

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

**MIRELA XAVIER DE MELLO MEGA**

**Correlação entre a densidade de transportadores dopaminérgicos no corpo estriado, a progressão da doença e o grau de incapacidade em pacientes com doença de Parkinson**

São Carlos

2023

**MIRELA XAVIER DE MELLO MEGA**

**Correlação entre a densidade de transportadores dopaminérgicos no corpo estriado, a progressão da doença e o grau de incapacidade em pacientes com doença de Parkinson**

**VERSÃO CORRIGIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia da Escola de Engenharia de São Carlos – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Lauro Wichert Ana

São Carlos

2023

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Dr. Sérgio Rodrigues Fontes da EESC/USP com os dados inseridos pelo(a) autor(a).

M496c	Mega, Mirela Correlação entre a densidade de transportadores dopaminérgicos no corpo estriado, a progressão da doença e o grau de incapacidade em pacientes com doença de Parkinson. / Mirela Mega; orientador Lauro Wichert-Ana. São Carlos, 2023.  Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia e Área de Concentração em Bioengenharia -- Escola de Engenharia de São Carlos; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, 2023.  1. Doença de Parkinson. 2. SPECT. 3. TRODAT-1. 4. Sistema Dopaminérgico. 5. Sintomas Motores. I. Título.
-------	---

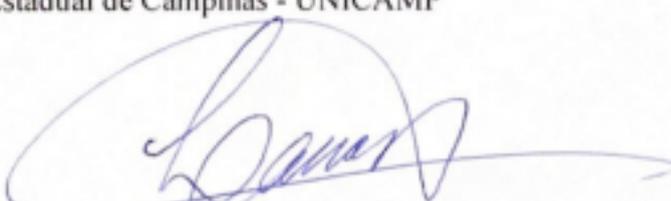
Eduardo Graziosi Silva - CRB - 8/8907

## FOLHA DE JULGAMENTO

**Candidato(a): Mirela Xavier de Mello Mega**

Título: “Correlação entre a densidade de transportadores dopaminérgicos no corpo estriado, a progressão da doença e o grau de incapacidade em pacientes com doença de Parkinson”

Data da defesa: 25/05/2023

<b>Comissão Julgadora</b>	<b>Resultado</b>
Prof(a). Dr(a). Lauro Wichert Ana FMRP/USP - <b>Orientador</b>	<u>Não Votante</u>
Prof(a). Dr(a). Eder Rezende Moraes Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto - FFCLRP/USP	<u>Aprovada</u>
Prof(a). Dr(a). Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP/USP	<u>Aprovada</u>
Prof(a). Dr(a). Sérgio Querino Brunetto Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP	<u>Aprovada</u>
 Prof(a). Dr(a). Lauro Wichert Ana - Orientador	

Presidente da Comissão de Pós-Graduação: Prof. Dr. Adair Roberto Aguiar

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a minha  
família, meu esposo e meu filho pela  
compreensão, carinho, apoio e  
incentivo.*

## AGRADECIMENTOS

Iniciar um trabalho de mestrado me permitiu vivenciar uma longa viagem por diversas experiências, permeadas por muitos desafios, tristezas, angústias, alegrias e percalços pelo caminho. Mesmo que a jornada se apresente de forma solitária, o que é natural para qualquer pesquisador, a vida em um grupo de pesquisa, reúne com toda a teia do saber, várias pessoas que contribuem de forma indispensável e interdisciplinar com apoio, dedicação, compreensão e parceria de forma a auxiliar e encontrar o melhor caminho e direção em cada momento da jornada.

Gostaria de dedicar e agradecer a força, apoio e dedicação de várias pessoas que me acompanharam neste caminho, e a quem dedico especialmente este projeto.

Aos pais, em especial a minha mãe Silvia Mara Xavier de Mello, que foi minha maior incentivadora e inspiração. Através dela, eu aprendi que o único caminho para o sucesso se dá pela educação. Professora, que me educou além da sala de aula, me educou para a vida. Obrigada mãe, por acreditar em mim. Sei que você compartilha da minha conquista. A minha avó Lúcia, agradeço cada Ave Maria, cada minuto de interseção. Você foi exemplo de fé, perseverança e amor para mim. Obrigada por todo o seu amor.

Agradeço aos amores da minha vida, meu esposo Fabiano Mega e meu filho João Gabriel de Mello Mega. Com toda a certeza, vocês foram a minha força, o meu equilíbrio, o meu alento, a minha alegria, o meu refúgio no decorrer dessa jornada. Sem a força, o amor, o companheirismo e incentivo de vocês eu não teria conseguido. Agradeço a enorme compreensão e generosidade, pelas vezes que precisei me ausentar dos momentos em família para que o trabalho pudesse ser realizado. Vocês sabem trazer o meu sorriso, vocês foram e são o estímulo para a minha caminhada.

Com grande carinho e gratidão, agradeço especialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Lauro Wichert-Ana, que sempre acreditou em mim, mesmo nos momentos em que eu não acredito que seria capaz, agradeço a sua orientação exemplar pautada por um elevado e rigoroso nível científico e acadêmico sempre direcionando seus orientandos na trilha do saber e da busca incansável pelo conhecimento. Agradeço seu interesse permanente e fecundo sempre com uma visão crítica e oportuna, pelo seu empenho e dedicação impecável, por vezes você se abdicou dos seus momentos de descanso e lazer para me auxiliar, pela sua paciência e zelo, contribuindo e me auxiliando passo a passo com muita dedicação, para chegar a minha conquista, o trabalho realizado.

Aos meus amigos e colegas do grupo de pesquisa do setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-SP-HC-FMRP, que contribuíram de forma interdisciplinar na realização e direcionamento do trabalho, sempre me auxiliando a cada passo da pesquisa.

Especialmente agradeço a minha amiga e professora, Dra. Ana Carolina Trevisan que me lapidou desde a minha graduação. Através do seu exemplo de dedicação, amor à profissão, perseverança, apoio e motivação incondicional você ajudou este trabalho a se tornar uma experiência inesquecível. Muito obrigada por acreditar no meu potencial e me incentivar a nunca desistir dos meus sonhos. Sou grata a Deus pela nossa amizade.

