuito indireto" trissináptico (putâmen-*GPe*-*STN*-*GPI*/*SNr*). A dopamina da *SNC* facilita os neurônios putaminais na via direta e os inibe na via indireta. A ativação da via direta leva à redução do disparo neuronal no *GPI*/*SNr* e à facilitação do movimento, enquanto a ativação da via indireta suprime os movimentos. O *STN* também é ativado por uma projeção excitatória do córtex (via "hiperdireta"), uma conexão que não foi incluída no modelo original. Na doença de Parkinson, o déficit de dopamina leva ao aumento da atividade no circuito indireto, em que a hiperatividade do *STN* é uma característica chave, e à hipoatividade no circuito direto. Juntas, essas ações resultam em aumento da inibição da saída *GPI*/*SNr* ao núcleo *VL* do tálamo e em ativação reduzida das regiões motoras do tronco encefálico. As setas verdes indicam atividade excitatória e as setas vermelhas indicam atividade inibitória. Figura modificada de Rodriguez-Oroz e colegas [6]. *GPe* = *globus pallidus pars externa*. *GPI* = *globus pallidus pars interna*. *SNC* = *substantia nigra pars compacta*. *SNr* = *substantia nigra pars reticulata*. *STN* = *subthalamic nucleus*. *VL* = *ventrolateral nucleus (thalamus)*.

A principal divisão funcional dos circuitos envolvendo os núcleos da base encontra-se ilustrada na figura abaixo (Figura 2).

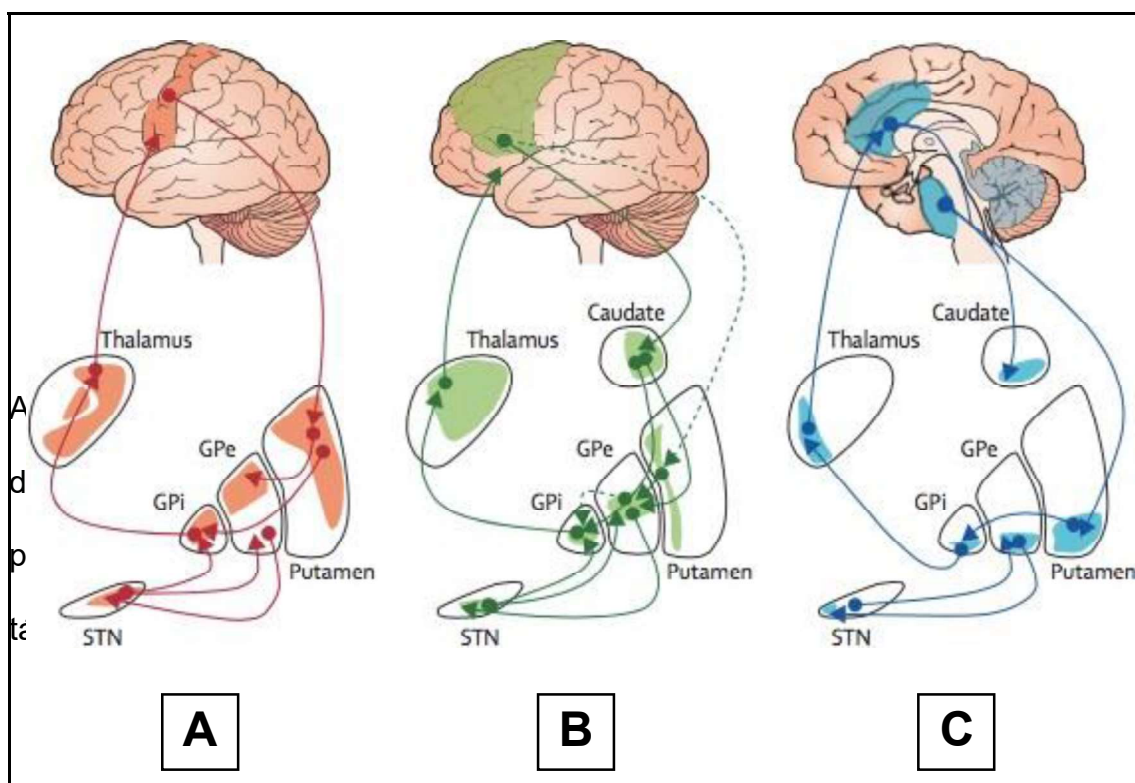


Figura 2: A - Circuito motor, o qual envolve as áreas motoras corticais (área 4, área 6 e área motora suplementar), o putâmen posterolateral, o *globus pallidus pars externa* e *pars interna* posterolateral, o núcleo subtalâmico dorsolateral e o tálamo ventrolateral. B - Circuito associativo, o qual envolve o córtex pré-frontal. C - Circuito límbico, o qual envolve o córtex cingulado anterior. Figura modificada de Obeso et al. [7].

A maioria dos neurônios dopaminérgicos está localizada na *substantia nigra* (SN). As principais projeções da SN têm como destino o estriado (caudado e putâmen). Adicionalmente, há projeções dopaminérgicas diretamente da *substantia nigra* e da área tegmentar ventral a áreas corticais e límbicas [8]. Assim, há conexões dopaminérgicas diretas ao lobo frontal. Além disso, o núcleo caudado (que recebe fibras nervosas nigroestriatais), também mantém conexões com o lobo frontal através de circuitos neuronais (Figura 2). Através destas conexões, portanto, aferências dopaminérgica sobre o caudado

podem influenciar indiretamente as funções do lobo frontal [9]. Acredita-se que o caudado está predominantemente envolvido com funções cognitivas e comportamentais, enquanto o putâmen predominantemente relacionado à motricidade [10]. A principal consequência bioquímica da perda dos neurônios dopaminérgicos nigrais na DP é a depleção de dopamina no estriado. Quando a depleção dopaminérgica estriatal agrava-se, os sintomas motores pioram. No entanto, vias dopaminérgicas outras (além da nigroestriatal), tais como as vias que se projetam diretamente ao córtex, são também acometidas na DP. Assim, o sistema dopaminérgico em diferentes áreas cerebrais parece estar envolvido em muitas funções cognitivas na DP, principalmente as atribuídas ao lobo frontal [9].

Algumas observações e paradoxos clínicos contradizem o modelo clássico de explicação dos sintomas/sinais parkinsonianos. Por exemplo, o aumento da atividade neuronal no *STN/GPi-SNr* e a inibição associada da projeção tálamo-cortical não fornece uma explicação para a origem do tremor e da rigidez na DP [6]. Circuitos neocorticais compartilham semelhanças profundas com os circuitos geradores de padrão central (*CPGs*) encontrados na medula espinhal e no tronco encefálico [11]. Os *CPGs* são circuitos neuronais que disparam de forma síncrona independentemente de estímulos sensitivos, produzindo atividade rítmica. Os *CPGs* exercem uma função de marcapasso no sistema nervoso central (SNC) [6]. Os circuitos neocorticais podem ser considerados análogos aos *CPGs*, pois apresentam rica atividade espontânea e, de modo semelhante aos *CPGs*, são poderosamente modulados por aferências (e.g., a via nigroestriatal), mas capazes de manter eferências na sua ausência [11].

1.1.3. Fisiopatologia e quadro clínico

Classicamente, as características neuropatológicas da DP são a perda de neurônios e a presença de corpos de Lewy na substância *nigra* [12]. Os corpo de Lewy e os neuritos de Lewy são inclusões intracitoplasmáticas sinucleína-imunopositivas. O processo patológico tem predileção por locais específicos: as lesões iniciam no núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago e no núcleo olfatório anterior. Posteriormente, outros núcleos menos vulneráveis e áreas do córtex cerebral gradualmente se tornam afetados. O processo da doença no tronco encefálico segue um curso ascendente com pouca variação interindividual. O envolvimento do córtex cerebral inicia no mesocórtex temporal anteromedial. A partir daí, o neocórtex sucumbe, iniciando em áreas pré-frontais e associativas sensitivas de alta ordem. Áreas associativas sensitivas de primeira ordem/áreas pré-motoras e o córtex primário sensitivo/motor seguem o exemplo [13].

1.1.3.1. Manifestações motoras

Parkinsonismo (ou síndrome parkinsoniana) refere-se a uma síndrome neurológica que engloba acinesia, rigidez muscular, tremor de repouso e reflexos posturais prejudicados, envolvendo um amplo diagnóstico diferencial [14]. Pelo menos 2 desses componentes são necessários para a caracterização da síndrome [15]. A doença de Parkinson (DP), a causa mais frequente de parkinsonismo, é uma moléstia degenerativa crônica e progressiva do sistema nervoso central (SNC) que acomete principalmente o sistema motor. As manifestações motoras da DP são consequentes à perda progressiva de neurônios da parte compacta da substância negra [5]. As

manifestações motoras da DP tem início focal, tipicamente em uma porção dos membros, tão logo as concentrações de dopamina caem abaixo de 60-70% no estriado contralateral. As manifestações motoras (acinesia, rigidez e tremor) correlacionam-se à redução de dopamina no putâmen posterior e, conseqüentemente, à disfunção no circuito motor [6].

A acinesia compreende diferentes características clínicas, tais como a hipocinesia e a bradicinesia. A hipocinesia caracteriza-se pela redução da frequência e da amplitude dos movimentos espontâneos, a qual é particularmente notável nos movimentos automáticos (e.g. redução do piscamento, da expressão facial [hipomímia], do balançar dos membros superiores durante a marcha [marcha em bloco]) [15]. A hipocinesia na DP é provavelmente mediada pela ruptura de geradores de padrão central e por mecanismos de temporização anormais. *GPI* e *SNr* projetam-se para várias regiões do tronco encefálico (e.g., o núcleo pedunculopontino e o colículo superior) que estão funcionalmente prejudicadas no parkinsonismo. As características clínicas da hipocinesia sugerem que a inibição excessiva dos circuitos do tronco encefálico pelos núcleos da base pode ter um papel importante na sua fisiopatologia [6]. Bradicinesia refere-se mais especificamente à lentidão na iniciação e/ou execução de movimentos simples e à redução progressiva da amplitude dos mesmos (até a cessação) [15]. Dependendo de como é definida, a bradicinesia está presente em 77% a 98% dos pacientes com DP [12]. Alguns autores sugerem que a hipocinesia esteja relacionada à inibição excessiva do gerador de padrão central do tronco encefálico, enquanto a bradicinesia esteja relacionada ao prejuízo na ativação ou à inibição do circuito gânglio-tálamo-cortical [6].

A rigidez é caracterizada por aumento anormal do tônus muscular, determinando resistência aos movimentos passivos independentemente da velocidade de movimentação, produzindo um aspecto de "cano de chumbo" ou 'roda dentada' [16]. Trata-se da hipertonía denominada plástica [15]. Os músculos flexores e extensores estão envolvidos, porém os músculos flexores dos membros são mais afetados nos estágios iniciais da doença [6]. A rigidez é geralmente aumentada pela movimentação voluntária de outras partes do corpo (manobra de Froment) [17]. A frequência com que a rigidez ocorre na DP tem sido relatada em apenas algumas séries, com valores variando entre 89% e 99% [12]. A rigidez não é explicada pelo modelo clássico de fisiopatologia dos núcleos da base, e os achados de aumento de excitabilidade do córtex motor primário reforçam o papel de mecanismos corticais [6].

Tremor é uma oscilação rítmica de uma parte do corpo que ocorre fisiologicamente em algumas condições específicas (e.g., medo, frio) ou como um transtorno do movimento. É um movimento involuntário, rítmico e oscilatório em torno de um eixo articular, acometendo uma ou várias regiões do corpo. O tremor é geralmente produzido por alternância e sincronidade de contração de músculos agonistas e antagonistas reciprocamente inervados, gerando um deslocamento relativamente simétrico em ambos os sentidos [18]. O tremor parkinsoniano é um dos sinais mais característicos na medicina. É diferenciado de outras formas de tremor por sua assimetria, sua velocidade (4 a 6 Hz), sua predominância em repouso (atenuação ou cessação durante a ação), seu ressurgimento ao manter uma postura e seu aumento de amplitude durante tarefas que requerem concentração mental [16]. O tremor parkinsoniano provavelmente decorre de atividade neuronal oscilante no SNC; esta atividade

neuronal oscilante não é produzida por um único oscilador, e sim por múltiplos osciladores, os quais produzem oscilações de mesma frequência [19]. Os mecanismos subjacentes ao tremor podem não se dever primariamente aos núcleos da base. Esta possibilidade é respaldada pela associação entre núcleo *ventralis intermedius (Vim)* do tálamo, ativação cerebelar e tremor e também pela sensibilidade evidente do tremor à manipulação cirúrgica do *Vim* [6]. A proporção de pacientes com DP que apresenta tremor varia de 79% a 90% em séries clínicas e de 76% a 100% em 3 séries de pacientes com diagnóstico confirmado através de autópsia. Considerando-se apenas o tremor de repouso, a proporção varia de 69% a 100% em 3 séries de pacientes com diagnóstico de DP baseado em autópsia [12].

Muitos autores consideram a instabilidade postural um sintoma cardinal da DP, no entanto essa manifestação geralmente não ocorre na fase inicial da doença. Em contraste, instabilidade postural e quedas são os sintomas mais comuns de paralisia supranuclear progressiva (PSP), e sua presença no primeiro ano de início da doença é uma exigência para o diagnóstico desta condição [12].

Os sintomas da DP iniciam assimetricamente em 72% a 75% dos acometidos. Resposta à levodopa, embora não específica, é uma característica comum na DP, ocorrendo entre 94% e 100% dos pacientes [12].

Concebida como uma escala de estadiamento, a escala de Hoehn & Yahr (H&Y) combina alteração de funcionalidade e sinais clínicos objetivos (Anexo E) [20]. A mediana do tempo de transição do estágio H&Y 1 a 2, 2 a 2.5, 2.5 a 3 é 20, 62 e 25 meses, respectivamente; para a transição do estágio 3 ao 4 e do 4 ao 5 é de 24 e 26 meses, respectivamente. A idade maior por ocasião

do diagnóstico, a maior duração da doença e a maior magnitude dos sintomas motores estão associados a uma progressão mais rápida através dos vários estágios de H&Y [21].

Conforme descrito em estudos prévios, podemos classificar os portadores de DP em três subtipos ou grupos clínicos de acordo com a manifestação motora predominante: (1) grupo tremor-dominante (*PD-T*), (2) grupo rigidoacínético (*PD-AR*) ou (3) tipo misto (*PD-MX*). A literatura sugere que cerca de um terço da população total de pacientes com DP apresentem características predominantes de rigidez e acinesia. No início da doença, a maioria dos sujeitos apresenta predominância do tremor (cerca de 70%) em relação aos tipos rigidoacínéticos ou não-tremulantes. Após vários anos de progressão e tratamento, há uma sobreposição de características, onde a rigidez e a disfunção postural emergem no grupo tremor-dominante para criar um subtipo “misto” [22].

1.1.3.2. Manifestações neuropsiquiátricas

A doença de Parkinson é freqüentemente acompanhada de complicações não motoras, como demência, depressão e sintomas psicóticos, os quais pioram o prognóstico, aumentam a morbidade e determinam prejuízo econômico [1].

Os déficits cognitivos na DP variam de disfunção executiva "frontal", que pode estar presente em uma forma leve desde os estágios iniciais, até a demência franca nos estágios tardios [6]. Alterações cognitivas específicas na função executiva, nas habilidades visuoespaciais e até mesmo na memória em pacientes com DP são comuns e conhecidas há mais de 40 anos [23]. A função

executiva refere-se a processos como o planejamento estratégico e a resolução de problemas, a manutenção e a mudança da atenção e a regulação comportamental (a capacidade de iniciar, executar, inibir e monitorar uma sequência de ações). O prejuízo durante a mudança da atenção em tarefas que exigem a supressão de respostas habituais e em situações que exigem o compartilhamento da atenção para o desempenho simultâneo de duas tarefas é outra alteração cognitiva frontal encontrada na DP [6]. Estes prejuízos da atenção (mudança de atenção, supressão de atenção) estão entre os primeiros domínios cognitivos a demonstrar alteração na DP [24]. Outros déficits cognitivos, como o comprometimento da função visuoespacial, também podem ocorrer na DP, no entanto, a linguagem encontra-se geralmente intacta na fase inicial da doença. A alteração de memória na DP inicial pode ser relacionada a prejuízo na capacidade de recuperação, uma vez que há evocação a partir de pistas fornecidas e a memória de reconhecimento não está geralmente prejudicada [6].

Cerca de 20 a 40% dos pacientes apresentam comprometimento cognitivo leve (CCL) em fase inicial da DP [25]. O comprometimento cognitivo leve da DP (CCL-DP) está associado ao aumento da idade, à duração da doença e à gravidade da doença; além disso, o CCL-DP prevê o desenvolvimento de demência, que pode ocorrer em até 80% dos pacientes com DP a longo prazo [26]. A incidência de demência na DP varia de 3% a 10% ao ano, aproximadamente 3 vezes maior que a incidência na população normal [23]. Em geral, o comprometimento cognitivo não-amnésico, de domínio único (ou seja, qualquer domínio cognitivo único não-memória) é o subtipo mais comum de CCL-DP [26]. Em um estudo longitudinal de base populacional,

características neuropsicológicas relacionadas a áreas corticais posteriores foram associadas à demência incidente, enquanto as relacionadas à base frontoestriatal não foram, sugerindo a existência de duas síndromes clínicas distintas (com etiologias e prognósticos diferentes) [27]. O perfil cognitivo da DDP se sobrepõe significativamente ao observado na demência com corpos de Lewy (DCL). Os pacientes tipicamente demonstram disfunção executiva e comprometimento visual-espacial. A atenção está geralmente prejudicada e pode flutuar. A evocação espontânea está freqüentemente prejudicada, porém tende a melhorar com sugestões, sugerindo um erro de recuperação ao invés de codificação. Por fim, a bradifrenia (pensamento lento) pode ser significativa. As alucinações visuais também são comuns na DDP [23].

A disfunção das áreas associativas corticobasais secundária à depleção dopaminérgica pode ter um papel importante na disfunção executiva encontrada em pacientes com DP inicial. O sistema dopaminérgico mesocortical também é afetado, embora hiperatividade pré-frontal, particularmente no cíngulo anterior, tenha sido encontrada nos estádios iniciais da doença. No entanto, a contribuição relativa da depleção de dopamina nigrostriatal e mesocortical para a disfunção executiva provavelmente varia durante o curso da doença e também depende da natureza do processo executivo específico sob investigação [6].