Ao meu amigo e professor, Mestre Leonardo Alexandre Santos, agradeço seu apoio, auxílio, direcionamento e ensinamento. Obrigada por toda ajuda e orientação exemplar.

Aos meus queridos amigos, Especialista Lucas Romero Galvão Silva , Mestre Adryelle do Nascimento Arantes e Mestre Lucas Emmanuel Lopes e Santos, que sempre estiveram comigo no decorrer desta jornada. Obrigada por toda a dedicação, empenho, carinho e por toda a companhia dos momentos de dificuldade e de estudo. Sou muito grata a Deus por ter vocês na minha vida.

Ao Dr. Felipe Arriva Pitella, que me auxiliou no caminhar da pesquisa, agradeço a confiança e todo o ensinamento.

Por fim, o meu agradecimento mais importante: agradeço a Deus e a Nossa Senhora por me acompanharem nessa jornada. Uma jornada longa, com muitas dificuldades, mas com muitas alegrias e conquistas. Obrigada por todas as bênçãos derramadas, por todos os anjos que entraram na minha vida em forma de grandes presentes. Obrigada por ter me dado forças, resiliência, discernimento, paciência e temperança para compreender que tudo concorre para o bem daqueles que amam a Deus. Muito obrigada pelo dom da minha vida, obrigada por me permitir ser o teu semblante para todos os que vieram até mim ao longo da jornada, sem a sua presença, nenhuma conquista seria possível.

## EPÍGRAFE

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.*  
*(Marthin Luther King)*

## RESUMO

MEGA, M. X. M. **Correlação entre a densidade de transportadores dopaminérgicos no corpo estriado, a progressão da doença e o grau de incapacidade em pacientes com doença de Parkinson.** 2023. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2023.

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio progressivo e degenerativo do Sistema Nervoso Central (SNC) que acomete os neurônios, substância nigra até os gânglios da base que tem por composição o putâmen e o núcleo caudado, onde há liberação de neurotransmissores de dopamina que se degeneram na DP. Estes pacientes apresentam alguns sinais e sintomas que aparecem sutilmente e aumentam de forma progressiva. Um dos principais sinais são as contrações involuntárias dos músculos esqueléticos tanto dos membros inferiores quanto superiores, os quais podem contrair e relaxar alternadamente e involuntariamente, levando as mãos a se agitarem. Para avaliar esta patologia o SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) cerebral com o radiofármaco [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 é um grande aliado, pois permite avaliar respectivamente a perda das terminações dos neurônios dopaminérgicos no corpo estriado dos pacientes com a DP. OBJETIVO: Avaliar a contribuição do modelo auto construído no software 3D Slicer para a quantificação do índice de ligação do radiofármaco [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 e sua correlação a a incapacidade funcional e comprometimento motor na Doença de Parkinson. MATERIAIS E MÉTODOS: Foi realizada uma análise retrospectiva com 31 pacientes diagnosticados com DP. Nesta análise, as imagens de SPECT com o radiofármaco [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 dos pacientes foram correlacionadas com as imagens neurológicas de um grupo controle de voluntários saudáveis. As imagens foram alinhadas manualmente no software 3D Slicer e como forma de registrar as imagens no mesmo espaço padrão do Montreal Neurological Institute (MNI), um modelo cerebral  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT foi utilizado. Esse modelo foi usado como referência devido à sua alta ligação estriatal específica. Em seguida, a média das imagens alinhadas dos voluntários saudáveis se tornou o template a ser utilizado para o processamento dos pacientes e através do programa Statistical Parametric Mapping (SPM 12) que funciona sobre a plataforma do MATLAB (Mathworks Inc, Sherborn, MA, USA), de forma a quantificar e extrair os valores de BPI (Índice de Potencial de Ligação), correlacionando os dados com os sintomas motores (UPDRS-III) e com o grau de incapacidade dos pacientes (HYS). A precisão dos resultados da quantificação foi avaliada por comparação e correlação com dois métodos manuais diferentes: observador 1 e observador 2 realizados por médicos especialistas em medicina nuclear e o modelo auto construído a partir do software 3D Slicer. RESULTADOS: Após as quantificações, análises,

extração dos valores do BPI para as regiões do corpo estriado nos dois hemisférios e os valores ipsilateral e contralateral pelo 3D slicer e os observadores 1 e 2, observamos possíveis alterações na densidade dos transportadores dopaminérgicos (DAT) nas regiões anatômicas pertencentes ao corpo estriado e uma correlação positiva entre as duas técnicas de quantificação. Foi observado correlação estatisticamente significativa apenas entre os observadores 1 e 2 e o 3D slicer para a região do caudado direito e a escala UPDRS-III. As correlações entre as regiões ipsilateral, contralateral e considerando a lateralização dos sintomas entre o 3D slicer e os observadores 1 e 2, demonstraram uma correlação entre si, mas não entre as escalas UPDRS-III e HYS. **CONCLUSÕES:** Nosso estudo demonstrou que houve correlação entre as quantificações pelo método manual e pelo modelo SLICER, demonstrando que este último apresentou uma boa reprodutibilidade na avaliação das imagens com [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1, mas, não houve correlação entre a quantificação do slicer e dos observadores com as escalas de comprometimento motor (UPDRS-III) e incapacidade funcional (HYS).

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Sintomas motores. Sistema dopaminérgico. SPECT. TRODAT-1.

## ABSTRACT

MEGA, M. X. M. **Correlation between the density of dopaminergic transporters in the striatum, disease progression and the degree of disability in patients with Parkinson's disease.** 2023. Dissertation (Master 's) – São Carlos School of Engineering, University of São Paulo, 2023.

Parkinson's disease (PD) is a progressive and degenerative disorder of the Central Nervous System (CNS) that affects neurons, substantia nigra to the basal ganglia, which comprises the putamen and caudate nucleus, where there is release of dopamine neurotransmitters. that degenerate in PD. These patients have some signs and symptoms that appear subtly and progressively increase. One of the main signs is the involuntary contractions of the skeletal muscles of both the lower and upper limbs, which can contract and relax alternately and involuntarily, causing the hands to shake. In order to evaluate this pathology, SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) of the brain with the radiopharmaceutical [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1 is a great ally, as it allows to evaluate, respectively, the loss of dopaminergic neuron endings in the striatum of patients with PD. **OBJECTIVE:** To evaluate the contribution of the self-built model in the 3D Slicer software for the quantification of the binding index of the radiopharmaceutical [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1 and its correlation with functional disability and motor impairment in Parkinson's disease. **MATERIALS AND METHODS:** A retrospective analysis will be performed with 31 patients diagnosed with PD. In this analysis, the SPECT images with the radiopharmaceutical [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1 of the patients will be correlated with the neurological images of a control group of healthy volunteers. The images were manually aligned in the 3D Slicer software and as a way to register the images in the same standard space of the Montreal Neurological Institute (MNI), a <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT brain model was used. This model was used as a reference due to its high specific striatal binding. Then, the average of the aligned images of the healthy volunteers became the template to be used for the processing of the patients and through the Statistical Parametric Mapping (SPM 12) program that works on the MATLAB platform (Mathworks Inc, Sherborn, MA, USA ), in order to quantify and extract the BPI values (Binding Potential Index), correlating the data with the motor symptoms (UPDRS-III) and with the degree of disability of the patients (HYS). The accuracy of the quantification results was evaluated by comparison and correlation with two different manual methods: observer 1 and observer 2 performed by physicians specialized in nuclear medicine and the self-constructed model using the 3D Slicer software. **RESULTS:** After quantification, analysis, extraction of BPI values for the regions of the striatum in both hemispheres and the ipsilateral and contralateral values by

the 3D slicer and observers 1 and 2, we observed possible changes in the density of dopaminergic transporters (DAT) in the anatomical regions belonging to the corpus striatum and a positive correlation between the two quantification techniques. A statistically significant correlation was observed only between observers 1 and 2 and the 3D slicer for the right caudate region and the UPDRS-III scale. The correlations between the ipsilateral and contralateral regions and considering the lateralization of symptoms between the 3D slicer and observers 1 and 2 showed a correlation between each other, but not between the UPDRS-III and HYS scales. CONCLUSIONS: Our study demonstrated that there was a correlation between quantifications by the manual method and by the SLICER model, demonstrating that the latter presented good reproducibility in the evaluation of images with [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1, but there was no correlation between the quantification of the slicer and of observers with the scales of motor impairment (UPDRS-III) and functional disability (HYS).

**Keywords:** Parkinson's disease. Motor symptoms. Dopaminergic system. SPECT. TRODAT-1.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1–Representação da ação dos Transportadores Dopaminérgicos (TDA) na fenda sináptica.....	21
Figura 2 –Técnicas de neuroimagem utilizadas para o diagnóstico da doença de Parkinson..	26
Figura 3–Esquema do dispositivo Gama Câmara utilizado para aquisição de imagens cintilográficas.....	27
Figura 4–Modelo desenvolvido manualmente no Software 3D Slicer (a). Imagem das ROIs anatômicas selecionadas no <i>Automated anatomical labelling atlas 3</i> (AAL3) dilatadas por um fator de 1(F) (b).....	33
Figura 5–Etapa de processamento das imagens de [ <sup>99m</sup> Tc]Tc-TRODAT-1 dos 31 pacientes com DP baseado no modelo construído no 3D Slicer no SPM 12.....	34
Figura 6–Seleção manual das ROIs dos caudados e dos putâmens nos dois hemisférios e o occipital como referência para o BG ( <i>background</i> ) pelos <i>observadores 1 e 2</i> (a).....	35
Figura 7–Análise de Bland-Altman pela técnica manual do observador 1 com o do observador 2 para o núcleo caudado direito (a), núcleo caudado esquerdo (b), putamen direito (c) e do putamen esquerdo (d), utilizando a lateralidade anatômica, direita e esquerda.....	37
Figura 8–Correlação de Pearson entre o BPI obtido pela técnica manual do observador 1 com o do observador 2 para o núcleo caudado direito (a), núcleo caudado esquerdo (b), putamen direito (c) e do putamen esquerdo (d), utilizando a lateralidade anatômica, direita e esquerda.....	43
Figura 9–Correlação de Pearson entre o BPI pelo 3D Slicer e aqueles obtidos pelos observadores 1 e 2, para cada estrutura do corpo estriado.....	44
Figura 10–Correlação de Pearson entre o BPI de cada estrutura do corpo estriado pelo 3D slicer e pelos observadores 1 e 2, e as pontuações da escala UPDRS-III.....	51
Figura 11–Correlação de Pearson entre o BPI de cada estrutura do corpo estriado pelo 3D slicer e pelos observadores 1 e 2, com as pontuações da escala HYS.....	54
Figura 12–Correlação de Pearson entre os BPI do 3D slicer e a escala HYS para as regiões do corpo estriado, ipsilateral e contralateral.....	60
Figura 13–Correlação de Pearson entre o BPI do núcleo caudado ipsilateral com o contralateral, calculado a partir do modelo de regressão linear.....	61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1–Dados de variabilidade dos valores de BPI calculados entre os métodos.....	36
Tabela 2–Características clínicas e demográficas de 31 pacientes com doença de Parkinson.....	40
Tabela 3–Valores do Índice do Potencial de Ligação (BPI, <i>binding potential index</i> ) calculados a partir das contagens de [ <sup>99m</sup> Tc]Tc-TRODAT-1 e extraídos pelos três métodos (software 3D Slicer, observadores 1 e 2) em pacientes com doença de Parkinson.....	42
Tabela 4–Comparação entre as variâncias das médias de BPI dos três métodos de quantificação do corpo estriado, 3D slicer, observadores 1 e 2.....	46
Tabela 5–Valores descritivos da média, máximo, mínimo e percentis para o BPI nas estruturas do corpo estriado extraídos a partir do software 3D Slicer.....	47
Tabela 6–Correlação de Spearman do BPI pelo software 3D slicer com os valores de BPI obtidos pelo método manual a partir dos <i>observadores 1 e 2</i> . Oportunamente, correlação também do BPI pelo 3D Slicer com as escalas UPDRS-III e HYS.....	48
Tabela 7–Correlação de Spearman dos valores do BPI pelo modelo auto construído no software 3D slicer com os valores de BPI obtidos pelo método manual a partir dos <i>observadores 1 e 2</i> . Oportunamente, correlação também do BPI pelo 3D Slicer para as regiões do estriado ipsilateral e contralateral com as escalas UPDRS-III e HYS.....	49
Tabela 8–Correlação dos valores de BPI obtidos pelo método manual a partir dos observadores 1 e 2 com as pontuações da escala UPDRS-III.....	53
Tabela 9–Comparação entre as médias dos BPI's dos observadores O1,O2 e do Slicer com a escala UPDRS-III, a lateralidade patológica e a lateralidade anatômica.....	53
Tabela 10–Comparação entre as médias do BPI (BPI, <i>binding potential index</i> ) pelo 3D Slicer nos pacientes com HYS leve versus moderado e grave.....	56
Tabela 11–Comparação entre as médias dos BPI 's dos observadores O1,O2 e o modelo auto construído no 3D Slicer com a escala HYS, a lateralidade patológica e a lateralidade anatômica.....	58
Tabela 12–Correlação de Pearson do BPI pelo software 3D slicer com a escala HYS para as estruturas do corpo estriado.....	59
Tabela 13–Comparação das médias dos valores do BPI das regiões do corpo estriado entre os hemisférios ipsilateral e contralateral pelo modelo desenvolvido no 3D Slicer.....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<sup>123</sup>I- Iodo-123