Além das alterações cognitivas, considerando pacientes não tratados com DP precoce, depressão (37%), apatia (27%), distúrbios do sono (18%) e ansiedade (17%) são os sintomas neuropsiquiátricos mais comuns [28]. A depressão ocorre em cerca de 40% dos pacientes com DP ao longo da doença, sendo comumente subdiagnosticada e subtratada. A depressão se

manifesta como pessimismo e sentimento de desesperança, podendo ser associada à apatia e à ansiedade e, ocasionalmente, diferenciada com dificuldade de outros sintomas como a bradifrenia, a fadiga e os distúrbios do sono [6]. Apatia refere-se a uma falta de motivação não atribuível à alteração de consciência, ao comprometimento cognitivo ou ao estresse emocional. Na DP, apatia é um distúrbio comportamental que ocorre sozinho ou em concomitância à depressão e às alterações cognitivas, seja na fase inicial ou avançada da doença. A sua prevalência varia de 13,9% a 70%, enquanto a prevalência de "apatia pura" (isto é, sem depressão e/ou prejuízo cognitivo) varia de 3 a 47,9% [29]. A ansiedade é um sintoma não-motor comum entre os portadores de DP com uma prevalência variando de 25 a 49%, que é muito maior que a relatada em controles saudáveis ou em idosos com incapacidade comparável. O transtorno do pânico, o transtorno de ansiedade generalizada e a fobia social são os transtornos de ansiedade mais comuns descritos na DP [30]. Os sintomas de ansiedade incluem apreensão, nervosismo, irritabilidade e sentimentos de desastre iminente, bem como palpitações, hiperventilação e insônia. A depressão e a apatia têm sido associadas ao estriado ventral e à denervação dopaminérgica mesolímbica; o envolvimento do metabolismo norepinefrinérgico e serotoninérgico também tem sido associado. Como a apatia, a ansiedade e a depressão precedem o início da doença em 30% dos pacientes recentemente diagnosticados, e como não há evidência de perda de células catecolaminérgicas em pacientes com DP precoce, essas manifestações podem estar associadas ao déficit dopaminérgico estriatal [6].

Alucinações ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes com DP em tratamento com agentes dopaminérgicos, embora as características psicóticas não sejam manifestações comuns da doença *per se* [12].

O distúrbio de controle de impulsos é uma complicação psiquiátrica cada vez mais reconhecida na DP e inclui o jogo patológico, a compra compulsiva, a hiper-sexualidade e a alimentação compulsiva. Antonini *et al.*, em um recente trabalho, encontraram uma prevalência do distúrbio de controle dos impulsos de 26,5% após 2 anos de seguimento [31].

Distúrbios do sono noturno ocorrem em 60 a 98% dos portadores de DP [32]. A insônia é definida como uma dificuldade recorrente de adormecer, de permanecer dormindo ou o acordar muito cedo, havendo consequências psicológicas ou cognitivas diurnas [33]. Embora os três problemas possam ocorrer, as dificuldades para a manutenção do sono são as mais comuns, afetando até 74-88% dos pacientes. A síndrome de pernas inquietas (SPI) é outro distúrbio do sono comum na DP, ocorrendo em até 15% dos casos [34]. Caracteriza-se por uma inquietação e uma necessidade premente de movimentação dos membros inferiores, a qual ocorre em repouso (geralmente no início do sono) e alivia com o movimento [32] [34]. O transtorno comportamental do sono REM (TCSR), caracterizado pela presença de atividade muscular durante o sono REM associada a sonhos vívidos, está presente em 25-50% dos pacientes com DP e pode preceder o início do parkinsonismo em muitos anos [32]. A associação entre o TCSR e a presença de alucinações diurnas tem sido demonstrada [35].

Recentemente aventou-se a possibilidade de haver subgrupos ou *clusters* baseados nas manifestações não-motoras da DP (e não apenas os

clássicos subgrupos motores). Yang *et al.*, avaliando 56 pacientes com até 3 anos de duração de doença, encontrou três *clusters* não-motores distintos: 1) *cluster* de hiposmia/TCSR/constipação; 2) *cluster* de sintomas urinários e sonolência diurna excessiva; 3) *cluster* de alteração de memória e hipotensão ortostática [36].

1.1.4 Diagnóstico

Os critérios diagnósticos mais amplamente aceitos são os do *Queen Square Brain Bank*, os quais requerem a presença de bradicinesia e pelo menos um dos outros três sinais cardinais da doença (Tabela 1) [37]. Três níveis de diagnóstico são diferenciados: definitivo, provável e possível. Os diagnósticos de DP possível e provável são baseados apenas em critérios clínicos; confirmação neuropatológica é necessária para o diagnóstico de DP definitiva (Tabela 2) (Tabela 3) [12]. O tempo necessário para o diagnóstico clínico correto de DP pode variar de 2 meses a 18 anos, dependendo da apresentação clínica [38].

O termo CCL, aplicado à população em geral, denota um estado de alteração cognitiva sem atribuição de etiologia subjacente [39]. Como tal, o CCL é uma síndrome e, em muitos pacientes, um estado de transição [26]. A tabela 4 apresenta os critérios requeridos para o seu diagnóstico (Tabela 4).

Os critérios diagnósticos da *Movement Disorders Society* para DDP foram desenvolvidos em 2007 (Tabela 5) [40]. Esses critérios exigem alteração cognitiva em vários domínios, porém enfatizam que características não cognitivas, tais como as alucinações, são comuns [23].

Tabela 1:

Critérios diagnósticos clínicos do Banco de Cérebros da Sociedade de Doença de Parkinson do Reino Unido [37]

I. Passo 1 - Diagnóstico da síndrome parkinsoniana

- Bradicinesia (lentidão da iniciação do movimento voluntário com redução progressiva da velocidade e da amplitude em ações repetitivas)
- E ao menos 1 dos seguintes:
 - rigidez muscular
 - tremor de repouso com frequência de 4-6 Hz
 - instabilidade postural não causada por primária disfunção visual, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva

II. Passo 2 - Critérios de exclusão para doença de Parkinson

- História de AVCs repetitivos com progressão em degraus dos sintomas parkinsonianos
- História de TCEs repetitivos
- História de encefalite definida
- Crises oculogíricas
- Tratamento com neurolépticos no início dos sintomas
- Remissão duradoura dos sintomas
- Sintomas unilaterais após 3 anos de evolução
- Paralisia supranuclear progressiva
- Sinais cerebelares
- Sinais de disautonomia precoces e graves
- Demência precoce e grave com transtornos amnésicos, da linguagem e da praxia
- Sinal de Babinski
- Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante em exame de imagem
- Falta de resposta a doses adequadas de levodopa (excluindo-se má absorção)
- Exposição ao MPTP

III. Passo 3 - Critérios positivos prospectivos de suporte para a doença de Parkinson. Três ou mais necessários para o diagnóstico de doença de Parkinson definitiva.

- Início unilateral
 - Tremor de repouso presente
 - Quadro progressivo
 - Assimetria persistente afetando predominantemente o lado de início
 - Excelente resposta à levodopa (70-100%)
 - Coreia grave induzida por levodopa
 - Resposta à levodopa por 5 anos ou mais
 - Curso clínico de 10 anos ou mais
-

Tabela 2:

Agrupamento de características clínicas de acordo com a utilidade diagnóstica [12]

Grupo A - características da doença de Parkinson

Tremor de repouso

Bradicinesia

Rigidez

Início assimétrico

Grupo B - características que sugerem diagnósticos alternativos

Características incomuns na fase inicial do curso clínico

- Instabilidade postural proeminente nos primeiros 3 anos após o início dos sintomas
- Fenômeno de freezing nos primeiros 3 anos
- Alucinações não relacionadas às medicações nos primeiros 3 anos
- Demência precedendo os sintomas motores ou no primeiro ano

Oftalmoparesia supranuclear (outra além da restrição na mirada superior) ou lentificação nas sacadas vertical

Disautonomia sintomática e grave não relacionada às medicações

Documentação de condição conhecida por causar parkinsonismo e plausivelmente vinculada aos sintomas do paciente (tais como lesões cerebrais focais apropriadamente localizadas ou uso de neurolépticos nos últimos 6 meses)

Tabela 3:

Critérios diagnósticos propostos para doença de Parkinson [12]

Critérios para diagnóstico de doença de Parkinson POSSÍVEL

Ao menos 2 das 4 características do grupo A estão presentes; ao menos 1 destas é tremor ou bradicinesia

E

OU nenhuma das características do grupo B está presente

OU os sintomas da doença têm estado presentes por menos de 3 anos e nenhuma das características do grupo B está presente até o momento

E

OU resposta substancial e sustentada à levodopa ou aos agonistas dopaminérgicos tem sido documentada

OU o paciente não teve um adequado tratamento com levodopa ou agonista dopaminérgico

Critérios para diagnóstico de doença de Parkinson PROVÁVEL

Ao menos 3 das 4 características do grupo A estão presentes

E

Nenhuma das características do grupo B está presente (nota: duração dos sintomas de pelo menos 3 anos é necessária para preencher este critério)

E

Resposta substancial e sustentada à levodopa ou aos agonistas dopaminérgicos tem sido documentada

Critérios para diagnóstico de doença de Parkinson DEFINITIVA

Todos os critérios para doença de Parkinson POSSÍVEL são preenchidos

E

Confirmação histopatológica do diagnóstico é obtida por autópsia

Tabela 4:

Critérios para o diagnóstico de CCL-DP [26]

I. Critérios de inclusão

- Diagnóstico da doença de Parkinson com base nos critérios do Banco de Cérebros de DP do Reino Unido (Gibb et al., 1988)
- Declínio gradual, no contexto da DP estabelecida, na capacidade cognitiva relatada pelo paciente ou informante, ou observada pelo clínico
- Déficit cognitivo em testes neuropsicológicos formais ou em uma escala de habilidades cognitivas globais
- Os déficits cognitivos não são suficientes para interferir significativamente na independência funcional, embora dificuldades sutis em tarefas funcionais complexas possam estar presentes

II. Critérios de exclusão

- Diagnóstico de demência por DP com base nos critérios propostos pela Força Tarefa da *MDS* (Emre et al., 2007)
- Outras explicações primárias para o declínio cognitivo (e.g., delírio, acidente cerebral vascular, depressão maior, anormalidades metabólicas, efeitos adversos de medicações ou traumatismo craniano)
- Outras condições co-mórbidas associadas à DP (e.g., comprometimento motor ou ansiedade grave, depressão, sonolência diurna excessiva ou psicose) que, na opinião do clínico, influenciam significativamente os testes cognitivos

III. Diretrizes específicas para as categorias de nível I e II do CCL-PD**A. Nível I (avaliação abreviada)**

- Deterioração em uma escala de habilidades cognitivas globais validada para o uso em DP ou
- Deterioração em pelo menos dois testes, quando uma bateria limitada de testes neuropsicológicos é realizada (ou seja, a bateria inclui menos de dois testes para cada um dos cinco domínios cognitivos, ou menos de cinco domínios cognitivos são avaliados)

B. Nível II (avaliação abrangente)

- Testes neuropsicológicos que incluem dois testes dentro de cada um dos cinco domínios cognitivos (isto é, memória de trabalho e atenção, função executiva, linguagem, memória e habilidade visuoespacial)
- Deterioração em pelo menos dois testes neuropsicológicos, representados por dois testes alterados em um domínio cognitivo ou um teste alterado em dois domínios cognitivos diferentes
- A deficiência em testes neuropsicológicos pode ser demonstrada por:
 - Desempenho de aproximadamente 1 a 2 DPs abaixo das normas apropriadas ou
 - Declínio significativo demonstrado em testes cognitivos consecutivos ou
 - Declínio significativo a partir de níveis estimados pré-mórbidos

IV. Classificação do subtipo de CCL-DP (opcional, requer dois testes para cada um dos cinco domínios cognitivos avaliados e é fortemente sugerida para fins de pesquisa)

- CCL-DP domínio-único - anormalidades em 2 testes dentro de um único domínio cognitivo (especificar o domínio), com outros domínios não prejudicados ou
 - CCL-DP múltiplos domínios - anormalidades em pelo menos 1 teste em 2 ou mais domínios cognitivos (especificar os domínios)
-

Tabela 5:

 Critérios para o diagnóstico de DDP [40]

I. Características clínicas**A. Características principais (tanto 1 quanto 2 devem estar presentes)**

- **(1) Diagnóstico da doença de Parkinson com base nos critérios do Banco de Cérebros de DP do Reino Unido (Gibb et al., 1988)**
 - bradicinesia e pelo menos uma das seguintes: rigidez muscular, tremor de repouso de 4-6 Hz ou instabilidade postural não causada por disfunção visual, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva primária
 - Nenhum critério de exclusão (como história de AVCs repetidos com progressão em degraus das características parkinsonianas, oftalmoparesia supranuclear, sinais cerebelares ou demência grave precoce)
 - Pelo menos três critérios de suporte dentre os seguintes: início unilateral, tremor de repouso presente, evolução progressiva, assimetria persistente, excelente resposta à L-dopa, grave coreia induzida por L-dopa, resposta à L-dopa por pelo menos 5 anos, curso clínico de pelo menos 10 anos, hiposmia ou alucinações visuais
- **(2) Uma síndrome demencial com início insidioso e progressão lenta, desenvolvendo-se no contexto da doença de Parkinson estabelecida e diagnosticada por anamnese, exame clínico e do estado mental, definida como:**
 - Prejuízo em mais de 1 domínio cognitivo
 - Representando um declínio a partir de níveis pré-mórbidos
 - Déficits graves o suficiente para prejudicar a vida diária (por exemplo, atividades sociais, ocupacionais ou pessoais), independentemente da deficiência atribuível aos sintomas motores ou autonômicos

B. Características clínicas associadas

- **(1) Características cognitivas**
 - Atenção: o prejuízo pode variar ao longo do dia e dia após dia
 - Funções executivas: prejuízo associado frequentemente ao declínio da velocidade mental (bradifrenia)
 - Funções visuoespaciais: prejuízo em tarefas que exigem orientação, percepção ou construção visuoespacial
 - Memória: prejuízo na evocação espontânea de eventos recentes; memória geralmente melhora com pistas e o reconhecimento geralmente é melhor do que a evocação espontânea
 - Observe que as funções principais da linguagem estão amplamente preservadas; no entanto, podem surgir dificuldades na busca de palavras e na compreensão de frases complexas
- **(2) Características comportamentais**
 - Apatia: diminuição da espontaneidade, perda da motivação/interesse e comportamento de esforço
 - Mudanças na personalidade e no humor, incluindo características depressivas e ansiedade
 - Alucinações: principalmente visuais; visões geralmente complexas e bem formadas de pessoas, animais ou objetos
 - Delírio
 - Sonolência diurna excessiva

C. Características que tornam o diagnóstico de DDP incerto

- Coexistência de qualquer outra anormalidade que, por si só, possa causar prejuízo cognitivo, mas considerada não ser a causa da demência (por exemplo, a presença de doença vascular relevante na imagem)
- O intervalo de tempo entre o desenvolvimento dos sintomas motores e cognitivos não é conhecido

D. Características que tornam o diagnóstico de DDP não confiável

- Os sintomas cognitivos e comportamentais aparecem unicamente no contexto de outras condições, tais como o estado confusional agudo por doenças sistêmicas ou por intoxicação por drogas
- Depressão maior, de acordo com *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edição (DSM-5)
- Características compatíveis com os critérios de demência vascular provável de acordo com o *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)* (demência no contexto da doença cerebrovascular, conforme indicado por sinais focais no exame neurológico, tais como hemiparesia e déficits sensoriais, e evidência de doença cerebrovascular relevante através da neuroimagem E uma relação entre as duas características como a indicada pela presença de um ou mais dos seguintes fatores: início da demência dentro de 3 meses após um acidente vascular cerebral reconhecido, deterioração abrupta nas funções cognitivas e evolução do déficit cognitivo flutuante/em degraus)

II. Critérios diagnósticos para o diagnóstico de provável e possível DDP

A. Provável DDP

- **(1) Características principais: ambas 1 e 2 devem estar presentes**
- **(2) Características associadas**
 - Perfil típico dos déficits cognitivos, incluindo prejuízo em pelo menos dois dos quatro domínios cognitivos principais (atenção prejudicada que pode flutuar, deficiência nas funções executivas, comprometimento das funções visuoespaciais e memória de recuperação espontânea prejudicada, que geralmente melhora com sugestões)
 - A presença de pelo menos um sintoma comportamental (apatia, humor deprimido ou ansioso, alucinações, delírios, sonolência diurna excessiva) apoia o diagnóstico de DDP provável; a falta de sintomas comportamentais, no entanto, não exclui o diagnóstico
 - Nenhuma das características clínicas do grupo C presente
 - Nenhuma das características clínicas do grupo D presente

B. Possível DDP

- **(1) Características principais: ambas 1 e 2 devem estar presentes**
- **(2) Características associadas**
 - Perfil atípico de deficiência cognitiva em um ou mais domínios, tais como afasia proeminente ou afasia do tipo receptivo (fluyente) ou amnésia do tipo falha de armazenamento (a memória não melhora com sugestões ou em tarefas de reconhecimento) com atenção preservada
 - Sintomas comportamentais podem ou não estar presentes

OU

- **(3) Uma ou mais das características clínicas do grupo C presentes**
 - **(4) Nenhuma das características clínicas do grupo D presentes**
-

1.2. A imagem do transportador ativo da dopamina (*DAT*)

1.2.1 Introdução

Ao longo da última década, a neuroimagem através de marcadores especificamente relacionados à dopamina tem sido utilizada para avaliar a função tanto em terminais pré-sinápticos como em locais de ligação pós-sinápticos. Atualmente, a tomografia computadorizada de emissão de fóton único (*SPECT*) e a tomografia de emissão pósitrons (*PET*) são ferramentas de imagem amplamente disponíveis [38].

O transportador ativo da dopamina (*DAT*) é uma proteína dependente de cloreto de sódio das membranas pré-sinápticas dos terminais dopaminérgicos [41]. O *DAT* desempenha um papel crítico na regulação da concentração da dopamina extracelular, sendo considerado um marcador da integridade do terminal dopaminérgico [38]. Uma redução significativa na densidade deste transportador é descrita na avaliação *post-mortem* do estriado em pacientes com DP comparados a controles [42]. A degeneração de projeções dopaminérgicas da substância negra para o estriado resulta em perda de *DAT* [43]; assim, a imagem do *DAT* é um método sensível em detectar disfunção neuronal pré-sináptica dopaminérgica, uma característica de parkinsonismos neurodegenerativos [44]. A concentração do *DAT* correlaciona-se estreitamente com os níveis de dopamina estriatal, o que fornece suporte ao seu uso como biomarcador de neuroimagem para a DP. No entanto, a imagem do *DAT* pode subestimar a verdadeira quantidade de terminais dopaminérgicos devido ao fenômeno de *down-regulation* do *DAT* nos terminais dopaminérgicos remanescentes em resposta aos níveis reduzidos de dopamina sináptica [38].

Para avaliar a função dopaminérgica pré-sináptica, tanto *SPECT* como *PET* foram utilizados. O *SPECT* é o mais amplamente disponível das 2 modalidades devido ao menor custo e à disponibilidade dos radiofármacos. Vários agentes de imagem *DAT-SPECT* marcados com [^{123}I] e [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] baseados em cocaína e em outros derivados de tropano foram desenvolvidos. Os exemplos incluem: [^{123}I] FP-CIT (também conhecido como *DaTSCANTM* ou *DaTscanTM*); [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] TRODAT-1; e [^{123}I] beta-CIT. Entre estes agentes, [^{123}I] FP-CIT e [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] TRODAT-1 têm cinética de ligação mais rápida, permitindo a aquisição de imagens entre 3 e 6 horas após a administração do radiofármaco [38]. A comparabilidade entre [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] TRODAT-1 *SPECT* e [^{18}F] FDOPA *PET* sugere que [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] TRODAT-1 *SPECT* pode fornecer uma alternativa confiável para [^{18}F] FDOPA *PET* na avaliação de sujeitos com DP [41]. O *PET* pode fornecer maior resolução que o *SPECT*, mas apresenta utilidade relativamente limitada na prática clínica devido à sua infraestrutura complexa e dispendiosa e à falta de disponibilidade comercial dos ligantes dopaminérgicos [38].

1.2.2. O papel da imagem do *DAT* na prática clínica

A análise das imagens do *DAT* é tipicamente semi-quantitativa, com base na localização das regiões de interesse (ROI) no estriado e em uma região de fundo (e.g. cerebelo ou lobo occipital) desprovida de ligação específica do traçador, permitindo a estimativa da ligação do radiofármaco [38]. Alguns estudos que utilizaram [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] TRODAT-1 e quantificaram a densidade do *DAT* no estriado (núcleo caudado e putâmen juntos), consideraram patológicos os valores menores de 1.21 para o estriado direito e 1.31 para o estriado esquerdo [45] [46]. Comparando portadores de DP com controles

saudáveis, pesquisadores brasileiros encontraram um valor de ponto de corte para a ligação do [^{99m}Tc] TRODAT-1 de 0.90 associado a uma sensibilidade de 100% e a uma especificidade de 89%. Valores de ponto de corte de 1.40 e 0.76 foram definidos, respectivamente, para o núcleo caudado e o putâmen, porém com uma acurácia diagnóstica menor que a encontrada para o valor de ligação do estriado [47]. Usando o valor médio (0.42) da captação do radiofármaco no putâmen posterior, Chou *et al.* encontraram uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 92% para o diagnóstico de DP [48]. Embora a literatura apresente discrepâncias quanto aos valores da captação do traçador ideais para a distinção de sujeitos saudáveis de portadores de DP, sabe-se que a depleção dopaminérgica inicia na porção posterior do putâmen contralateral ao hemisfério afetado e progride em direção ao núcleo caudado. Posteriormente, há envolvimento do putâmen e do núcleo caudado ipsilaterais ao hemisfério predominantemente envolvido [49] [50]. Este padrão assimétrico de neurodegeneração permite classificar a imagem do *DAT* em 3 graus: grau 1 - perda assimétrica da cauda do putâmen -, grau 2 - perda bilateral das caudas putaminais - e grau 3 - perda do sinal no putâmen e no núcleo caudado quase completa [51]. A captação estriatal correlaciona-se com a duração e a gravidade dos sintomas/sinais motores avaliados através da escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III)* e com a pontuação da escala de Hoehn & Yahr [38]. Em estudos longitudinais que avaliaram a progressão da DP, a taxa anual de redução da captação do radiofármaco estriatal esteve entre 6 e 13% em pacientes com DP versus 0-2,5% em controles saudáveis [44]. Na DP prodrômica (período caracterizado por alguns sintomas/sinais de DP sem parkinsonismo completamente estabelecido), a captação do traçador pré-

sináptico encontra-se anormal, e um valor inferior a 65% do previsto está relacionado a uma razão de verossimilhança positiva de 40 (que significa o quanto um resultado positivo do teste aumenta a probabilidade do diagnóstico de DP) [52]. Uma vez que a imagem do *DAT* é um método sensível em detectar disfunção neuronal pré-sináptica dopaminérgica, a qual é uma característica do parkinsonismo neurodegenerativo, pode-se utilizar este exame como uma ferramenta auxiliar na diferenciação entre condições com e sem déficit dopaminérgico pré-sináptico. Assim, um *DAT-SPECT* normal fornece suporte, por exemplo, ao diagnóstico de parkinsonismo medicamentoso, psicogênico ou vascular, além de permitir a diferenciação de um tremor parkinsoniano de outras etiologia de tremor, como o essencial ou o distônico [44].

1.2.3. A imagem do *DAT* e as características clínicas da DP

A literatura respalda o uso da neuroimagem que avalia a densidade do *DAT* no diagnóstico diferencial das síndromes parkinsonianas e das diferentes etiologias de tremor [51] [53]; entretanto, há pouca informação a respeito das correlações clínicas e radiológicas.

Considerando a correlação entre as manifestações motoras da DP e a imagem do *DAT*, Eggers *et al.* concluíram que os pacientes do subtipo rigidoacínético ou “não-tremor-dominante” apresentavam redução da densidade do *DAT* mais pronunciada na porção posterior do putâmen, enquanto os pacientes do subtipo tremor-dominante expressavam maior captação nos caudados e putamens comparativamente [54]. Kaasinen *et al.* também encontraram uma maior densidade do *DAT* nos núcleos caudados de indivíduos com DP do tipo “tremor-dominante”, comparando esses achados aos

de indivíduos de fenótipo rigidoacínético [55]. Em um outro estudo de *PET*, a magnitude da rigidez e da bradicinesia em pacientes com DP correlacionou-se com a diminuição da captação do radiofármaco [^{18}F] no caudado e no putâmen, enquanto a gravidade do tremor não foi associada à função dopaminérgica pré-sináptica nigroestriatal, sugerindo que o tremor tenha um mecanismo diferente [56].

Com respeito às manifestações não-motoras da DP, a maioria dos estudos encontra correlação entre a função nigrocaudada e os desempenhos cognitivos (principalmente executivos), enquanto correlações entre a função nigroputaminal e as performances cognitivas foram relatadas apenas por alguns autores e não confirmadas por outros [25]. Utilizando [^{18}F] Fluorodopa *PET*, Rinne *et al.* encontraram associação entre a captação do radiofármaco no caudado e o desempenho no teste de interferência de *Stroop* (particularmente o tempo de interferência). Também encontraram associação entre a captação do radiofármaco no lobo frontal e o desempenho na fluência verbal, no spam de dígitos e em testes de memória imediata. Dessa forma, concluíram que a reduzida captação de [^{18}F] fluorodopa no caudado (e no lobo frontal) está associada a prejuízo em funções do lobo frontal [9]. Outro estudo, cuja amostra era composta de 19 indivíduos com DP idiopática sem demência comparados a um grupo controle, encontrou uma correlação positiva entre a captação de [^{18}F] FDODA *PET* no núcleo caudado ventral e a performance em memória verbal e visual, enquanto houve correlação significativa entre a captação de ^{18}F no núcleo caudado posterior e memória tardia. Este mesmo trabalho demonstrou haver correlação entre o grau de atrofia hipocampal e a performance em memória visual e verbal. Os resultados deste estudo sugerem que a redução

da atividade dopaminérgica no caudado não está apenas associada à função clássica do lobo frontal, mas também à performance em testes que avaliam a memória verbal e visual. Obviamente a neurodegeneração envolvendo outros sistemas e a depleção de outros neurotransmissores poderia também explicar estes achados [24]. Em 2010, Nobili *et al.* compararam 30 portadores de DP recentemente diagnosticados e virgens de tratamento com 15 indivíduos de um grupo controle. Todos os sujeitos foram submetidos a uma bateria de avaliação neuropsiquiátrica, a uma avaliação motora e ao *SPECT* com [¹²³I] ioflupano, comparando-se seus desempenhos em testes cognitivos e motores com a captação do radiofármaco no putâmen e no caudado. No grupo da DP, houve uma correlação inversa entre *UPDRS-III* e captação do radiofármaco no putâmen menos afetado, no putâmen mais afetado e no caudado mais afetado. Além disso, houve correlação direta entre o fator de análise neuropsiquiátrico referente à função executiva e a captação do radiofármaco no caudado de ambos os hemisférios cerebrais. Nenhuma correlação foi encontrada entre o *SPECT* [¹²³I] ioflupano e os fatores de análise neuropsiquiátricos no grupo controle, tampouco outra correlação entre as variáveis foi encontrada no grupo da DP. Em conclusão, este estudo demonstra que o comprometimento nigrocaudado contribui para a disfunção executiva em pacientes com DP, porém não nos indivíduos do grupo controle. Além disso, a magnitude dos sintomas motores da doença esteve relacionada ao comprometimento nigroputaminal em pacientes com DP [57]. Erro *et al.*, analisando 34 pacientes com DP recém diagnosticada, sem tratamento de reposição dopaminérgica e com início dos sintomas há menos de 2 anos, compararam sujeitos com e sem ansiedade (de acordo com a Escala Hospitalar de Ansiedade de Depressão). A

comparação entre os grupos revelou diferenças significativas na disponibilidade do *DAT* em todas as regiões examinadas (caudado e putâmen de ambos os lados), exceto no putâmen direito. Analisando o grupo integralmente, encontrou-se uma correlação significativa entre o aumento da gravidade da ansiedade e a diminuição da disponibilidade do *DAT* no caudado direito. Neste trabalho, portanto, houve evidência de uma redução mais severa da densidade do *DAT* estriatal em pacientes com PD e ansiedade. Além disso, a disponibilidade reduzida do *DAT* no caudado correlacionou-se (em toda a população de pacientes) com a gravidade da ansiedade, sugerindo que a hipofunção do sistema dopaminérgico nigrocaudado (e consequente disfunção do lobo frontal) pode representar um possível mecanismo envolvido na ansiedade da DP desde os primeiros estágios da doença e independentemente de qualquer terapia [30]. Em 2015, Pellecchia *et al.* compararam dois grupos de sujeitos com DP: um grupo com CCL e outro sem alteração cognitiva. Ambos os grupos eram compostos de indivíduos não tratados e com início dos sintomas há menos de 2 anos. A avaliação neuropsiquiátrica compreendeu (1) função executiva, (2) atenção e memória operacional, (3) memória e (4) habilidades visuoespaciais. Comparando-se os dois grupos, não houve diferença estatisticamente significativa na densidade do *DAT* no estriado, no putâmen ou no caudado. Os dois grupos também foram similares quanto às características demográficas. No grupo de pacientes com CCL, menores escores da *FAB* correlacionaram-se significativamente com menores índices de captação do radiofármaco no putâmen e no caudado mais afetado. Além disso, menores escores no *TMT:B-A* associaram-se a menores valores do *DAT* no caudado mais afetado e menores escores na tarefa de cópia da Figura

Complexa de Rey-Osterrieth (FCRO) associaram-se a menores índices de *DAT* no caudado mais afetado e no putâmen menos afetado. Não foram encontradas correlações entre os testes neuropsicológicos e os índices do *DAT* nos sujeitos sem CCL. Estes achados sugerem que há uma correlação entre a função executiva e a disponibilidade do *DAT* no núcleo caudado apenas nos indivíduos com DP e CCL, o que pode indicar que a deficiência dopaminérgica no núcleo caudado medeia, ao menos em parte, a disfunção executiva encontrada nos sujeitos com CCL. A correlação encontrada entre a disponibilidade do *DAT* no núcleo caudado e *TMT:B-A* é interessante, pois este teste geralmente é usado na DP como um índice de flexibilidade cognitiva para mudar a atenção entre duas tarefas concorrentes independentemente da velocidade de execução dos movimentos. Embora o putâmen esteja predominantemente associado ao circuito motor, a menor densidade do *DAT* putaminal associou-se também à disfunção executiva [25]. No estudo de Santangelo *et al.*, 28 pacientes com DP jamais tratada e iniciada há menos de 2 anos foram incluídos: 14 com apatia clinicamente significativa e 14 sem apatia. Os grupos foram pareados para idade, duração da doença, incapacidade motora e lado do início da DP. Comparando a performance cognitiva de ambos os grupos, os autores não encontraram diferenças na memória, nas habilidades visuoespaciais e nas funções do lobo frontal. Comparando, em ambos os grupos, a captação do radiofármaco nos núcleos caudado e putâmen (de ambos os lados), observou-se menor captação do radiofármaco no caudado direito entre os sujeitos com apatia, mas não no caudado esquerdo, putâmen direito ou putâmen esquerdo, sugerindo que ao menos em parte a disfunção nigrocaudada possa explicar a apatia da DP [29].

A revisão da literatura nos permite concluir que a disfunção nigroestriatal está associada não apenas ao prejuízo motor, mas às manifestações neuropsiquiátricas da DP. Cabe ressaltar que o núcleo caudado está relacionado predominantemente à cognição e ao comportamento, enquanto o putâmen relaciona-se principalmente à motricidade.

2. Objetivos

2.1. Geral

Correlacionar os achados de neuroimagem obtidos através de [^{99m}Tc] TRODAT-1 *SPECT/CT* com o quadro clínico de pacientes com o diagnóstico clínico de doença de Parkinson.

2.2. Específicos

2.2.1. Correlacionar a concentração e a distribuição do transportador ativo da dopamina estriatal (*DAT*) com escores de uma avaliação neuropsiquiátrica global.

2.2.2. Correlacionar a concentração e a distribuição do transportador ativo da dopamina estriatal (*DAT*) com características clínicas da doença, com os escores obtidos em escalas de estadiamento da doença e com os escores obtidos em escalas de avaliação funcional.

3. Metodologia

3.1. Delineamento

Estudo do tipo transversal analítico.

3.2 Amostra

A amostra foi obtida por conveniência, selecionando-se os pacientes que preencheram todos os seguintes critérios de inclusão: **1)** pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson, segundo os critérios do *Queen Square Brain Bank* (anexo A), **2)** que tenham sido submetidos ao exame de [^{99m}Tc] TRODAT-1 *SPECT-CT* no Serviço de Medicina Nuclear da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) no período inferior a 12 meses a partir da admissão na pesquisa, **3)** que sejam assistidos no ambulatório de neurologia da ISCMPA e **4)** que tenham concordado em participar e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo B). Foram excluídos os pacientes com as seguintes características sugestivas de parkinsonismos atípicos e/ou parkinsonismos secundários: **1)** antecedentes de acidente vascular cerebral de repetição; **2)** antecedentes de traumatismos crânio-encefálicos de repetição; **3)** crises oculóginas; **4)** remissão duradoura dos sintomas; **5)** paralisia supranuclear do olhar vertical para baixo; **6)** sinais de disautonomia precoces e acentuados; **7)** falta de resposta a doses adequadas de levodopa; **8)** demência precoce; **9)** presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante em exame de imagem; **10)** progressão em degraus dos sintomas parkinsonianos; **11)** antecedentes de encefalites; **12)** tratamento com neurolépticos no início dos sintomas; **13)** sintomas unilaterais após 3 anos

de evolução; **14)** sinais cerebelares; **15)** sinal de Babinski e **16)** exposição ao 1- metil- 4- fenil- 1, 2, 3, 6- tetraidropiridina (MPTP) (anexo A). Também foram excluídos os pacientes com **I)** demência da doença de Parkinson (de acordo com o último consenso) [40]; **II)** lesões cerebrais significativas na RNM e/ou na TC ou doença concomitante grave que pudesse explicar a presença de distúrbios cognitivos; **III)** uso de anticolinérgicos; **IV)** tratamento cirúrgico prévio para doença de Parkinson.

3.3 Avaliação Clínica

As avaliações clínicas foram realizadas em 1 ou 2 ocasiões após as consultas médicas dos sujeitos.

3.3.1 Protocolos Específicos

Os pacientes foram avaliados através de protocolos específicos (anexos C e D), incluindo dados demográficos e características clínicas da doença (e.g., idade de início dos sintomas, tempo de doença, sintoma inicial predominante, presença de sintomas não motores, uso de medicamentos, resposta ao tratamento clínico, presença de complicações motoras, etc.).

3.3.2 Escalas de Avaliação da Doença de Parkinson

O protocolo de avaliação inclui a revisão dos critérios diagnósticos para as síndromes parkinsonianas [37] (anexo A), o estadiamento clínico através da escala modificada de Hoehn & Yahr [20] (anexo E) e a avaliação funcional através da escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* [58] (anexo F).

3.3.3 Instrumentos de Avaliação Neuropsiquiátrica

O protocolo inclui a avaliação da cognição dos pacientes através das versões em português brasileiro do *Mini-mental State Examination (MMSE)* [59] [60] (anexo I), *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* [61] [62] (anexo J), *Frontal Assessment Battery (FAB)* [63] [64] (anexo L), *Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT)* [65] [66] (anexo M), *Trail Making Test (TMT)* parte A e B [67] [68] [69] (anexo N), teste de fluência verbal categórica (animais) [70] [71] [72], teste de fluência verbal fonêmica (FAS) [70] [72] (anexo O) e *Beck Depression Inventory (BDI)* [73] [74] [75] (anexo P).