<sup>99m</sup>Tc- Tecnécio-99m

**AACD**- Enzima Aminoácido Descarboxilase

**AAL**- Automated Anatomical Labeling

**ATV**- Área tegmental ventral

**BDT**- Brain Dopamine Transport

**BG**- Background

**BPI**- *Binding Potential Index*

**CA**- Núcleo Caudado

**CT**-Tomografia Computadorizada, do inglês Computed Tomography

**DAT**- Transportador Dopaminérgico

**DICOM**- Digital Imaging and Communication in Medicine

**DA**- Dopamina

**DP**- Doença de Parkinson

**EBW**- Extended Brilliance Workspace Philips

**FWHM**- Largura total da metade do máximo, do inglês full-width at half maximum

**GUI**- Interface gráfica do usuário

**HCRP**- Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

**HYS**- Hoehn and Yahr Scale

**IPSI**- Ipsilateral

**LEHR**- Low Energy High Resolution

**MATLAB**- Matrix Laboratory

**MBq**- Megabecquerel

**MNI**- Montreal Neurological Institute

**MRI-** *Magnetic resonance imaging*

**OSEM-** *Ordered Subset Expectation Maximization*

**PET-** Positron Emission Tomography

**PU-** Putamen

**ROI-** Área de interesse, do inglês Region of Interest

**SNC-** Sistema Nervoso Central

**SPECT-** *Single Photon Emission Computed Tomography*

**SPM-** Statistical Parametric Mapping

**ST-** Corpo Estriado

**TDA-** Transportadores Dopaminérgicos

**TH-** Tirosina Hidroxilase

**UPDRS-** Unified Parkinson's Disease Rating Scale

**VOI-** Volume de interesse, do inglês volume of Interest

## LISTA DE SÍMBOLOS

$r$  Coeficiente de correlação de Pearson.

$\rho$  Coeficiente de correlação de Spearman.

$BKG_{counts}$  Concentração de contagens da radiação de fundo dentro da ROI específica (occipital).

$ROI_{counts}$  Concentração de contagens dentro da ROI específica.

## SUMÁRIO

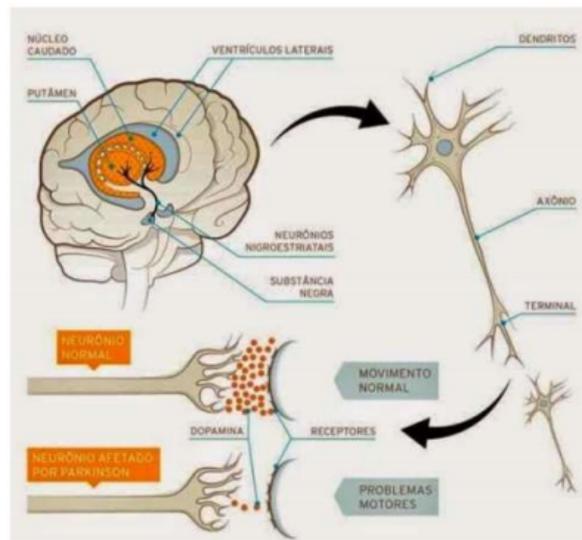
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>20</b>
1.1 Vias Dopaminérgicas.....	23
1.1.2 Alterações no Sistema Dopaminérgico.....	24
1.1.3 Manifestações Clínicas.....	24
1.1.4 Sinais e Sintomas Motores.....	25
<b>2 ASPECTOS TECNOLÓGICOS DA NEUROIMAGEM.....</b>	<b>26</b>
2.1 SPECT- <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> .....	27
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>28</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
4.1 Objetivos Geral.....	29
4.2 Objetivo Específicos.....	29
<b>5 METODOLOGIA.....</b>	<b>30</b>
5.1 Critérios de Inclusão.....	30
5.2 SPECT- <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> com [ <sup>99m</sup> Tc]Tc-TRODAT-1.....	30
5.3 Processamento dos SPECT- <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> cerebrais com [ <sup>99m</sup> Tc]Tc-TRODAT-1.....	31
5.4 Desenvolvimento do Template para processamento das imagens com [ <sup>99m</sup> Tc]Tc-TRODAT-1 no Software 3D Slicer.....	31
5.4.1-Quantificação manual pelo <i>observador 1 e observador 2</i> e análise dos dados.....	34
5.4.2-Cálculo do BPI - <i>Índice de Potencial de Ligação</i> .....	35
5.4.3-Cálculo da Variabilidade.....	36
5.4.4-Análise de Bland-Altman.....	36
<b>6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>38</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
7.1 Dados demográficos.....	39
7.2 Correlação entre os índices de ligação do radiofármaco (BPI) pelo software 3D slicer com a técnica manual obtida pelos observadores 1 e 2.....	42
7.3 Correlação entre o BPI pelo software 3D Slicer e dos observadores 1 e 2 com as estruturas do corpo estriado segundo a lateralidade anatômica (direita e esquerda) e a patológica (ipsilateral e contralateral ao lado dos sintomas).....	46