3.3.4 Sobre os Instrumentos de Avaliação Neuropsiquiátrica

O *Mini-mental State Examination (MMSE)* é um instrumento de rastreio de comprometimento cognitivo [60] que engloba domínios cognitivos como orientação temporal e espacial, atenção e cálculo, memória imediata, memória de evocação, linguagem e habilidades visuoespaciais [76]. A prevalência de comprometimento cognitivo estimada através do *MMSE* em uma amostra de 873 sujeitos com DP idiopática foi 17,5% ($MMSE \leq 24$) [1]. O *MoCA* foi projetado como um instrumento de rastreio rápido para CCL, avaliando diferentes domínios cognitivos: atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visuoespaciais, pensamento conceitual, cálculo e orientação [61]. A sensibilidade e a especificidade da versão brasileira do *MoCA* para CCL em uma amostra populacional foram de 81% e 77% respectivamente, com um ponto de corte de 25 pontos [62]. Comparando o *MoCA* ao *MMSE*, Dalrymple-Alford *et al.* consideraram o *MoCA* um instrumento excelente e rápido para o rastreamento de CCL-PD e DDP, sugerindo que os

pontos de corte de 21 para a demência e 26 para o CCL são os mais apropriados para o rastreamento cognitivo na DP [77]. O ponto de corte de 21 para demência da DP também foi sugerido por um estudo brasileiro [78]. O teste *Frontal Assessment Battery (FAB)* consiste de seis subtestes explorando o seguinte: conceituação, flexibilidade mental, programação motora, sensibilidade à interferência, controle inibitório e autonomia ambiental. Trata-se de uma bateria cognitiva e comportamental para avaliar as funções do lobo frontal, sendo capaz de distinguir portadores de disfunção do lobo frontal do grupo controle com sensibilidade de 90% [63]. Um ponto de corte de 12 tem sido sugerido para o diagnóstico diferencial entre a doença de Alzheimer e demência frontotemporal [79]. O escore global da *FAB* e o subescore 5 (controle inibitório) foram significativamente menores nos sujeitos com DP quando comparados a controles [24]. O *Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT)* é um teste mundialmente reconhecido na literatura neuropsicológica para avaliar aprendizagem e memória [66], sendo um dos testes neuropsicológicos recomendados pela *Movement Disorders Society (MDS)* [26]. No *RAVLT*, uma lista de 15 substantivos (lista A) é lida em voz alta para o participante cinco vezes consecutivas. Cada uma das tentativas é seguida por uma tentativa de evocação espontânea. Após a quinta tentativa, uma lista de interferência, que também inclui 15 substantivos (lista B), é lida para o participante, seguida da sua evocação (tentativa B1). Depois da tentativa B1, o examinador solicita ao indivíduo que recorde as palavras da lista A, sem lê-la novamente (tentativa A6). Após um intervalo de 20 minutos, o examinador pede ao indivíduo para lembrar as palavras da lista A (tentativa A7) sem ler a lista novamente. Após a tentativa A7, o indivíduo é submetido a um teste de

memória de reconhecimento, no qual uma lista que compreende as 15 palavras da lista A, as 15 palavras da lista B, bem como 20 outras palavras de distração é lida para o indivíduo. Cada palavra é lida em voz alta e o indivíduo é solicitado a indicar se a palavra pertence à lista A ou não [66]. O *Trail Making Test (TMT)* é um teste de atenção amplamente utilizado na prática clínica e na pesquisa [69]. Consiste em uma tarefa dividida em duas partes: parte A (*TMT:A*), que requer a conexão em ordem crescente de 25 números dentro de círculos dispostos aleatoriamente em uma folha A4; parte B (*TMT:B*), que requer a conexão entre 12 letras e 13 números em ordem alfabética e ascendente alternadamente. Ambas as partes são precedidas por treinamento. O critério de pontuação para o teste é o tempo necessário para completar cada uma das duas tarefas. Os participantes que exigem mais de 300 segundos para completar o *TMT A* ou *B* não são incluídos; eventuais erros são corrigidos prontamente pelo examinador sem parar o cronômetro [69] [68]. *TMT:B-A* é uma medida interessante porque tem sido usado na DP como um índice de flexibilidade cognitiva para mudar a atenção entre duas tarefas concorrentes, independentemente da velocidade motora [25] [80]. Os testes de fluência verbal são usados como uma medida de função executiva e linguagem e também podem ser usados para avaliar a memória semântica. A experiência mais extensa foi obtida com a fluência verbal fonêmica FAS (fluência verbal com letras F, A e S) e a fluência verbal categórica (animais) [71]. Recentemente, pesquisadores analisaram a fluência verbal em portadores de DP, demonstrando que os pacientes com CCL-PD produziram menos palavras quando avaliados através da fluência verbal fonêmica FAS, realizando também um menor número de trocas entre diferentes *clusters* de palavras (em

comparação com os controles e os portadores de DP sem CCL). Quanto à fluência semântica, o grupo CCL-PD também diferiu significativamente, em comparação com controles e os portadores de DP sem CCL, no número de trocas entre os *clusters*. *Clusters* são subgrupos fonêmicos ou semânticos (e.g., animais da floresta, animais da fazenda, animais domésticos) [81]. *Beck Depression Inventory (BDI)* é amplamente utilizado na prática clínica e na pesquisa para rastrear e medir a gravidade da depressão [82]. É um questionário de auto-avaliação de 21 itens graduados em uma escala de 4 pontos (0-3), sendo recomendado para o uso em DP pela *MDS*. Um escore de 14 ou maior é sensível e específico para identificar a depressão na DP quando comparado à entrevista clínica [83].

3.4 [^{99m}Tc] TRODAT-1 *SPECT/CT*

3.4.1 Marcação e controle de qualidade do radiofármaco

O TRODAT é marcado com ^{99m}Tc (tecnécio). O frasco contendo a solução salina (Kit “frio”) é marcado com 50 mCi de pertecnetato. Testes de controle de qualidade química são realizados antes da administração do radiofármaco nos sujeitos. As purezas radioquímica (colóide, pertecnetato livre) e radionuclídea (poder de marcação) são determinadas através de cromatografia. Somente são liberados para injeção os frascos com pureza radioquímica superior a 90%.

3.4.2 Administração da dose

Não é necessário preparo prévio à injeção do radiofármaco. A dose administrada é de 20 mCi de [^{99m}Tc] TRODAT. Após a liberação da dose pela radiofarmácia, administra-se o material por veia periférica. O tempo necessário entre a administração da dose e o início da aquisição de imagens é de aproximadamente 4 horas.

3.4.3 Aquisição e análise das imagens

A aquisição é realizada em equipamento de *SPECT/CT* da Siemens (Symbia T2) com colimadores de alta resolução e baixa energia; a matriz utilizada é de 128x128, órbita circular, 120 paradas, 30 segundos por imagem. A imagem tomográfica de baixa dose é realizada para co-registro e correção de atenuação.

Áreas de interesse (*ROI*) identificadas no corte transaxial referentes ao estriado, ao caudado e ao putâmen (anterior e posterior) são geradas a partir da imagem anatômica de cada paciente, usando-se o limite estrutural como referência. Atividade por pixel em cada região serve para calcular o índice de ligação do radiofármaco através da fórmula: índice de ligação ou densidade do transportador ativo da dopamina (*DAT*) no caudado = [atividade no caudado - atividade na região de referência (lobo occipital)] / atividade na região de referência. O mesmo é feito para o putâmen anterior, putâmen posterior e estriado (putâmen e caudado juntos).

3.5 Análise estatística

Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão ou, no caso de distribuição assimétrica, como mediana e intervalos interquartis centrais. Dados quantitativos foram analisados com teste-t (ou Mann-Whitney, conforme necessário), enquanto os dados qualitativos foram analisados com o teste do qui-quadrado. Coeficiente de Pearson foi utilizado para estabelecer a correlação entre a performance nos testes neuropsiquiátricos e a disponibilidade do *DAT* nas *ROIs* avaliadas. Regressão linear múltipla foi utilizada para o controle de algumas variáveis. Foi empregado o software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 16.0. (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) para a análise de dados. Foram consideradas significativas as comparações que exibirem valor de $P < 0.02$.

3.6 Considerações éticas

O presente estudo foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, tendo sido aprovado sob o número de registro (CAE) 54253415.7.0000.5335.

4. Referências bibliográficas

- 1 Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol*. 2008;255(2):255-64.
- 2 Goetz CG, Chmura TA, Lanska DJ. The history of Parkinson's disease: part 2 of the MDS-sponsored History of Movement Disorders Exhibit, Barcelona, June, 2000. *Mov Disord*. 2001;16(1):156-61.
- 3 Dias Martins A. Moléstia de Parkinson. *Revista Médica de São Paulo*. 1900.
- 4 Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 2001;57(10 Suppl 3):S11-26.
- 5 Barbosa ER, Ferraz HB, Tumas V. Transtornos do movimento: diagnóstico e tratamento. 1 ed. São Paulo: Editora e Eventos Omnifarma; 2013. 204 p.
- 6 Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1128-39.
- 7 Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 3:S548-59.
- 8 Berger B, Gaspar P, Verney C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends Neurosci*. 1991;14(1):21-7.
- 9 Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. 2000;57(4):470-5.
- 10 Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*. 1994;117 (Pt 4):859-76.
- 11 Yuste R, MacLean JN, Smith J, Lansner A. The cortex as a central pattern generator. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):477-83.
- 12 Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56(1):33-9.
- 13 Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2): 197-211.
- 14 Bohlhalter S, Kaegi G. Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13293.
- 15 Brasil Neto JP, Takayanagui OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
- 16 Williams DR, Litvan I. Parkinsonian syndromes. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013;19(5 Movement Disorders):1189-212.
- 17 Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord*. 2007;22(7):909-14.

- 18 Albanese A, Sorbo FD. Dystonia and Tremor: The Clinical Syndromes with Isolated Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov* (N Y). 2016;6:319.
- 19 Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol*. 2000;247 Suppl 5:V33-48.
- 20 Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020-8.
- 21 Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, Seah SH, Au WL, Lau PN, et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov Disord*. 2010;25(6):710-6.
- 22 Schiess MC, Zheng H, Soukup VM, Bonnen JG, Nauta HJ. Parkinson's disease subtypes: clinical classification and ventricular cerebrospinal fluid analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000;6(2):69-76.
- 23 Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum* (Minneapolis Minn). 2016;22(2 Dementia):435-63.
- 24 Jokinen P, Brück A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(2):88-93.
- 25 Pellecchia MT, Picillo M, Santangelo G, Longo K, Moccia M, Erro R, et al. Cognitive performances and DAT imaging in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(5):275-81.
- 26 Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349-56.
- 27 Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132(Pt 11):2958-69.
- 28 Aarsland D, Brønnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):928-30.
- 29 Santangelo G, Vitale C, Picillo M, Cuoco S, Moccia M, Pezzella D, et al. Apathy and striatal dopamine transporter levels in de-novo, untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(5):489-93.
- 30 Erro R, Pappatà S, Amboni M, Vicidomini C, Longo K, Santangelo G, et al. Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(9):1034-8.
- 31 Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):317-24.
- 32 Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord*. 2007;22 Suppl 17:S367-73.
- 33 Andrade LAF, Barbosa ER, Cardoso F, Teive HAG. Doença de Parkinson - Estratégias atuais de tratamento. São Paulo: Omnifarma; 2014.
- 34 Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25 Suppl 1:S117-22.

- 35 Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(11):1439-48.
- 36 Yang HJ, Kim YE, Yun JY, Kim HJ, Jeon BS. Identifying the clusters within nonmotor manifestations in early Parkinson's disease by using unsupervised cluster analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e91906.
- 37 Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
- 38 Ba F, Martin WR. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(2):87-94.
- 39 Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1447-55.
- 40 Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707; quiz 837.
- 41 Huang WS, Chiang YH, Lin JC, Chou YH, Cheng CY, Liu RS. Crossover study of (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT and (18)F-FDOPA PET in Parkinson's disease patients. *J Nucl Med*. 2003;44(7):999-1005.
- 42 Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's-diseased striatum. *Synapse*. 1991;9(1):43-9.
- 43 Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med*. 1988;318(14):876-80.
- 44 Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):5-12.
- 45 Kang W, Dong F, Li D, Quinn TJ, Chen S, Liu J. The predictive value of SS-16 in clinically diagnosed Parkinson's disease patients: comparison with (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT scans. *Transl Neurodegener*. 2016;5:15.
- 46 Li DH, Zhang LY, Hu YY, Jiang XF, Zhou HY, Yang Q, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra and its correlation with DAT-SPECT in the diagnosis of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):923-8.
- 47 Bor-Seng-Shu E, Felicio AC, Braga-Neto P, Batista IR, Paiva WS, de Andrade DC, et al. Dopamine transporter imaging using 99mTc-TRODAT-1 SPECT in Parkinson's disease. *Med Sci Monit*. 2014;20:1413-8.
- 48 Chou KL, Hurtig HI, Stern MB, Colcher A, Ravina B, Newberg A, et al. Diagnostic accuracy of [99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10(6):375-9.
- 49 Cummings JL, Fine MJ, Grachev ID, Jarecke CR, Johnson MK, Kuo PH, et al. Effective and efficient diagnosis of parkinsonism: the role of dopamine transporter SPECT imaging with ioflupane I-123 injection (DaTscan™). *Am J Manag Care*. 2014;20(5 Suppl):S97-109.
- 50 Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol*. 2010;67(6):715-25.

- 51 Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1288-95.
- 52 Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-11.
- 53 Bajaj N, Hauser RA, Seibyl J, Kupsch A, Plotkin M, Chen C, et al. Association between Hoehn and Yahr, Mini-Mental State Examination, age, and clinical syndrome predominance and diagnostic effectiveness of ioflupane I 123 injection (DaTSCAN™) in subjects with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(5-8):67.
- 54 Eggers C, Kahraman D, Fink GR, Schmidt M, Timmermann L. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord*. 2011;26(3):416-23.
- 55 Kaasinen V, Kinoshita M, Joutsa J, Seppänen M, Noponen T. Differences in striatal dopamine transporter density between tremor dominant and non-tremor Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(10):1931-7.
- 56 Otsuka M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Hosokawa S, Sasaki M, Yoshida T, et al. Differences in the reduced 18F-Dopa uptakes of the caudate and the putamen in Parkinson's disease: correlations with the three main symptoms. *J Neurol Sci*. 1996;136(1-2):169-73.
- 57 Nobili F, Campus C, Arnaldi D, De Carli F, Cabassi G, Brugnolo A, et al. Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naïve Parkinson's disease patients: a [I-123]FP-CIT SPECT study. *Mov Disord*. 2010;25(1):35-43.
- 58 Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-70.
- 59 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3): 189-98.
- 60 Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81.
- 61 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.
- 62 Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(1):34-40.
- 63 Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-6.
- 64 Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB) Preliminary data on administration to healthy elderly. *Dementia & Neuropsychologia*. 2007:59-65.
- 65 Ivnik RJ, Malec JF, Tangalos EG, Petersen RC, Kokmen E, Kurland LT. The Auditory-Verbal Learning Test (AVLT): Norms for ages 55 years and older. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1990:304-12.

- 66 Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LdSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007.
- 67 Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. Perceptual and Motor Skills. 1958;271-6.
- 68 Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(2):203-14.
- 69 Campanholo KR, Romão MA, Machado MdAR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG, et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dementia & Neuropsychologia*. 2014:26-31.
- 70 Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol*. 1999;14(2):167-77.
- 71 Brucki SM, Rocha MS. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(12):1771-7.
- 72 Esteves CS, Oliveira CR, Moret-Tatay C, Navarro-Pardo E, De Carli GA, Silva IG, et al. Phonemic and semantic verbal fluency tasks: normative data for elderly Brazilians. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2015:350-5.
- 73 BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
- 74 Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 1996;29(4):453-7.
- 75 Wang YP, Andrade LH, Gorenstein C. Validation of the Beck Depression Inventory for a Portuguese-speaking Chinese community in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2005:399-408.
- 76 BERTOLUCCI PHF, BRUCKI SMD, CAMPACCI SR, JULIANO Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1994:01-7.
- 77 Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(19):1717-25.
- 78 Sobreira E, Pena-Pereira MA, Eckeli AL, Sobreira-Neto MA, Chagas MH, Foss MP, et al. Screening of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnostic validity of the Brazilian versions of the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(11): 929-33.
- 79 Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, Hahn-Barma V, Pillon B, Dubois B. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1104-7.
- 80 Yamanaka T, Ishii F, Umemura A, Miyata M, Horiba M, Oka Y, et al. Temporary deterioration of executive function after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(4):347-51.

- 81 Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN, Barroso J. Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Clustering and Switching Analyses in Verbal Fluency Test. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(6):511-20.
- 82 Perrin AJ, Nosova E, Co K, Book A, Iu O, Silva V, et al. Gender differences in Parkinson's disease depression. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;36:93-7.
- 83 Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007;22(8):1077-92.

5. Artigo redigido em inglês

Memory and attention performance in non-demented Parkinson's disease subjects are related to reduced striatal [^{99m}Tc] TRODAT-1 uptake

Luís Henrique Tieppo Fornari¹; Neivo da Silva Júnior²; Camila Muratt Carpenedo¹; Arlete Hilbig¹; Carlos Roberto de Mello Rieder¹

¹ Movement Disorders Department, Division of Neurology, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Hospital

² Nuclear Medicine Department, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Hospital

Artigo será submetido para publicação na revista *Plos One*

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is clinically characterized by motor symptoms, however specific cognitive impairments are common and poorly understood. This study was designed to assess whether neuropsychological performances are related to DAT availability in non-demented PD subjects. **Methods:** Fifty-four non-demented PD patients were enrolled. They underwent [^{99m}Tc] TRODAT-1 SPECT/CT and a comprehensive neuropsychological battery including attention/executive and memory tests. Multiple linear regression controlling the effect of age, disease duration and education was applied. The significance level was set at a more stringent P values of < 0.02 . **Results:** After controlling the effect of age, disease duration and education, lower scores in RAVLT/immediate recall were significantly related with lower uptake values in the less affected striatum and more affected caudate. Lower scores in RAVLT/short-term recall were also significantly associated with lower uptake values in the more affected caudate and reduced performance in TMT:B was related with reduced DAT values in the less affected anterior putamen. **Conclusion:** Our findings suggest that reduced DAT availability in both caudate and putamen is related to reduced performances in some memory and attention/executive tasks. Nigrocaudate dysfunction is related to lower memory performance while dopamine depletion in the anterior putamen is related to poorer attention performance. If the dopaminergic defects can mostly explain all the cognitive symptoms or this phenomenon just co-occur with other anatomical and biochemical changes remains unknown. Further studies in larger patient samples are required to clarify this issue.

Introduction

Parkinson's disease (PD) is clinically characterized by motor symptoms, however specific cognitive impairments in executive function, attention, visual-spatial skill, and even memory are common [1] [2]. The "frontal" dysfunction can be present since the first stages [2] [3] and the set-shifting and suppressing attention deficits are among the first cognitive domains to show impairment in PD [3] [4] [5]. Non-negligible episodic memory deficits, especially in learning/encoding, are common [6] and have been described in early PD subjects [7]. Executive/attentional deficits are probably primary in relation to deficits in other cognitive domains. That is, impairment of memory, learning, visuospatial functions, and verbal fluency is secondary to attention and executive dysfunction [8].

About 30% of PD patients have mild cognitive impairment (MCI) in the early stages of the disease [6] [9] [10]. Mild cognitive impairment in PD (PD-MCI) is associated with increasing age, disease duration, and disease severity. Moreover, PD-MCI predicts the development of dementia, which can occur in up to 80% of PD patients over the long term [10].

A role of dopamine nigrostriatal dysfunction in PD cognitive deficits has been suggested by both PET studies with [^{18}F] F-Dopa and SPECT studies with [^{123}I] FP-CIT [11] [12], however there are no studies on cognitive performances and [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] TRODAT-1 SPECT. The putamen is thought to be predominantly involved in motor functions and is closely linked with the supplementary motor cortex. The caudate nucleus, however, is connected with the dorsolateral prefrontal cortex and the lateral orbitofrontal cortex, and it has been believed to be mainly involved in cognition in PD [5].

Considering the fact that previous studies have found conflicting results on cognitive performances and striatal dopaminergic function, and the lack of studies on cognition and [^{99m}Tc] TRODAT-1 SPECT, this study was designed to assess whether neuropsychological performances are related to DAT availability in non-demented PD subjects.

Methods

Subjects

Fifty-four patients with parkinsonism referred to the Department of Neurology of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre were enrolled in the study. Inclusion criteria were as follows: (i) diagnostic of Parkinson's disease according to United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria [13]; and (ii) SPECT imaging within 1 year of evaluation. Exclusion criteria were the presence of: (i) clinical signs satisfying the criteria of possible atypical parkinsonisms, (ii) secondary or iatrogenic parkinsonism, (iii) dementia according to last consensus criteria [14], (iv) significant cerebral lesions at the MRI and/or CT or severe concomitant disease that might explain the presence of cognitive disturbances, (v) use of anticholinergics, and (vi) previous PD surgery. All participants gave written informed consent, and the study was approved by the local ethics committee.

Motor symptoms were assessed by UPDRS-III scale [15]. A comprehensive neuropsychological examination was performed in the on state. The following cognitive and neuropsychiatric domains were assessed: attentional/executive functions (by Trail Making Test Part A [TMT:A] and Part B [TMT:B], Trail Making Test: Part B minus Part A [TMT:B-A] [16], phonological

fluency task [FAS], category fluency task [animals] [17], and Frontal Assessment Battery [FAB] [18]); memory (by immediate and delayed recall of Rey's Auditory-Verbal Learning Test [RAVLT] [19]); and depressive symptoms (by Beck Depression Inventory [BDI] [20]). A global cognitive assessment was also performed by Mini-mental State Examination (MMSE) [21] and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [22].

SPECT studies

[^{99m}Tc] TRODAT-1 SPECT/CT was performed as described previously [23]. Images were acquired 4 hours after the injection of 740 (± 74) MBq (20 mCi) of [^{99m}Tc] TRODAT-1 (produced by the Institute of Nuclear Energy Research - INER, Taiwan, ROC) using a dual-head gamma camera (Siemens Medical System, USA) with fan-beam hole collimators. For each scan, a total of 128 projection angles were made over 360 degrees, 128x128 matrix, 30 seconds/projection, and step-and-shoot mode in a circular orbit. Image data were reconstructed by standard filtered back projection using a Butterworth filter (cutoff frequency 0.40 Nq), and attenuation was corrected using the Chang method (0.12 cm^{-1}). After reconstruction and attenuation correction, the final slice thickness was 3.32 mm.

DAT reconstructed images were evaluated in the 2 consecutive transverse slices showing the highest tracer accumulation in the basal ganglia. The activities in the striatal areas and in the occipital areas were measured by manually delineated regions of interest (ROI) by a nuclear medicine physician who was blind to the clinical data. The ROIs were placed using anatomical reference based on CT scans. Templates (established and optimized using the

data of a control group) were used for defining the total activity in the striatal areas. The size and shape of the templates were adjusted to fit individuals and corrected for anatomical differences in angle, size, and distance between the interested structures. The region of interest created in the striatal areas was used as a template in the occipital. Eight specific circular ROIs (striatum, caudate, anterior and posterior putamen of both hemispheres) and a polygonal ROI for the occipital cortex were used. Specific binding was estimated to evaluate DAT density/affinity by measuring the mean specific activity in the basal ganglia region, calculated by subtracting the mean counts in the striatal area of interest (e.g., striatum [STR]) from the mean counts in the occipital as background (BKG) and dividing the result by the mean counts in the background $[(STR-BKG)/BKG]$. This method has been validated in previous studies [24] and have been used in Brazilian studies [25]. DAT densities were calculated for the more affected and less affected striatum, caudate and anterior/posterior putamen. An anterior and posterior ROI were drawn on the putamen at its midpoint. The more affected putamen and caudate were defined as the contralateral ones to the side of the body with prevalence of motor symptoms, while the less affected putamen and caudate were defined as the ipsilateral ones.

Statistical analysis

Demographic, clinical and neuropsychological characteristics, and regional DAT density values were expressed by mean $\pm$ SD for normal distribution or median and interquartile range for asymmetrical distribution.

Correlations between neuropsychological measures and DAT availability for each ROI were assessed by Pearson correlation. The significance level was set at a more stringent P values of < 0.02 . Multiple linear regression was applied to control the effect of the age, disease duration and education.

Results

Table 1 shows clinical and neuropsychological features in this sample of 54 non-demented PD subjects. The mean age was 58.6 (± 13.3) years and the median disease duration was 4. Fifty-two percent were men and 54% were H&Y 2. The most common initial symptom was tremor (65%) followed by rigidity/slowness (26%). Sixty-five percent of patients were classified as akinetic/rigid subtype, 31% were tremor-dominant subtype and only 4% were mixed subtype (according to *Schiess* calculation) [26]. Only 9 patients had positive family history and only 2 patients were not using L-dopa treatment. Using MoCA cutoff score of 25, fifty-seven percent (57%) had positive screening for mild cognitive impairment (MCI) [27] [28].

DAT availability in striatum, caudate, and anterior/posterior putamen (more and less affected) is shown in Table 2.

Table 1: Clinical and neuropsychological features in non-demented PD patients

Non-demented PD subjects (n = 54)	
Age, years	58.6 $\pm$ 13.3 [28, 80]
Age at onset, years	52.1 $\pm$ 14.3 [17, 78]
Disease duration, years*	4 (2, 6) [2, 25]
UPDRS-III	28.2 $\pm$ 16 [5, 63]
H&Y (1 / 1.5 / 2 / 2.5 / 3)	6 / 2 / 29 / 12 / 5
Lateralization (right / left)	53 / 1
Sex (women / men)	26 / 28
Initial symptom (tremor / rigidity or slowness / micrographia)	35 / 14 / 5
Location of first symptom (right / left / bilateral)	32 / 18 / 4
Motor Subtype (T / AR / MX)	17 / 35 / 2
Family history (yes / no)	9 / 45
L-dopa treatment (yes / no)	52 / 2
L-dopa daily dose, milligrams	556.7 $\pm$ 254.3 [150, 1250]
Education, years	8.7 $\pm$ 4.9 [0, 22]
MMSE*	29 (28, 30) [20, 30]
MoCA*	26 (24, 27) [13, 30]
FAB	15 $\pm$ 3 [4, 18]
BDI*	8 (6, 14.7) [1, 38]
Categorical fluency (animals)	15.6 $\pm$ 4.5 [5, 28]
Phonological fluency task (FAS)	30.2 $\pm$ 12.9 [10, 81]
RAVLT - immediate recall (sum of A1 to A5)	32.1 $\pm$ 10.9 [11, 59]
RAVLT - short-term recall (A6)	6.7 $\pm$ 2.9 [1, 13]
RAVLT - delayed (long-term) recall (A7)	5.8 $\pm$ 3.3 [0, 14]
TMT:A*	79 (60.5, 94.2) [37, 300]
TMT:B	143 $\pm$ 76.7 [50, 300]
TMT:B-A*	40 (15, 70) [0, 249]

T, PD tremor-dominant group; AR, PD akinetic-rigid group; MX, PD mixed group; MMSE, Mini-mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; FAB, Frontal assessment battery; BDI, Beck depression inventory; RAVLT, Rey's auditory verbal learning test; TMT:A, Trail making test: part A; TMT:B, Trail making test: part B; TMT:B-A, Trail making test: part B minus part A. Values in mean $\pm$ SD [minimum, maximum] for normal distribution. Values in median (interquartile range) [minimum, maximum] for asymmetrical distribution (*).

Table 2 : DAT density/ availability in non- demented PD patients

	Subjects (54)
Striatum (more affected)	0.40 $\pm$ 0.20
Striatum (less affected)	0.45 $\pm$ 0.24
Anterior putamen (more affected)	0.27 $\pm$ 0.22
Posterior putamen (more affected)	0.16 $\pm$ 0.17
Anterior putamen (less affected)	0.44 $\pm$ 0.29
Posterior putamen (less affected)	0.24 $\pm$ 0.25
Caudate (more affected)	0.53 $\pm$ 0.32
Caudate (less affected)	0.61 $\pm$ 0.33

Values in mean $\pm$ SD.

Correlations between cognitive performances and DAT availability showed that in these non-demented PD patients lower scores in RAVLT/ immediate recall were significantly related with lower DAT density values in the less affected striatum ($r = 0.382$, $P = 0.009$), less affected caudate ($r = 0.463$, $P = 0.001$) and more affected caudate ($r = 0.384$, $P = 0.008$). Lower scores in RAVLT/short-term recall were also related with lower DAT availability in the less affected caudate ($r = 0.406$, $P = 0.006$) and more affected caudate ($r = 0.411$, $P = 0.005$). Reduced performance in TMT:B was significantly related with reduced DAT density values in the less affected anterior putamen ($r = - 0.477$, $P = 0.008$). Lower scores in categorical fluency test (animals) were significantly related with lower DAT density values in the less affected caudate ($r = 0.421$; $P = 0.003$). No significant correlation was found between DAT availability and other neuropsychological scores. The degree of depression, evaluated by the BDI score, did not show any significant correlation with [^{99m}Tc] TRODAT-1 uptake in any of the striatal areas examined.

Except for TMT:B, lower education was significantly related with worst performance in cognitive tests ($P < 0.01$). No significant correlation was found between disease duration and cognitive performance. Age was significantly associated with RAVLT/immediate recall ($r = -0.415$; $P = 0.004$), RAVLT/short-term recall ($r = -0.355$, $P = 0.017$) and RAVLT/delayed recall ($r = -0.348$; $P = 0.018$), but not with other cognitive performances.

Disease duration was significantly correlated with DAT availability in the less affected striatum ($r = -0.436$; $P = 0.001$), but not in the more affected side. Age was not significantly associated with DAT densities. Surprisingly, UPDRS-III total score was significantly associated with less affected caudate DAT values ($r = -0.460$; $P < 0.001$), but not with other striatal regions.

After multiple linear regression controlling the effect of age, disease duration and education, lower scores in RAVLT/immediate recall were significantly related with lower uptake values in the less affected striatum (parameter estimation = 14.42, $P = 0.01$) and more affected caudate (parameter estimation = 10.75, $P = 0.01$; Fig. 1). Lower scores in RAVLT/short-term recall were also significantly associated with lower uptake values in the more affected caudate (parameter estimation = 3.08, $P = 0.01$; Fig. 2) and reduced performance in TMT:B was related with reduced DAT values in the less affected anterior putamen (parameter estimation = -179.41, $P = 0.01$; Fig. 3).

Figure 1: Positive correlation between RAVLT-A (immediate recall) and DAT availability in the more affected caudate.

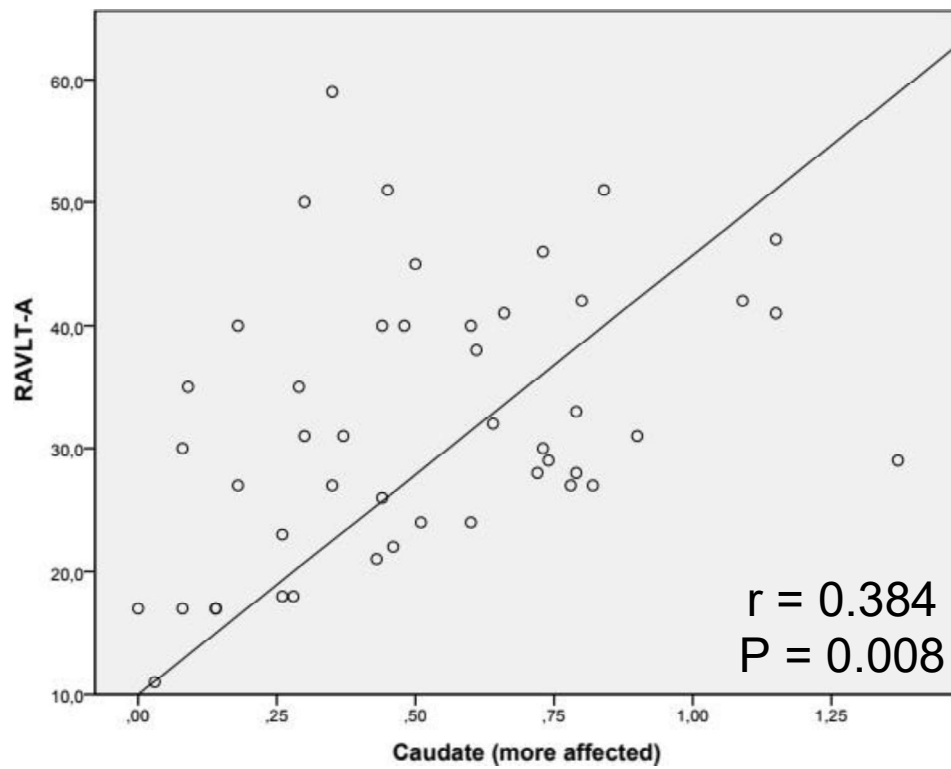


Figure 2: Positive correlation between RAVLT-I (short-term recall) and DAT availability in the more affected caudate.

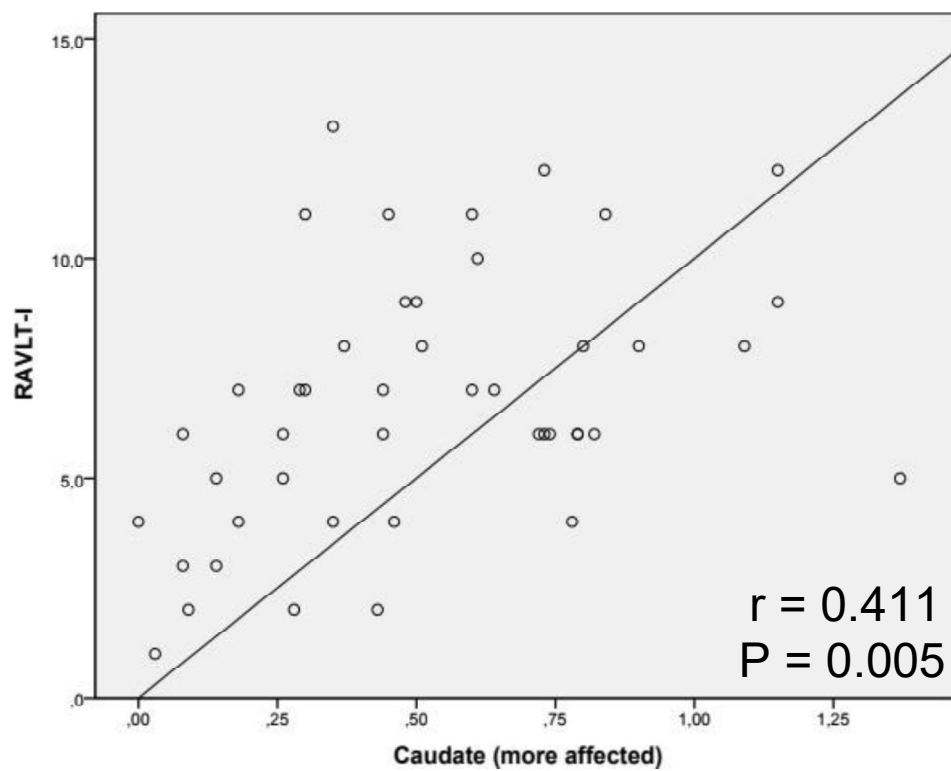
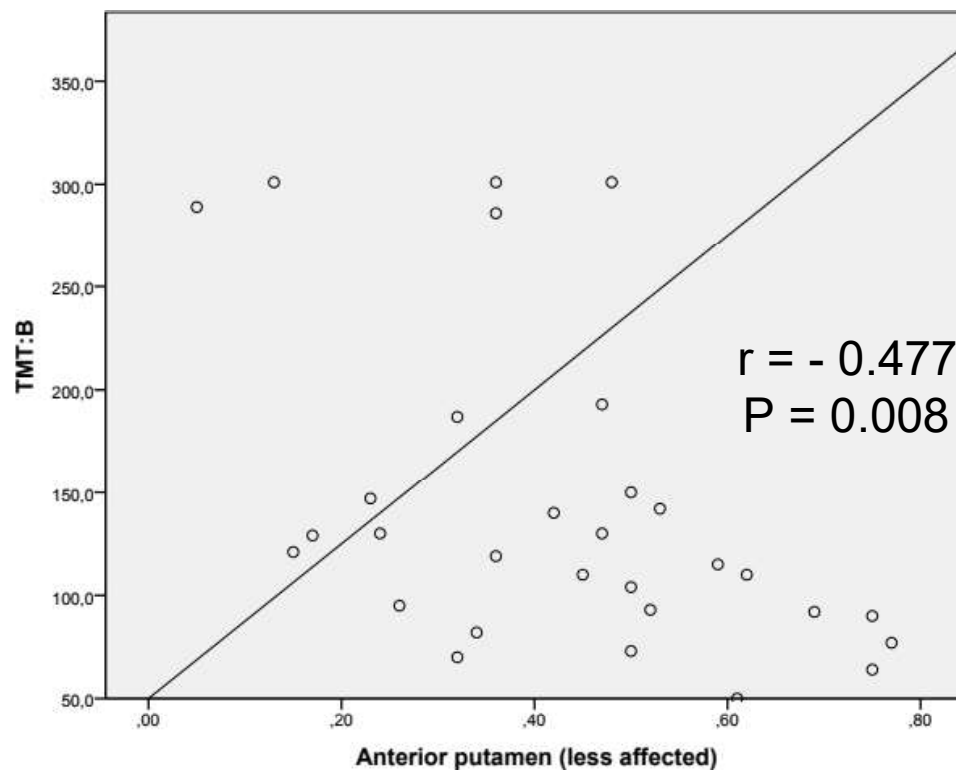


Figure 3: Negative correlations between TMT:B and DAT availability in less affected anterior putamen.