7.4 Índice de ligação do radiofármaco (BPI) para as estruturas do corpo em função da pontuação das escalas UPDRS e HYS.....	50
<b>8 DISCUSSÃO.....</b>	<b>62</b>
<b>9 CONCLUSÃO.....</b>	<b>67</b>
<b>10 PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>68</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO A –Tabelas dos valores médios de contagens coletados para cada região de Interesse pelo <i>observador 01</i>, <i>observador 02</i> e o Software 3d Slicer.....</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma patologia que tem como característica um transtorno neurodegenerativo progressivo causado pela perda seletiva de neurônios dopaminérgicos localizados na substância nigra. Sob circunstâncias normais, os neurônios dopaminérgicos da substância nigra emitem axônios que se conectam com outras células do corpo estriado (putâmen núcleo e caudado) e através de sinapses liberam a dopamina nos terminais sinápticos desta região (TREVISAN, 2015). Muitos neurônios presentes na substância nigra são destruídos em pacientes portadores da DP, acarretando lentidão nos movimentos, perda motora, tremores, instabilidade postural e alguns sintomas não motores como disfunção cognitiva, depressão e características psiquiátricas. As alterações não são restritas somente à substância nigra e podem estar presentes em outros núcleos do tronco cerebral (núcleo motor dorsal do vago, córtex cerebral e neurônios periféricos), como os do plexo mioentérico. A presença do processo degenerativo, além do sistema nigroestriatal, pode explicar vários sinais e sintomas não motores como alterações do olfato, distúrbios do sono, hipotensão postural, constipação, mudanças emocionais, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos e demência (TREVISAN, 2015). O processo do transporte dopaminérgico dá-se, quando a dopamina presente no corpo estriado é armazenada em vesículas intracelulares na região pré-sináptica. Para que esta dopamina seja liberada e transportada para o meio intra-sináptico um potencial de ação realiza a passagem através deste axônio. Após este processo, a dopamina é liberada na fenda sináptica, onde ocorre uma interação entre os receptores pós- e pré-sinápticos sendo metabolizadas ou devolvidas para o terminal pré-sináptico com o auxílio dos Transportadores Dopaminérgicos (TDA). Os TDA modulam a concentração sináptica de dopamina nos terminais pré-sinápticos dos neurônios dopaminérgicos através de mecanismos elétricos acoplados ao  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  (SHIH, 2006) de forma a controlar a atividade motora e cognitiva (Figura 1).

**Figura 1:** Representação da ação dos Transportadores Dopaminérgicos (TDA) na fenda sináptica.



Fonte: PIVETTA (2011).

Antes do desenvolvimento de técnicas de neuroimagem molecular o diagnóstico para a DP era apenas de forma clínica, e ainda permanece, pois este método de diagnóstico ainda não é disponível como procedimento de rotina. Estes pacientes são avaliados através das escalas *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) e *Degree of Disability Scale* (Hoehn e Yahr-HYS) que auxilia no diagnóstico clínico através de análises psíquicas, motoras, comportamentais e o grau de incapacidade. A técnica de imagem envolvendo a Medicina Nuclear, utiliza de marcadores dopaminérgicos que permite com doses mínimas de radiação avaliar e investigar clinicamente déficits dopaminérgicos.

O fármaco TRODAT-1 tem afinidade ao TDA, que é um derivado tropano que quando marcado com Tecnécio 99 metaestável ( $^{99m}\text{Tc}$ ) cruza a barreira hematoencefálica (SHIH, 2006) e apresenta uma elevada ação farmacocinética e excelentes características físicas para a aquisição de imagens em gama-câmara (LAERE, 2008).

A aplicação deste radiofármaco na neuroimagem molecular proporciona um diagnóstico precoce da DP, além de auxiliar na detecção de outras patologias que estão associadas a perda e ou desordem do sistema dopaminérgico.

Com a aquisição das imagens por SPECT com [ $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1] podemos avaliar os transportadores dopaminérgicos e correlacionar com a avaliação clínica do paciente. O *Statistical Parametric Mapping* (SPM 12) é um dos programas que vem sendo amplamente difundido para uma análise de imagem voxel-a-voxel e foi utilizado para a quantificação. Este

programa foi desenvolvido por membros do Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK e funciona sobre a plataforma do MATLAB (Mathworks Inc, Sherborn, MA, USA) (DURAN, 2008). Juntamente com o SPM 12, o Software 3D Slicer foi utilizado para co-registrar as imagens do grupo controle saudável no mesmo espaço Montreal Neurological Institute (MNI), onde um modelo cerebral 123I-FP-CIT SPECT (GONZALEZ. et al.,2015) foi usado como referência devido à sua alta ligação estriatal específica. O 3D Slicer surgiu como resultado de vários projetos independentes que se direcionaram para o mesmo objetivo, visualização de imagens, navegação cirúrgica e interface gráfica do usuário (GUI). O mesmo é um aplicativo de software de código aberto e gratuito, destinado a computação de imagens médicas. No ano de 1999 David Gering apresentou o protótipo inicial do software Slicer em sua tese de mestrado. Em seguida, Steve Pieper assumiu o cargo de arquiteto chefe, tendo como objetivo tornar o software slicer um pacote de força industrial. Desde então, Slicer está em desenvolvimento contínuo e tem como liderança Ron Kikinis e a colaboração de engenheiros profissionais que colaboram com o desenvolvimento de algoritmos e cientistas com domínio de aplicativos (FEDOROV et al., 2012).