Discussion

This study was designed to assess the presynaptic dopaminergic innervation and its relationships with cognitive performances in non-demented PD patients. An analysis of the relationship between striatal DAT availability and cognitive functions suggests that reduced DAT availability in both caudate and putamen is related to reduced performances in some memory and attention/executive tasks. A relation between nigrostriatal dopaminergic dysfunction and cognition in PD has been already reported in previous studies [5] [12] [29] [30], however, [^{99m}Tc] TRODAT-1 SPECT/CT has never been used for this purpose. Our data suggest a relation between caudate uptake and memory subtests of RAVLT (immediate recall and short-term recall). This correlation indicates that the weaker the dopaminergic activity the poorer the memory performance in PD subjects. In previous studies a connection between the caudate presynaptic function and the performance in tests measuring memory was found in PD [5] [31] [32]. However, other studies have failed to demonstrate the association between caudate dopaminergic function and memory performance [12] [29] [30]. Caudate dopaminergic hypofunction has been widely associated with frontal/executive dysfunction in patients with PD [12] [11] [29] [30], thus implicating nigrocaudate dopamine depletion in these cognitive deficits. The results of this study and previous studies suggest, however, that the reduced dopaminergic activity in the caudate nucleus is not only related to the classic frontal lobe functions but is also associated with the tests measuring verbal memory. Nonetheless, the mechanisms to explain memory impairment in PD are probably more complex. Frontostriatal dysfunction, hippocampal atrophy [5], cholinergic deficit and Alzheimer's pathology are possible explanations for that

[8]. These phenomena could co-occur in PD patients and independently contribute to memory impairment but it has been argued that executive/attentional deficits are primary in relation to deficits in other cognitive domains and that impairment of memory, learning, visuospatial functions, and verbal fluency is a consequence of attention and executive dysfunction [8] [33]. We hypothesize that poorer memory performances could be related to attention impairment due to nigrostriatal dopamine depletion. In fact, we found a negative correlation between TMT:B (a shifting attention test) and DAT values in the less affected anterior putamen. This correlation indicates that the lower the dopaminergic activity the higher the time to perform TMT:B. All of our patients were evaluated in the on state, so we do not believe that akinesia has influenced the results. To avoid the possible influence of motor speed, some authors have used TMT:B-A score. TMT:B-A is interesting, because this test is usually used in PD as an index of cognitive flexibility to switch attention between two competing tasks independently of the time to link letters and numbers. Unfortunately, we did not find any significantly correlation between TMT:B-A and DAT availability. Although the putamen might be predominantly involved with motor behavior and the caudate nucleus more related with behavioral and cognitive functions [34], our study found a correlation between attention/executive function and dopaminergic activity in the less affected putamen. The association between cognitive performances and DAT putaminal availability has been previously described [12] [35] [36], although most of the studies have only demonstrated the association between caudate uptake and cognition [5] [11] [29] [30]. We believe that both structures play a role in cognition with a prevalent involvement of caudate. In addition, we found that

UPDRS-III total score was significantly associated with less affected caudate DAT values, but not with other striatal regions, corroborating the concept that putamen is not the only striatal subregion involved in motor control.

After multiple linear regression controlling the effect of age, disease duration and education, we did not find significant correlation between verbal fluency and DAT availability, which is in line with results from previous SPECT and PET studies [12] [29] [37]. This finding might be explained by a more predominant dysfunction in the mesocortical dopaminergic pathway instead of the nigrostriatal dopaminergic pathway. The mesocortical dopaminergic involvement in the modulation of verbal fluency has been suggested by Rinne *et al.*, who found a positive correlation between frontal dopaminergic activity and verbal fluency tasks [29]. Paschali *et al.*, in the same way, found an association between left frontal lobe perfusion and verbal fluency tests, but not with striatal dopaminergic activity [37].

As previously described, no significant association between the degree of overall cognitive impairment (e.g., MoCA or MMSE) of patients and presynaptic function was found [29], supporting the concept that dysfunction of the dopamine system has an impact just in some specific cognitive domains.

The decrease of FAB score in PD has been considered attributable to frontostriatal circuit impairment [33] and was associated with lower DAT striatal availability in a previous study [12]; however, in agreement with Jokinen *et al.*, we did not find an association between FAB and striatal dopamine function [5]. In non-demented PD subjects, not only frontostriatal circuit impairment but also parietal lobe dysfunction, especially left inferior parietal lobule and left supramarginal gyrus impairment, may be associated with decreased FAB score.

Patients with PD may have frontal lobe dysfunction, but the decreased FAB score may be caused not by progressed frontal lobe dysfunction but by parietal lobe dysfunction added to their preexisting frontal lobe impairment [38]. This could be an explanation for the lack of association between FAB and [^{99m}Tc] TRODAT-1 striatal uptake in the present study.

The main limitation of our study is the absence of a control group. Nevertheless, previous controlled studies have found similar results [5] [29] [30]. In conclusion, our findings suggest that reduced DAT availability in both caudate and putamen is related to reduced performances in some memory and attention/executive tasks. If the dopaminergic defects alone can predominantly explain all the cognitive symptoms or this phenomenon co-occur with other anatomical and biochemical changes remains unknown. Further studies in larger patient samples are required to clarify this issue.

References

- 1 Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2 Dementia):435-63.
- 2 Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1128-39.
- 3 Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1997;244(1):2-8.
- 4 Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, Defebvre L, Destee A. Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 1999;246(9):783-8.
- 5 Jokinen P, Bruck A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(2):88-93.
- 6 Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062-9.
- 7 Bronnick K, Alves G, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*. 2011;25(1):114-24.
- 8 Aarsland D, Bronnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(4):371-8.
- 9 Pfeiffer HC, Lokkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(5):307-18.
- 10 Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349-56.
- 11 Bruck A, Portin R, Lindell A, Laihininen A, Bergman J, Haaparanta M, et al. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neurosci Lett*. 2001;311(2):81-4.
- 12 Pellecchia MT, Picillo M, Santangelo G, Longo K, Moccia M, Erro R, et al. Cognitive performances and DAT imaging in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(5):275-81.
- 13 Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
- 14 Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707; quiz 837.
- 15 Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-70.
- 16 Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*. 1958:271-6.

- 17 Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol*. 1999;14(2):167-77.
- 18 Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-6.
- 19 Ivnik RJ, Malec JF, Tangalos EG, Petersen RC, Kokmen E, Kurland LT. The Auditory-Verbal Learning Test (AVLT): Norms for ages 55 years and older. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1990:304-12.
- 20 BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
- 21 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3): 189-98.
- 22 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.
- 23 Silva N, Szobot CM, Shih MC, Hoexter MQ, Anselmi CE, Pechansky F, et al. Searching for a neurobiological basis for self-medication theory in ADHD comorbid with substance use disorders: an in vivo study of dopamine transporters using (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT. *Clin Nucl Med*. 2014;39(2):e129-34.
- 24 Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett*. 2000;285(2):107-10.
- 25 Shih MC, Franco de Andrade LA, Amaro E, Felicio AC, Ferraz HB, Wagner J, et al. Higher nigrostriatal dopamine neuron loss in early than late onset Parkinson's disease?-a [99mTc]-TRODAT-1 SPECT study. *Mov Disord*. 2007;22(6):863-6.
- 26 Schiess MC, Zheng H, Soukup VM, Bonnen JG, Nauta HJ. Parkinson's disease subtypes: clinical classification and ventricular cerebrospinal fluid analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000;6(2):69-76.
- 27 Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(1):34-40.
- 28 Martinelli JE, Cecato JF, Bartholomeu D, Montiel JM. Comparison of the diagnostic accuracy of neuropsychological tests in differentiating Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: can the montreal cognitive assessment be better than the cambridge cognitive examination? *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014;4(2):113-21.
- 29 Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. 2000;57(4):470-5.
- 30 Nobili F, Campus C, Arnaldi D, De Carli F, Cabassi G, Brugnolo A, et al. Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naïve Parkinson's disease patients: a [I-123]FP-CIT SPECT study. *Mov Disord*. 2010;25(1):35-43.
- 31 Holthoff VA, Vieregge P, Kessler J, Pietrzyk U, Herholz K, Bonner J, et al. Discordant twins with Parkinson's disease: positron emission tomography and early signs of impaired cognitive circuits. *Ann Neurol*. 1994;36(2):176-82.

- 32 Holthoff-Detto VA, Kessler J, Herholz K, Bonner H, Pietrzyk U, Wurker M, et al. Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1997;54(2): 145-50.
- 33 Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol.* 2003;16(4):193-210.
- 34 Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain.* 1994;117 (Pt 4):859-76.
- 35 Muller U, Wachter T, Barthel H, Reuter M, von Cramon DY. Striatal [123I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2000;107(3):303-19.
- 36 Duchesne N, Soucy JP, Masson H, Chouinard S, Bédard MA. Cognitive deficits and striatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study using 123iodine-beta-CIT in patients on and off levodopa. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(4):216-24.
- 37 Paschali A, Messinis L, Kargiotis O, Lakiotis V, Kefalopoulou Z, Constantoyannis C, et al. SPECT neuroimaging and neuropsychological functions in different stages of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(6):1128-40.
- 38 Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, Hara N, Tamura A, Oda M, et al. Frontal assessment battery and brain perfusion image in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2006;19(1):41-5.

6. Considerações Finais

O presente estudo faz parte do projeto intitulado “Avaliação do Sistema Dopaminérgico Através da Quantificação da Densidade do *DAT* por *SPECT/CT* em Pacientes com Diagnóstico Clínico de Doença de Parkinson e sua Correlação com Achados Clínicos”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) (Parecer N° 1.521.500).

O Centro de Doença de Parkinson e Distúrbios do Movimento (CDPDM) da ISCMPA, sede do estudo, é um centro de referência no diagnóstico e tratamento de pacientes com doença de Parkinson e outros movimentos anormais. Fundado em 2015, além da assistência em saúde, o CDPDM tem por objetivo a pesquisa científica e o ensino. O vínculo com a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) viabiliza a realização destas atividades.

O estudo aqui apresentado é o primeiro trabalho na literatura a estabelecer correlações entre a cognição de portadores de DP e os resultados encontrados no exame [^{99m}Tc] TRODAT-1 *SPECT/CT*, embora estudos prévios, usando outros métodos de neuroimagem (e.g., [^{123}I] FP-CIT *SPECT* ou [^{18}F] FDOPA *PET*), já tenham sido realizados. Trata-se também do primeiro estudo brasileiro acerca da interação entre a disfunção pré-sináptica dopaminérgica, documentada através da imagem do transportador ativo da dopamina, e a performance cognitiva na DP. Além disso, o presente estudo é o primeiro fruto do trabalho em equipe do CDPDM, cuja dedicação possibilitará uma melhor assistência e compreensão acerca da doença de Parkinson.

7. Anexos

Anexo A - Critérios diagnósticos clínicos do Banco de Cérebros da Sociedade de Doença de Parkinson do Reino Unido (Gibb et al., 1988)

I. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
1. O paciente tem bradicinesia?	1.sim 2.não
2. O paciente tem pelo menos 1 dos seguintes:	
2a. O paciente tem rigidez?	1.sim 2.não
2b. O paciente tem tremor de repouso de 4-6Hz?	1.sim 2.não
2c. O paciente tem instabilidade postural?	1.sim 2.não
II. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
3. O paciente tem algum dos critérios de exclusão?	1.sim (marque mais de um SN) 2.não
1. Antecedentes de AVCs repetidos 2. Antecedentes de TCEs repetidos 3. Crises oculogíricas 4. Remissão duradoura dos sintomas 5. Paralisia supranuclear do olhar vertical para baixo 6. Sinais de disautonomia precoces e acentuados 7. Falta de resposta a doses adequadas de levodopa 8. Demência precoce com transtornos amnésicos, da linguagem e da praxia 9. Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante em exame de imagem	10. Progressão em degraus dos sintomas parkinsonianos 11. Antecedentes de encefalites 12. Tratamento com neurolépticos no início dos sintomas 13. Sintomas unilaterais após 3 anos de evolução 14. Sinais cerebelares 15. Sinal de Babinski 16. Exposição ao MPTP
III. CRITÉRIOS QUE REFORÇAM O DIAGNÓSTICO	
4. Início unilateral?	1.sim 2.não 3.não se sabe
5. Tremor de repouso presente?	1.sim 2.não 3.não se sabe
6. Quadro progressivo?	1.sim 2.não 3.não se sabe
7. Assimetria persistente > lado início?	1.sim 2.não 3.não se sabe
8. Tem resposta excelente à levodopa (70-100%)?	1.sim 2.não 3.não se sabe
9. Tem coréia importante induzida pela levodopa?	1.sim 2.não 3.não se sabe
10. Mantém reposta à levodopa por 5 ou mais anos?	1.sim 2.não 3.não se sabe
11. Curso clínico ≥ 10 anos?	1.sim 2.não 3.não se sabe

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Protocolo: “Avaliação do Sistema Dopaminérgico Através da Quantificação da Densidade do DAT por SPECT-CT em Pacientes com Diagnóstico Clínico de Doença de Parkinson e sua Correlação com Achados Clínicos.”

Versão: Versão 2 de 16 de março de 2016.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “**Avaliação do Sistema Dopaminérgico Através da Quantificação da Densidade do DAT por SPECT-CT em Pacientes com Diagnóstico Clínico de Doença de Parkinson e sua Correlação com Achados Clínicos**”, conduzida pelos pesquisadores Luís Henrique Tieppo Fornari, Camila Muratt Carpenedo, Neivo da Silva Júnior e Arlete Hilbig e orientada pelo pesquisador Carlos Roberto de Mello Rieder. Você foi escolhido por ter realizado exame do transportador da dopamina (^{99m}Tc -TRODAT) no Hospital Santa Rita. O objetivo desta pesquisa é correlacionar os resultados deste exame com as características clínicas da sua doença (por exemplo, a idade de início dos sintomas, o sintoma inicial predominante, o tempo de evolução da doença, a presença de alterações de memória, dentre outras características). Esperamos contribuir para o entendimento dos mecanismos pelos quais as pessoas portadoras de doença de Parkinson apresentam alterações nos movimentos e/ou alterações cognitivas. Os trabalhos publicados até o presente momento apresentam resultados discrepantes com respeito às correlações entre o resultado do exame do transportador da dopamina e as manifestações clínicas da doença de Parkinson. A sua participação no estudo deverá incluir a realização de uma a duas entrevistas, nas quais você será submetido a um protocolo de avaliação que inclui questionários e exame físico relacionado à sua condição clínica. Os questionários contemplam questões pessoais e relacionadas à sua doença, prevendo-se o tempo de 1 hora para a aplicação do protocolo completo. Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar, retirando o seu consentimento. Sua recusa não trará qualquer prejuízo na sua relação com o pesquisador (ou com a entidade vinculada), tampouco em seu tratamento. Este estudo é isento de risco. Não serão realizados procedimentos invasivos, nem modificações no tratamento que você está fazendo. Você deverá tomar a medicação prescrita pelo seu médico, assim como o faz todos os dias. Participando do estudo, você estará contribuindo para um melhor entendimento da doença de Parkinson. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais, isto é, só os pesquisadores saberão o que foi respondido e o seu nome não será divulgado em momento algum, sendo mantido o sigilo sobre sua participação. As suas respostas não serão divulgadas de modo que permitam a sua identificação. Você não será recompensado(a) financeiramente pela sua participação, tampouco terá algum ônus. Ao assinar este documento, você estará concordando em participar da pesquisa e estará consentindo que entendeu os objetivos, os riscos e os benefícios da sua participação, bem como todas as informações que lhe foram prestadas pelos pesquisadores. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço dos pesquisadores, podendo sanar suas dúvidas sobre a pesquisa e sobre a sua participação a qualquer momento.

Pesquisadores

Nome: _____ Ass.: _____

Nome: _____ Ass.: _____

Participante

Nome: _____ Ass.: _____

O presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado de acordo com a resolução CNS 196/96.

Informações de contato**Luís Henrique Tieppo Fornari**

- Telefones: (51) 3214 8036 ou (51) 9162 9725.
- Endereço: Hospital São José (Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre) - 1º andar. Avenida Independência, 75. Centro Histórico. Porto Alegre, RS. CEP 90035 - 074.

Camila Muratt Carpenedo

- Telefones: (51) 3214 8036 ou (51) 9678 8558.
- Endereço: Hospital Santa Clara (Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre) - recepção C. Rua Professor Annes Dias, 135. Centro Histórico. Porto Alegre, RS. CEP 90020 - 090.

Carlos Roberto de Mello Rieder

- Telefones: (51) 9998 7723
- Endereço: Hospital São José (Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre) - 1º andar. Avenida Independência, 75. Centro Histórico. Porto Alegre, RS. CEP 90035 - 074.

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - ISCMPA

- Telefones: (51) 3214 8571
- Endereço: Hospital Dom Vicente Scherer (Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre) - 6ª andar. Rua Professor Annes Dias, 135. Centro Histórico. Porto Alegre, RS. CEP 90020 - 090.
- e-mail: cep@santacasa.tche.br

Anexo C - Identificação do paciente

Nome:

Prontuário (local):

Data de Nascimento: / /

Sexo: 1M 2F

Escolaridade (anos):

Email:

Endereço Residencial:

Telefone Residencial:

Telefone Celular:

Endereço de Referência:

Contato:

Telefones:

Dominância manual:

1. Destro 2. Sinistro 3. Ambidestro

Antecedentes do paciente (mais de um se necessário):

1. Europeu 2. Africano 3. Ameríndio 4. Asiático 5. Judaico 6. Árabe

Fenótipo percebido pelo examinador:

1. Branco 2. Negro 3. Pardo 4. Indígena 5. Oriental

	Avaliação 1	Avaliação 2	Avaliação 3	Avaliação 4	Avaliação 5
Data					
TCLE/ Projeto					
Neurologia					
HY/UPDRS					
RM/TC					
TRODAT					
Psicologia					
Cirurgia					
Outras					

Projeto	Data de inclusão	Projeto	Data de inclusão

Anexo D – Questionário clínico

Dados históricos

- 1) Idade na data de avaliação:
- 2) Idade do início dos sintomas:
- 3) Ano de início dos sintomas:
- 4) Idade na data do diagnóstico:
- 5) Primeiro sintoma percebido:
 - A) *Tremor*
 - B) *Rigidez*
 - C) *Bradicinesia*
 - D) *Instabilidade postural*
 - E) *Micrografia*
 - F) *Não lembra*
- 6) Localização dos sintomas iniciais:
 - A) *MSD*
 - B) *MSE*
 - C) *MID*
 - D) *MIE*
 - E) *Início simétrico*
 - F) *Axial*
 - G) *Não lembra*
- 7) Alguém na família apresenta doença de Parkinson:
 - A) *Não*
 - B) *Sim*

C) *Possivelmente*

D) *Não sabe*

Se “Sim” ou “Possivelmente”
preencher tabela de história familiar.

- 8) Demência na família?

A) *Não*

B) *Sim*

C) *Possivelmente*

D) *Não sabe*

- 9) Tremor essencial na família?

A) *Não*

B) *Sim*

C) *Possivelmente*

D) *Não sabe*

Tratamento passado

- 10) O primeiro tratamento utilizado foi:
 - A) *Agonista Dopaminérgico*
 - B) *Levodopa*
 - C) *Inibidor da MAO*
 - D) *Amantadina*
 - E) *Anticolinérgico*
 - F) *Outro:.....*
 - G) *Não lembra*

11) Resposta motora inicial ao primeiro tratamento:

- A) *Melhora total*
- B) *Melhora parcial*
- C) *Pouca melhora*
- D) *Nenhuma melhora*
- E) *Não tolerou*
- F) *Não lembra*

12) Já usou levodopa no passado e suspendeu o uso?