O sistema dopaminérgico está relacionado ao sistema de recompensa em animais e seres humanos e se correlaciona com algumas dependências químicas e transtornos comportamentais (TREVISAN, 2015). A dopamina (DA) é um neurotransmissor catecolaminérgico sintetizado na substância nigra e na área tegmental ventral (ATV), sendo regiões presentes na porção do mesencéfalo. Tais neurotransmissores desempenham um papel muito importante no Sistema Nervoso Central (SNC) apresentando uma função regulatória de muitas atividades neuronais, como ações ligadas à motivação, aprendizado e recompensa, além de modular os movimentos voluntários (COSTA, 2014).

Para que a síntese da dopamina ocorra é necessário que haja uma conversão da tirosina em levodopa pelo processo de oxidação da posição 3 do anel benzeno presente na (1-3,4-diidroxifenilalanina), tal reação é catalisada por uma enzima a tirosina hidroxilase (TH). Na última síntese, ocorre a conversão da 1-DOPA em dopamina, onde a enzima aminoácido aromático descarboxilase (AADC) é responsável pela ação. Ao término, estarão presentes nos neurônios dopaminérgicos a dopamina (PITELLA, 2017).

Nas vesículas pré-sinápticas dos neurônios dopaminérgicos a dopamina é armazenada e liberada na sinapse no terminal neuronal por exocitose após estímulo. No processo sináptico quando a DA é liberada na fenda sináptica ocorre uma interação com os receptores presentes no neurônio pós-sináptico. As famílias de receptores de dopamina podem ser

classificadas em dois grupos D1 e D2 e cinco subtipos de receptores D1,D2,D3,D4 e D5 tendo sua distribuição no SNC. A família D1 apresenta uma estimulação excitatória e possui na sua constituição dois subtipos a D1 e D5, sendo que D1 está presente no *estriado* e no neocórtex e D5 no *hipocampo* e hipotálamo. Os receptores presentes na família D2 apresentam uma estimulação inibitória e seus subtipos são D2, D3 e D4, sendo que D2 está presente no *estriado*, na *substância negra* e na hipófise, D3 no tubérculo olfatório, *núcleo accumbens* e hipotálamo e o receptor D4 está presente no *córtex frontal*, medula oblonga e no *mesencéfalo* (ESTEVINHO SOARES-FORTUNATO, 2003).

Há três processos de eliminação da DA na fenda dá-se por três processos: a difusão da dopamina para fora da fenda, distribuição por enzimas e/ou a recuperação para a região do terminal pré-sináptico (TREVISAN, 2015). Dessa forma, os transportadores dopaminérgicos (DAT) apresentam uma função importante nas funções vitais de forma a modular as atividades motoras, cognitivas e motivacionais.

### 1.1. Vias Dopaminérgicas

O sistema dopaminérgico está envolvido nos mecanismos de recompensa e reforçamento de comportamentos. As vias dopaminérgicas são descritas em: via mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e túbero-infundibular. Os neurônios que se projetam da área tegmental ventral (ATV) formam duas vias. A *via mesolímbica* se projeta seus neurônios para as regiões sub corticais límbicas (núcleo accumbens, amígdala, giro do cíngulo médio, núcleo rubro, giro do cíngulo posterior, tálamo ventral anterior, núcleo accumbens e hipocampo), essa via está diretamente envolvida na regulação das emoções e motivação. A via mesocortical envia projeções excitatórias e apresenta seus terminais de distribuição direcionados para as regiões corticais límbicas que correspondem ao giro frontal opercular, giro frontal inferior orbital, giro frontal inferior opercular *pars triangularis*, giro frontal médio orbital, giro frontal médio, giro frontal superior, e giro frontal superior medial; a via nigroestriatal apresenta a origem dos seus neurônios do mesencéfalo provenientes da parte compacta da substância nigra envolvendo amígdala, núcleo caudado, globo pálido, área tegmental ventral, putamen, núcleo accumbens, substancia nigra pars compacta, e substancia nigra pars reticulata, estando ligada a parte motora (COSTA, 2014).

Ainda, a via túbero-infundibular possui a função de suprimir a liberação da prolactina. Os neurônios dopaminérgicos dessa via se projetam da região hipotalâmica em direção a glândula pituitária.

### **1.1.2 Alterações no Sistema Dopaminérgico**

As alterações e desequilíbrio nas vias centrais no sistema dopaminérgico podem levar a estados patológicos. Quando há a desordem e uma diminuição da DA no estriado causa a perda progressiva dos movimentos em pacientes com doença de Parkinson (TREVISAN, 2015).

A Doença de Parkinson é um distúrbio neurodegenerativo do movimento (BALESTRINO et al., 2019), caracterizado pela degeneração da substância nigra, com a diminuição progressiva dos neurônios dopaminérgicos. Os principais sinais apresentados são tremor, rigidez, bradicinesia, acinesia e instabilidade postural. Outros sinais não motores também são observados nos pacientes com DP como: hipofonia, hipomimia, sialorréia, alterações neuropsiquiátricas cognitivas, depressão, alucinações entre outras alterações. (GALHARDO; AMARAL; VIEIRA, 2009).

A proteína  $\alpha$ -sinucleína apresenta uma característica de formar aglomerados que são chamados corpos de Lewy. Tais aglomerados foram encontrados em neurônios em partes do cérebro que controlam o movimento e em outras regiões não motoras (PITELLA, 2017). No entanto, alterações motoras e não motoras podem não ser restritas somente à substância nigra. Alterações degenerativas presentes na via nigroestriatal podem explicar vários sintomas (GALHARDO et al., 2009; TREVISAN, 2015).

### **1.1.3 Manifestações Clínicas**

As manifestações clínicas da DP se apresentam lentamente devido a perda dos neurônios da substância nigra. Com o passar dos anos, e com a perda dos neurônios, os primeiros sintomas aparecem (PITELLA, 2017; WILKINSON; STERN, 2012). Os neurônios dopaminérgicos são perdidos antes do aparecimento dos sinais e sintomas da DP. Dessa forma, a DP tem o seu início de forma silenciosa e se apresenta com sintomas inespecíficos como, dificuldade de escrever, dor ou tensão em um braço ou ombro, fraqueza ou falta de coordenação para realizar atividades (PITELLA, 2017; WILKINSON; STERN, 2012). A

suspeita clínica deve aumentar, à medida que os sinais e sintomas do paciente se apresentam de forma assimétrica e lentamente progressiva. A presença de sinais como depressão, mal-estar, perda de olfato, distúrbios do sono, cansaço fácil, são alguns exemplos de sintomas não motores que devem ser investigados, pois os mesmos podem ser diagnosticados anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas motores. A investigação desses primeiros sinais não específicos e não motores é essencial, pois auxiliam no diagnóstico precoce e na melhor conduta clínica para o paciente (PITELLA, 2017; WILKINSON; STERN, 2012).

#### **1.1.4 Sinais e Sintomas Motores**

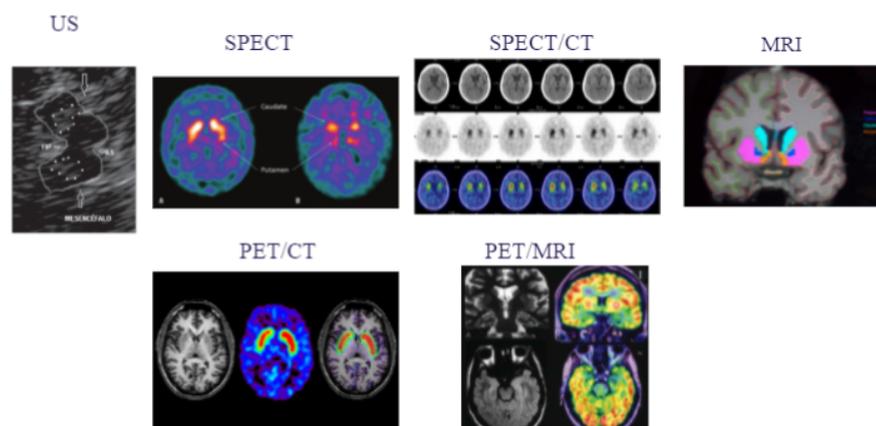
A Doença de Parkinson ou síndrome parkinsoniana se apresenta como um dos tipos mais frequentes de distúrbios do movimento, tendo como classificação para os sintomas motores quatro componentes básicos sendo, rigidez, estado de hipertonciedade involuntária, tremor, caracterizado pelo movimento de oposição rítmica e alternada, sendo mais frequente no indicador e no polegar (“tremor de repouso”). O “tremor de repouso” está presente na DP geralmente em ciclos (4-6/s) e tende a desaparecer no sono e piora em momentos de ansiedade e estresse. A acinesia e bradicinesia que são falhas ou ausência de movimento, lentidão no início dos movimentos e execução dos atos motores voluntários, redução da expressão facial denominada hipomímia, sialorréia, acinesia súbita ou congelamento (freezing), marcha em bloco e hipofonia. Já a instabilidade postural, o paciente apresenta perda dos reflexos que estão direcionados a readaptação postural e tipicamente tende a aparecer como último sinal. Esse distúrbio, não tem o seu aparecimento na fase inicial da DP, podendo agravar com a evolução da doença acarretando quedas frequentes, sendo esse sinal um dos mais incapacitantes para o paciente (BARBOSA; SALLEM, 2005; PITELLA, 2017; WILKINSON; STERN, 2012). Para que se tenha a caracterização da síndrome é necessário que pelo menos dois componentes estejam presentes na avaliação clínica.

## 2. ASPECTOS TECNOLÓGICOS DA NEUROIMAGEM

As técnicas de neuroimagem auxiliam e complementam o diagnóstico clínico para a DP (Figura 2). As imagens cintilográficas, permitem avaliar os transportadores dopaminérgicos (TDA), bem como avaliar as regiões anatômicas envolvidas e comprometidas na DP. A técnica da Ressonância Magnética Nuclear (RM) de alto campo, permite aquisições volumétricas e ajuda a excluir lesões estruturais, como tumores de gânglios da base, hemorragias e calcificações, sendo todos associados a distúrbios parkinsonianos (PITELLA, 2017). Na área da medicina nuclear temos a Tomografia por emissão de fóton único- SPECT e a tomografia por emissão de pósitron-PET, tais técnicas fornecem um valor diagnóstico às imagens funcionais que auxiliam no entendimento da fisiopatologia da DP, possibilitando detectar o grau e a evolução da doença. A ultrassonografia transcraniana é um método não invasivo de avaliação da substância nigra. Esse método tem se tornado uma ferramenta útil no diagnóstico das síndromes parkinsonianas. Em pacientes com DP idiopática, o principal achado é um aumento da ecogenicidade ou hiperecogenicidade (BOR-SENG-SHU et al., 2012).

O PET-MR é um equipamento híbrido que permite a fusão das imagens. A importância da fusão com a ressonância magnética é permitir a identificação de alterações metabólicas em regiões anatômicas que apresentam uma difícil localização e diferenciar clinicamente as síndromes parkinsonianas no seu estágio inicial (CAVALCANTI FILHO et al., 2010).