- A) *Não*
- B) *Sim*

- 1) Ano e mês de início do uso de levodopa:
- 2) Resposta motora inicial ao uso de levodopa:
 - (a) *Melhora total*
 - (b) *Melhora parcial*
 - (c) *Pouca melhora*
 - (d) *Nenhuma melhora*
 - (e) *Não tolerou*
 - (f) *Não lembra*
- 3) Ano e mês da suspensão do uso:

13) Uso passado de antipsicóticos:

- A) *Não*
- B) *Sim*

- 1) Qual:
 - (a) *Quetiapina*
 - (b) *Clozapina*
 - (c) *Outros:.....*

14) Realizou cirurgia ablativa para doença de Parkinson?

- A) *Não*
- B) *Sim*

- 1) Ano:
- 2) Alvo:
- 3) Lado:
 - (a) *Esquerdo*
 - (b) *Direito*
 - (c) *Bilateral*

15) Realizou cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo (DBS)?

- A) *Não*
- B) *Sim*

- 1) Ano:
- 2) Alvo:
- 3) Lado:
 - (a) *Esquerdo*
 - (b) *Direito*
 - (c) *Bilateral*

Tratamento atual

16) Usa levodopa atualmente:

A) *Não*

B) *Sim*

- 1) Ano e mês de início de uso:
- 2) Há quanto tempo?
- 3) Dose diária de levodopa padrão (mg): Considerar dose de Stalevo!
- 4) Dose diária de levodopa de liberação lenta (mg):
- 5) Número de tomadas diárias de levodopa:
- 6) Resposta motora inicial ao uso de levodopa:
 - (a) *Melhora total*
 - (b) *Melhora parcial*
 - (c) *Pouca melhora*
 - (d) *Nenhuma melhora*
 - (e) *Não tolerou*
 - (f) *Não lembra*
- 7) Efeitos colaterais agudos da levodopa (pode mais de um):
 - (a) *Nenhum*
 - (b) *Intolerância gástrica*
 - (c) *Tontura*
 - (d) *Outros:.....*

17) Uso atual de agonistas dopaminérgicos:

A) *Não*

B) *Sim*

- 1) Qual:
 - (a) *Bromocriptina*
 - (b) *Pramipexol*
 - (c) *Piribedil*
- 2) Ano de início de uso:
- 3) Dose diária:
- 4) Tempo de uso:

18) Uso atual de inibidor da COMT:

A) *Não*

B) *Sim*

- 1) Qual:
 - (a) *Entacapone*
 - (b) *Tolcapone*
- 2) Dose diária:
- 3) Ano de início de uso:
- 4) Tempo de uso:

19) Uso atual de inibidor da MAOB:

A) *Não*

B) *Sim*

- 1) Qual:
 - (a) *Selegilina*
 - (b) *Rasagilina*
- 2) Dose diária:
- 3) Ano de início de uso:
- 4) Tempo de uso:

20) Uso atual de amantadina:

A) *Não*

B) *Sim*

1) Dose diária:

2) Ano de início de uso:

3) Tempo de uso:

21) Uso atual de anticolinérgicos:

A) *Não*

B) *Sim*

1) Qual:

(a) *Biperideno*

(b) *Triexifenidil*

2) Dose diária:

3) Ano de início de uso:

4) Tempo de uso:

22) Resposta motora ao atual esquema farmacológico:

A) *Melhora total*

B) *Melhora parcial*

C) *Pouca melhora*

D) *Sem melhora*

E) *Não tolerou*

23) Uso atual de antipsicóticos:

A) *Não*

B) *Sim*

1) Qual:

(a) *Quetiapina*

(b) *Clozapina*

(c) *Outros:.....*

2) Dose:

3) Ano de início de uso:

4) Tempo de uso:

24) Uso atual de antidepressivos:

A) *Não*

B) *Sim*

1) Qual?.....

2) Dose:

3) Ano de início de uso:

4) Tempo de uso:

25) Uso atual de benzodiazepínicos:

A) *Não*

B) *Sim*

1) Qual?.....

2) Dose:

3) Ano de início de uso:

4) Tempo de uso:

Complicações motoras (apenas se em uso atual de levodopa)

26) Paciente apresenta períodos refratários à levodopa (momentos em que a medicação parece não fazer efeito)? Considerar presença de flutuação se o paciente utiliza mais de 3 tomadas diárias por razões de controle motor.

- A) Não
- B) Não sabe
- C) Sim

1) Há quanto tempo (meses):

27) Apresenta fenômeno wearing-off (período off ao final do efeito de uma dose; deterioração de fim de dose):

- A) Não
- B) Não sabe
- C) Sim

1) Há quanto tempo (meses):

28) Apresenta efeito on-off (períodos refratários imprevisíveis, podendo ocorrer em qualquer momento, não guardando relação com o momento da ingestão das doses):

- A) Não
- B) Não sabe
- C) Sim

1) Há quanto tempo (meses):

29) Apresenta latência prolongada para efeito da levodopa (fenômeno no-on/delayed-on):

- A) Não
- B) Não sabe
- C) Sim

1) Há quanto tempo (meses):

30) Discinesias (marque todas que precisar):

- A) Não apresenta
 - B) Pico de dose
 - C) *Bifásica: usualmente distônicas; na fase de ausência de efeitos, no momento em que os níveis estão aumentando e iniciando o efeito e no termino do efeito da dose*
 - D) *Discinesias contínuas ou onda quadrada: surgem desde o efeito da levodopa e se mantém até o final da mesma*
 - E) *Distonia do período off: postura distônica, usualmente em membros inferiores, quando paciente está sem o efeito da medicação*
 - F) *Discinesias inclassificáveis: formas em que não é possível classificá-las. Vários tipos de discinesias.*
- 1) Há quanto tempo apresenta discinesias (meses):

Manifestações não-motoras

31) Você percebeu perda do olfato (cheiro das coisas)?

- A) *Não*
 B) *Sim, diminuição parcial*
 C) *Sim, perda total*

32) Você está com o sono agitado, faz gestos dormindo como se estivesse acenando, cumprimentando, chutando ou brigando?

- A) *Não*
 B) *Sim*

33) Você ronca alto ou apresenta pausas na respiração durante o sono?

- A) *Não*
 B) *Sim*

Comorbidades

34) Revisão de Sistemas – Listar todas as outras doenças crônicas que o paciente apresente. Utilize o verso da folha se necessário.

35) Revisão de Fármacos – Listar todo e qualquer medicamento de uso crônico que não tenha sido abordado previamente neste questionário, a sua dose diária e o seu tempo aproximado de uso em anos. Utilize o verso da folha se necessário.

Outras avaliações/informações

36) Percepção subjetiva do estado de saúde. Como o Sr(a) avaliaria o seu estado de saúde em geral atualmente?

- A) *muito ruim*
 B) *ruim*
 C) *médio/moderado*
 D) *boa*
 E) *muito boa*

Tabela de história familiar

Familiar	Total	Afetado	Possivelmente Afetado	Sem doença
Pai	1			
Mãe	1			
Irmão (s)				
Irmã (s)				
Filhos (as)				
Lado Paterno				
Avô	1			
Avó	1			
Tio (s)				
Tia (s)				
Primos (as)				
Lado Materno				
Avô	1			
Avó	1			
Tio (s)				
Tia (s)				
Primos (as)				

Legenda:

AFETADO: diagnóstico feito por médico.

POSSIVELMENTE AFETADO: sintomas sugestivos de DP, mas não diagnosticado por médico.

SEM DOENÇA: assintomático.

Anexo E - Escala modificada de Hoehn & Yahr (Goetz et al., 2004)

Escala Modificada de Hoehn e Yahr (Goetz et al., 2004)

- 1.0: Acometimento unilateral apenas
- 1.5: Acometimento unilateral e axial
- 2.0: Acometimento bilateral sem prejuízo do equilíbrio
- 2.5: Doença bilateral leve com recuperação no *pull test*
- 3.0: Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; fisicamente independente
- 4.0: Incapacidade grave; ainda capaz de caminhar ou ficar de pé sem ajuda
- 5.0: Em cadeira de rodas ou acamado a menos que seja ajudado

Anexo F - Versão revisada da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* pela *Movement Disorders Society (MDS-UPDRS/2008)* (Goetz et al., 2008)

PARTE I – ASPECTOS NÃO MOTORES DAS ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA (NM-AVD)

Fonte principal de informação:

☐ Paciente ☐ Cuidador ☐ Paciente/Cuidador em igual proporção

1.1 COMPROMETIMENTO COGNITIVO	
1.2 ALUCINAÇÕES E PSICOSE	
1. 3. HUMOR DEPRIMIDO	
1. 4. ANSIEDADE	
1.5 APATIA	
1.6 MANIFESTAÇÕES DA SÍNDROME DE DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA	

PARTE II - QUESTIONÁRIO DO PACIENTE

Quem respondeu a esse questionário?

☐ Paciente

☐ Cuidador

☐ Paciente/Cuidador em igual
proporção

PARTE 1: EXPERIÊNCIA DE ASPECTOS NÃO-MOTORES NA VIDA DIÁRIA

1.7. PROBLEMAS NO SONO	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
1.8. SONOLÊNCIA DURANTE O DIA	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
1.9. DOR E OUTRAS SENSações	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
1.10. PROBLEMAS URINÁRIOS	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
1.11. PROBLEMAS INTESTINAIS	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
1.12. TONTURA AO FICAR EM PÉ	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
1.13. FADIGA	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

PARTE 2: EXPERIÊNCIA DE ASPECTOS MOTORES NA VIDA DIÁRIA

2.1. FALA	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.2. SALIVA E BABAÇÃO	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.3. MASTIGAR E ENGOLIR	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.4. ALIMENTAR-SE	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.5. VESTIR-SE	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.6. HIGIENE	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.7. ESCREVER	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.8. ATIVIDADES DE LAZER OU OUTRAS ATIVIDADES	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.9. VIRAR-SE NA CAMA	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.10. TREMOR	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.11. LEVANTAR-SE DA CAMA, DE UM SOFÁ OU SAIR DO CARRO	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.12. CAMINHADA E EQUILÍBRIO	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2.13. TRAVAMENTO	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

PARTE III - EXAME MOTOR	
3.1 FALA	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.2 EXPRESSÃO FACIAL	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.3 RIGIDEZ	Pesc.: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MSD: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MSE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MID: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MIE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.4 BATIDA DOS DEDOS	MSD: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MSE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.5 MOVIMENTOS MANUAIS	MSD: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MSE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.6 PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS	MSD: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MSE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.7 BATIDA DOS DEDOS DO PÉ	MID: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MIE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.8 AGILIDADE DAS PERNAS	MID: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MIE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.9 LEVANTANDO DA CADEIRA	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.10 MARCHA	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.11 CONGELAMENTO DA MARCHA	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.12 ESTABILIDADE POSTURAL	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.13 POSTURA	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.14 BRADICINESIA CORPORAL	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS	MSD: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MSE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS	MSD: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MSE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO	Mento: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MSD: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MSE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MID: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 MIE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
3.18 CONSTÂNCIA DO TREMOR DE REPOUSO	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

IMPACTO DAS DISCINESIAS NA PONTUAÇÃO DO EXAME MOTOR

Havia discinesias (coréia ou distonia) durante o exame?	☐ Não ☐ Sim
Se sim, esses movimento interferiram com a sua avaliação?	☐ Não ☐ Sim

PARTE IV - COMPLICAÇÕES MOTORAS

A. DISCINESIAS (inclusive distonia em OFF)

4.1 TEMPO COM DISCINESIAS

1. Total de horas acordado:
2. Total de horas com discinesia:
3. % discinesias $((2/1)*100)$:

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

4.2 IMPACTO FUNCIONAL DAS DISCINESIAS

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

B. FLUTUAÇÕES MOTORAS

4.3 TEMPO NO ESTADO OFF

1. Total de horas acordado:
2. Total de horas em OFF:
3. % OFF $((2/1)*100)$

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

4.4 IMPACTO FUNCIONAL DAS FLUTUAÇÕES MOTORAS

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

4.5 COMPLEXIDADE DAS FLUTUAÇÕES MOTORAS

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

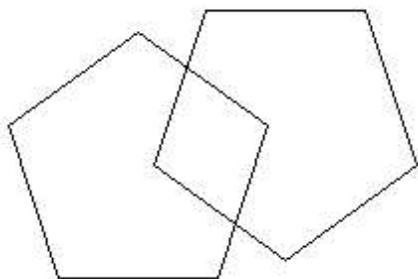
4.6 DISTONIA DOLOROSA DO PERÍODO OFF

1. Total de horas em OFF:
2. Total de horas em OFF com distonia:
3. % distonia em OFF $((2/1)*100)$:

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

Anexo I - Mini-mental State Examination (Folstein et al., 1975)

Orientação		
	Dia da Semana (1 ponto)	
	Dia do Mês (1 ponto)	
	Mês (1 ponto)	
	Ano (1 ponto)	
	Hora Aproximada (1 ponto)	
	Local Específico (1 ponto)	
	Instituição (1 ponto)	
	Bairro ou Rua Próxima (1 ponto)	
	Cidade (1 ponto)	
	Estado (1 ponto)	
Memória Imediata		
	Fale três palavras não relacionadas e pergunte ao paciente pelas 3 palavras. "Pente, Azul e Rua" (3 pontos)	
Atenção e Cálculo		
	Pergunte ao paciente para resolver $(100 - 7)$ sucessivamente, 5 vezes. "93, 86, 79, 72, 65" (5 pontos)	
Evocação		
	Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente. "Pente, Azul e Rua" (3 pontos)	
Linguagem		
	Nomear uma caneta e um relógio (2 pontos)	
	Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)	
	Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão". (3 pontos)	
	Ler e Obedecer: "feche os olhos".	
	Escrever uma frase (1 ponto).	
	Copiar os pentágonos (1 ponto)	
	ESCORE	



Anexo J - Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Pontos																			
		Copiar o cubo	Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)																		
[]	[]	[] Contorno [] Números [] Ponteiros																			
Nomeação		[]/5																			
		[]/3																			
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa						2ª tentativa						Sem Pontuação
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																
1ª tentativa																					
2ª tentativa																					
ATENÇÃO	Leia a sequência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2	[]/2																		
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B																			
Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		[]/3																			
LINGUAGEM	Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []	O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []	[]/2																		
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)		[]/1																			
ABSTRAÇÃO	Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta []	trem - bicicleta []	relógio - régua []																		
EVOCAÇÃO TARDIA	Deve recordar as palavras SEM PISTAS []	Rosto []	Veludo []																		
OPCIONAL	Pista de categoria [] Pista de múltipla escolha []	Igreja []	Margarida []																		
ORIENTAÇÃO		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade																			
TOTAL		Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade []/30																			

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org
Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman

(UNIFESP-SP 2007)

Anexo L - Frontal Assessment Battery (FAB) (Beato et al., 2007)

1. Similaridades (conceituação)

"De que maneira eles são parecidos?"

"Uma banana e uma laranja".

(Caso ocorra falha total: "eles não são parecidos" ou falha parcial: "ambas têm casca", ajude o paciente dizendo: "tanto a banana quanto a laranja são..."; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

"Uma mesa e uma cadeira".

"Uma tulipa, uma rosa e uma margarida".

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

"Diga quantas palavras você puder começando com a letra 'S', qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios".

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: "por exemplo, sapo". Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: "qualquer palavra começando com a letra 'S'". O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

"Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo".

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria "punho-borda-palma".

"Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho".

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: "Agora, faça sozinho".

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

"Bata duas vezes quando eu bater uma vez".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

"Bata uma vez quando eu bater duas vezes".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

"Bata uma vez quando eu bater uma vez".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

"Não bata quando eu bater duas vezes".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

"Não pegue minhas mãos".

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: "Agora, não pegue minhas mãos".

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

TOTAL:

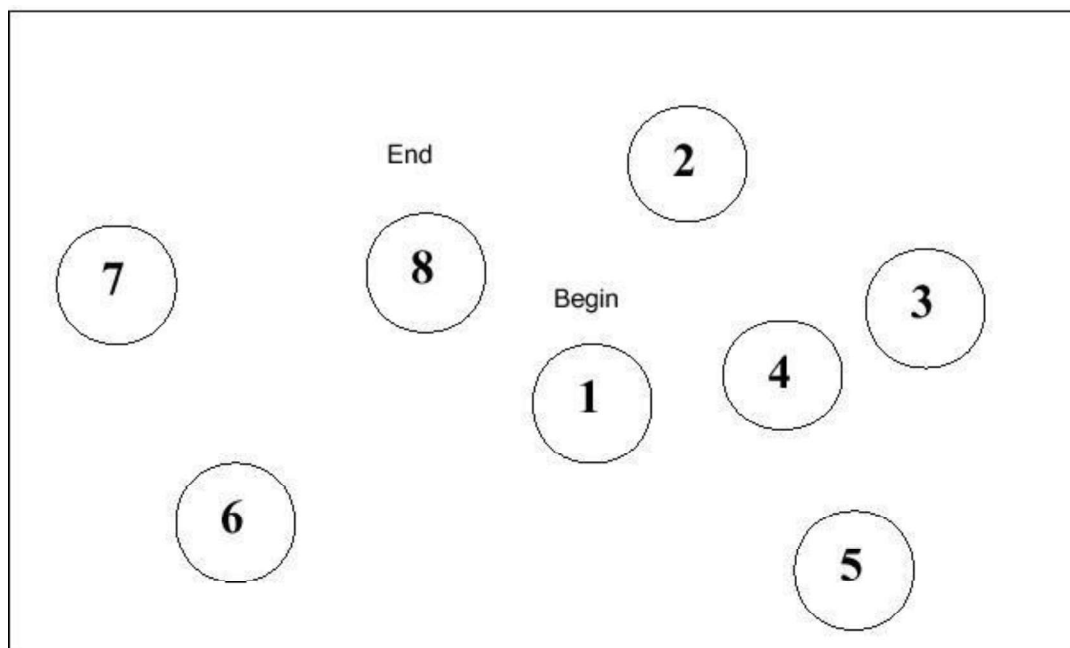
Anexo M - Rey Auditory - Verbal Learning Test (RAVLT) (Ivnik et al., 1990)

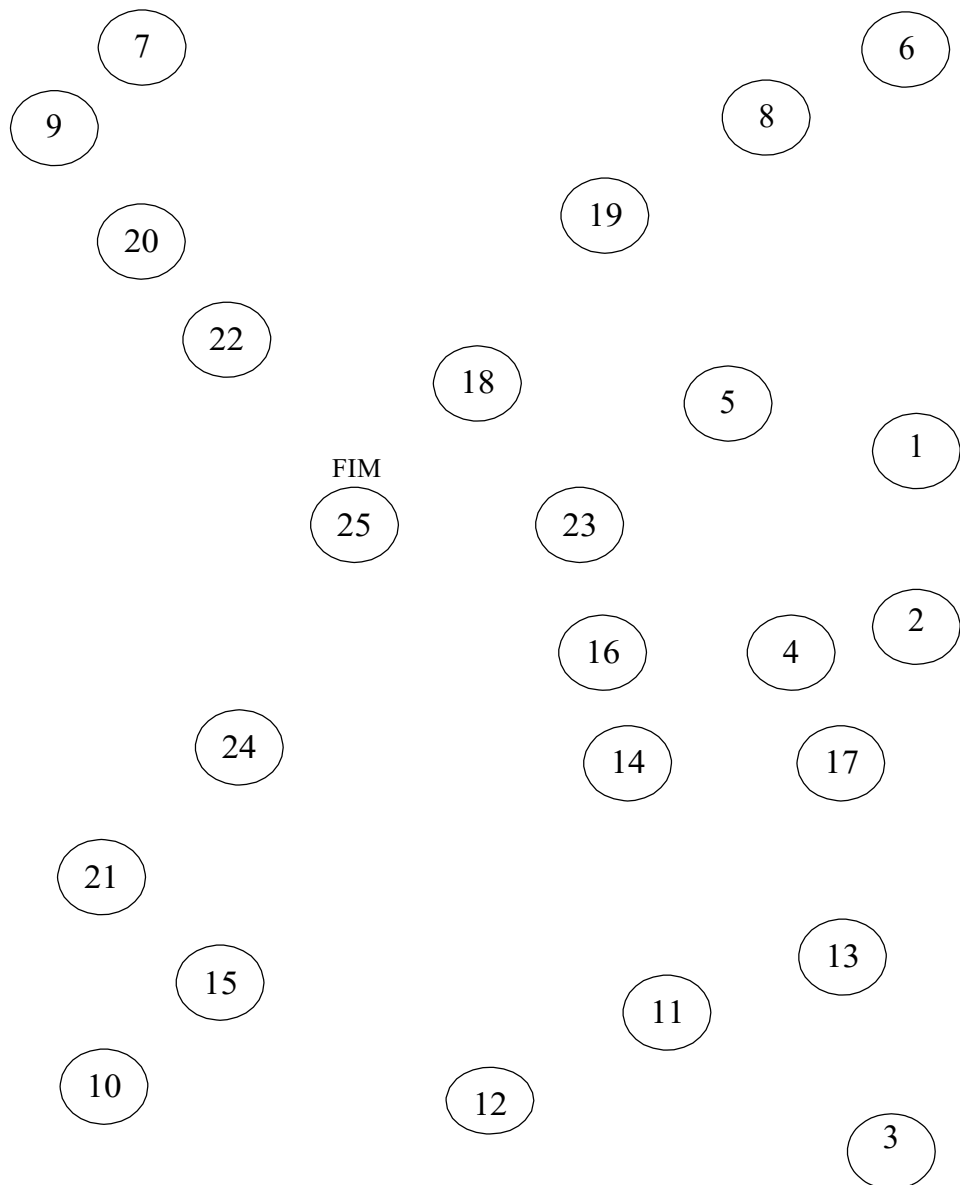
Instrução: Ler a lista A uma vez e pedir para o paciente repetir todas as palavras que lembrar (não é necessário repetir na ordem). Quando o sujeito não lembrar de novas palavras, falar novamente a lista A (repetir o processo 5 vezes). Após, ler a lista B e pedir para repetir as palavras que lembrar. Após, solicitar para o paciente repetir todas as palavras que lembrar da primeira lista (sem pistas, sem repetição da lista) (A6). Após 20 minutos, voltar para a lista A (sem pistas ou repetição da lista) e pedir para repetir as palavras que o paciente lembra (A7).

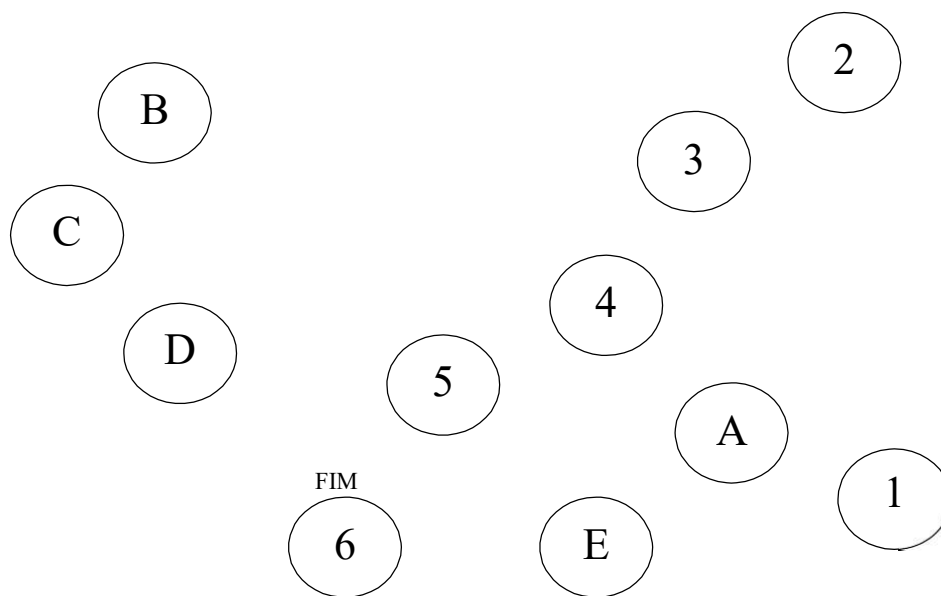
Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1	A6	A7	Lista A
Tambor						Escrivaninha				Tambor
Cortina						Guarda				Cortina
Sino						Ave				Sino
Café						Sapato				Café
Escola						Fogão				Escola
Pai						Montanha				Pai
Lua						Óculos				Lua
Jardim						Toalha				Jardim
Chapéu						Nuvem				Chapéu
Fazendeiro						Navio				Fazendeiro
Nariz						Cordeiro				Nariz
Peru						Revolver				Peru
Cor						Lápis				Cor
Casa						Igreja				Casa
Rio						Peixe				Rio
Corretas						Corretas				Corretas

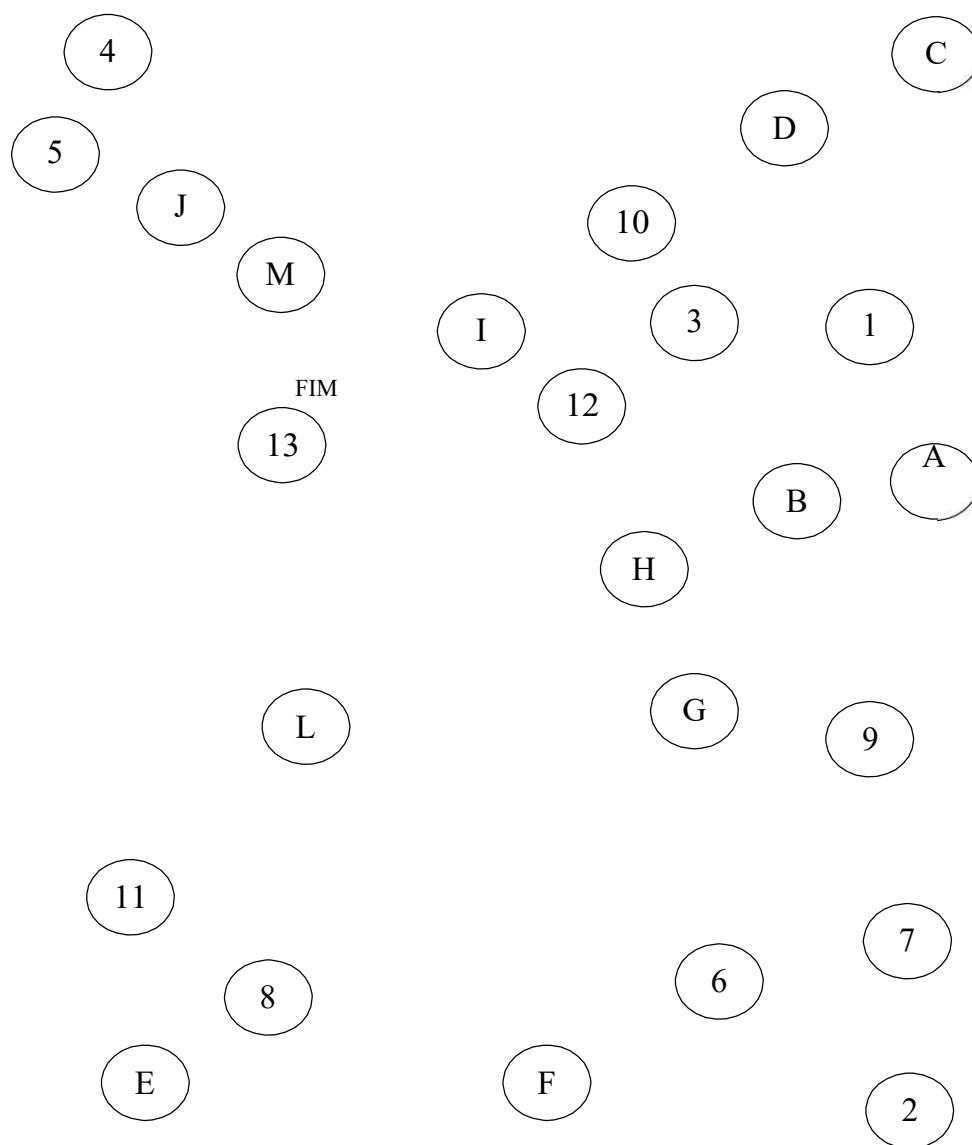
Anexo N - Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958)

A) Trail Making Test Part A (TMT:A)





B) Trail Making Test Part B (TMT:B)



Anexo O - Teste de Fluência Verbal (Tombaugh et al., 1999)

A) Fluência Verbal Categórica (animais)

Instrução: Falar todos os animais que conhece em 1 minuto.

B) Fluência Verbal Fonêmica (FAS)

Instrução: Falar todas as palavras que lembrar iniciando com F, A e S em 1 minuto.

Nomes próprios são desconsiderados; verbos conjugados são contados apenas uma vez.

F	A	S

Anexo P - *Beck Depression Inventory (BDI)* (Gorenstein et al., 1994)

“Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha”.

1.	0- Não me sinto triste 1- Eu me sinto triste 2- Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3- Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2.	0- Não estou especialmente desanimado com relação ao futuro. 1- Eu me sinto desanimado com relação ao futuro. 2- Acho que nada tenho a esperar. 3- Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3.	0- Não me sinto um fracasso. 1- Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2- Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3- Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4.	0- Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1- Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2- Não encontro um prazer real em mais nada. 3- Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5.	0- Não me sinto especialmente culpado. 1- Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2- Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3- Eu me sinto sempre culpado.
6.	0- Não acho que esteja sendo punido. 1- Acho que posso ser punido. 2- Creio que serei punido. 3- Acho que estou sendo punido.
7.	0- Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1- Estou decepcionado comigo mesmo. 2- Estou enjoado de mim. 3- Eu me odeio.
8.	0- Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros. 1- Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2- Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3- Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9.	0- Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1- Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2- Gostaria de me matar. 3- Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10.	0- Não choro mais do que o habitual. 1- Choro mais agora do que costumava. 2- Agora, choro o tempo todo. 3- Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.
11.	0- Não sou mais irritado agora do que já fui. 1- Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2- Atualmente me sinto irritado o tempo todo. 3- Não me irrito mais com as coisas que costumavam me irritar.
12.	0- Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1- Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2- Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3- Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
13.	0- Tomo decisões tão bem como antes. 1- Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2- Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes. 3- Não consigo mais tomar decisões.
14.	0- Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser. 1- Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos. 2- Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos. 3- Acredito que pareço feio.
15.	0- Posso trabalhar tão bem quanto antes. 1- Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa. 2- Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa. 3- Não consigo mais fazer trabalho algum.
16.	0- Consigo dormir tão bem quanto o habitual. 1- Não durmo tão bem quanto costumava. 2- Acordo uma ou duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir. 3- Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17.	0- Não fico mais cansado do que o habitual. 1- Fico cansado com mais facilidade do que o habitual. 2- Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa. 3- Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18.	0- Meu apetite não está pior do que o habitual. 1- Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser. 2- Meu apetite está muito pior agora. 3- Não tenho mais nenhum apetite.
19.	0- Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente. 1- Perdi mais de dois quilos e meio. 2- Perdi mais de cinco quilos. 3- Perdi mais de sete quilos. Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: () Sim () Não

20.	0- 1- 2- 3-	Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual. Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição no estômago ou prisão de ventre. Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa. Estou tão preocupado com problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
21.	0- 1- 2- 3-	Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo. Estou menos interessado por sexo do que costumava estar. Estou muito menos interessado em sexo atualmente. Perdi totalmente o interesse por sexo.

Anexo Q - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do Sistema Dopaminérgico Através da Quantificação da Densidade do DAT por SPECT-CT em Pacientes com Diagnóstico Clínico de Doença de Parkinson Provável e sua Correlação com Achados Clínicos

Pesquisador: Carlos Roberto de Mello Rieder

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54253415.7.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.521.500

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal, retrospectivo, a ser realizado com 84 pacientes que realizaram o exame SPECT -CT utilizando 99mTC - TRODAT -1, no período de junho de 2012 a julho de 2015, na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre que tem como objetivo correlacionar os achados deste exame de neuroimagem com o quadro clínico destes pacientes com diagnóstico provável de doença de Parkinson.

Objetivo da Pesquisa:

Correlacionar os achados de neuroimagem obtidos através de 99mTC – TRODAT-1 (SPECT-CT) com o quadro clínico de pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson provável, utilizando dados do transportador ativo da Dopamina com escores de uma avaliação neuropsiquiátrica global e destes com características clínicas da doença com os escores obtidos em escalas de estadiamento da doença com os escores obtidos em escalas de avaliação funcional, correlacionando as características clínicas da doença com os excorss de uma avaliação neuropsiquiátrica global.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador declara sobre:

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

Riscos: este estudo é isento de riscos. Não serão realizados procedimentos invasivos, nem modificações no tratamento dos pacientes. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais, isto é, só os pesquisadores saberão o que foi respondido e o nome dos sujeitos no estudo não serão divulgados em momento algum, sendo mantido o sigilo sobre a participação.

Benefícios: proporcionar um melhor entendimento sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao quadro clínico de indivíduos com doença de Parkinson.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foram anexados à Plataforma Brasil e estão adequados os seguintes documentos: Folha de Rosto para Pesquisa envolvendo seres humanos, Formulário de Inscrição de Projetos de Pesquisa – CEP da ISCMPA, Orçamento, Cronograma, Termo de compromisso para utilização de dados de prontuários, Declaração de Confidencialidade do sujeito no estudo, Declaração de autorização da Chefia responsável, Declaração de uso e publicação de dados, Declaração de uso de dados e materiais, Declaração de isenção de ônus à Instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador declara sobre:

Crêterios de Inclusão: pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson provável, segundo os critérios do Queen Square Brain Bank; pacientes que tenham sido submetidos ao exame de 99mTc-TRODAT-1 (SPECT CT) no Serviço de Medicina Nuclear da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre entre os meses de junho de 2012 a julho de 2015; pacientes provenientes do Ambulatório de Neurologia da Santa Casa e das clínicas particulares dos autores do presente trabalho; pacientes que concordarem e assinarem o TCLE.

Crêterio de Exclusão:

Pacientes com: 1) antecedentes de acidente vascular cerebral de repetição, 2) antecedentes de traumatismos crânio encefálicos de repetição, 3) crises ocuóginas 4) remissão duradoura dos sintomas 5) paralisia supranuclear do olhar vertical para baixo 6) sinais de disautonomia precoces a acentuados 7) falta de resposta a doses adequadas de levodopa 8) demência precoce 9) presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante em exame de imagem 10) progressão em degraus dos sintomas parkinsonianos 11) antecedentes de encefalites 12) tratamentos com neurolépticos no início dos sintomas 13) sintomas unilaterais após 3 anos de evolução 14) sinais cerebelares 15) sinal de Babinski e 16) exposição ao 1-metil 4-fenil-1,2,3,6 – tetradropidina (MPTP).

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer			
Bairro: 6º andar - Centro	CEP: 90.020-090		
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE		
Telefone: (51)3214-8571	Fax: (51)3214-8571	E-mail: cep@santacasa.tche.br	

Recomendações:

Sobre o TCLE:

Há informação no TCLE que "Este estudo é isento de risco". Recomenda-se adequar esta descrição já que no parágrafo descreve de forma indireta os riscos de sigilo dos dados do paciente, por exemplo, conforme descrito no parágrafo: "Este estudo é isento de risco. Não serão realizados procedimentos invasivos, nem modificações no tratamento que você está fazendo. Você deverá tomar a medicação prescrita por seu médico, assim como faz todos os dias. Participando do estudo, você estará contribuindo para um melhor entendimento da doença de Parkinson. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais, isto é, só os pesquisadores saberão o que foi respondido e o seu nome não será divulgado em momento algum, sendo mantido o sigilo sobre sua participação".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não aplicável.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_611373.pdf	16/03/2016 15:34:51		Aceito
Cronograma	Cronograma_PBR_2.PDF	16/03/2016 15:32:15	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_Completo_PBR_2.pdf	16/03/2016 11:38:47	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Apendice_D_TCLE_PBR_2.pdf	16/03/2016 11:37:58	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Isencao_Onus_Instituicao_PBR.pdf	30/11/2015 16:56:37	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Uso_Dados_Materiais_PBR.pdf	30/11/2015 16:55:13	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Uso_Publicacao_Dados_PBR.pdf	30/11/2015 16:54:08	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Confidencialidade_Sujeito_PBR.pdf	30/11/2015 16:52:41	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Autorizacao_Chefia_Responsavel_PBR.pdf	30/11/2015 16:51:22	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_PBR.pdf	30/11/2015 16:47:17	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Compromisso_Utilizacao_Dados_Prontuarios_PBR.pdf	25/11/2015 12:50:49	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Formulario_Inscricao_PBR.pdf	25/11/2015 12:47:37	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito
Orçamento	Orcamento_PBR.pdf	25/11/2015 12:35:53	Luís Henrique Tieppo Fornari	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 29 de Abril de 2016

Assinado por:
Carlos Henrique Munhoz Olea
 (Coordenador)

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer**Bairro:** 6º andar - Centro**CEP:** 90.020-090**UF:** RS**Município:** PORTO ALEGRE**Telefone:** (51)3214-8571**Fax:** (51)3214-8571**E-mail:** cep@santacasa.tche.br