**Figura 2:** Técnicas de neuroimagem utilizadas para o diagnóstico da doença de Parkinson.



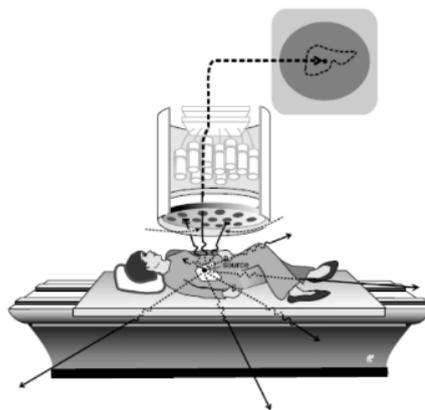
**Fonte:** Elaborada pela autora

## 2.1 SPECT- *Single Photon Emission Computed Tomography*

Para a aquisição de imagens funcionais, a câmara de cintilação mais conhecida e utilizada no setor de Medicina Nuclear é a gama câmara. Tal equipamento, possui a capacidade de detectar uma distribuição de radioisótopos a partir da detecção de raios gama (SANTOS, 2015). Para que as imagens possam ser adquiridas, uma fonte de emissão de raios gama deve ser posicionada próxima ao detector. A emissão dos raios gama irão atingir a superfície de um colimador, mas apenas os fótons que estejam paralelos aos septos deste colimador possam ser direcionados e chegar até o cristal cintilador. O dispositivo detector, é construído com materiais de número atômico elevado como o Chumbo ( $Z=82$ ). Esta colimação extrínseca é extremamente necessária para que os fótons de baixa energia que são originados pelo efeito de espalhamento não cheguem até o cristal (SANTOS, 2015).

Os detectores são formados por uma cristal de NaI(Tl) capaz de realizar a conversão dos fótons de raios gama incidentes em feixes luminosos no espectros da luz visível. Para se evitar possíveis perdas deste sinal luminoso, cada fotomultiplicadora é acoplada opticamente por uma base de silicone e os feixes gerados são direcionados para o dispositivo fotomultiplicadora através de guias ópticas, tendo assim uma incidência uniforme sobre a superfície da fotomultiplicadora (SANTOS, 2015) (Figura 3).

**Figura 3-** Esquema do dispositivo Gama Câmara utilizado para aquisição de imagens cintilográficas.



**Fonte:** Powsner (2008) e SANTOS (2015)

### **3 JUSTIFICATIVA**

O presente estudo se baseou na necessidade de criação de um modelo computacional reprodutível superior ao modelo de quantificação manual das regiões estriatais. Essa demanda levou ao projeto de processamento quantitativo das imagens de SPECT cerebral e avaliação das possíveis alterações na densidade dos transportadores dopaminérgicos (DAT). Também havia uma necessidade de correlacionar o DAT com os sintomas motores e o grau de incapacidade dos pacientes com DP. Por último, este projeto tentou auxiliar na superação da demora e da subjetividade para a análise manual dos dados obtidos pelos observadores.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivos Geral**

4.1.1. Avaliar a contribuição do modelo auto construído no software 3D Slicer para a quantificação do índice de ligação do radiofármaco [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 e sua correlação a a incapacidade funcional e comprometimento motor na Doença de Parkinson.

### **4.2 Específicos**

4.2.1 - Correlacionar os índices de ligação do radiofármaco (BPI) pelo software 3D slicer com a técnica manual obtida pelos observadores 1 e 2;

4.2.2 - Correlacionar o BPI pelo software 3D Slicer e dos observadores 1 e 2 com as estruturas do corpo estriado segundo a lateralidade anatômica (direito e esquerda) e a lateralidade patológica (ipsilateral e contralateral ao lado dos sintomas);

4.2.3 - Correlacionar o BPI do 3D slicer, observadores 1 e 2, e segundo as lateralidades anatômica e patológica com o grau comprometimento motor (UPDRS-III) e o grau de incapacidade (Hoehn & Yahr) dos pacientes com Doença de Parkinson.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 Critério de Inclusão

Como critério de inclusão, foram selecionados os pacientes com diagnóstico clínico confirmado para a DP e acompanhados pelo ambulatório de doenças extrapiramidais (AEXP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-(FMRP-USP). Para a análise clínica dos pacientes, foram utilizados alguns critérios diagnósticos como as escalas *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS-III) e a *Hoehn e Yahr* (HYS – Degree of Disability Scale). A escala HYS permite classificar e estabelecer o padrão de comprometimento no aspecto motor dos pacientes (PITELLA, 2015). A avaliação com a escala UPDRS, é aplicada observando os sinais e sintomas dos pacientes e através do autorrelato sobre as atividades de vida diária, análise cognitivas, comportamento, humor, atividade motora e atividade mental, sendo apresentada em 42 questões onde cada item pode ser pontuado de 0 a 4, observando que o valor 4 (máximo) corresponde a um maior comprometimento decorrente da evolução da DP, em contrapartida, o valor 0 (mínimo) demonstra uma classificação próxima à normalidade. Para o estudo foi utilizado a graduação motora da escala a partir da parte 3 da escala UPDRS-III, sendo aplicada por um neurologista especialista em desordens de movimentos (PITELLA, 2015).

A escala HYS é de fácil aplicação e estabelece estágios de incapacidade e avalia a gravidade da DP abrangendo de forma global os sinais e sintomas enquadrando o indivíduo em um nível de incapacidade. Os pacientes enquadrados no estágio de 1 a 3 são considerados com comprometimento leve, enquanto os classificados no estágio 4 e 5 possuem uma incapacidade moderada/grave (MELLO; BOTELHO, 2010)

### 5.2 SPECT-*Single Photon Emission Computed Tomography* com [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1

Os pacientes foram submetidos ao exame de cintilografia com a técnica de SPECT utilizando o radiofármaco [<sup>99m</sup>Tc]Tc- TRODAT-1. Para a aquisição das imagens foram administrados de forma intravenosa 740 MBq (20 mCi) - 1110 MBq (30 mCi) de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1 e adquiridas as imagens após 4 horas de injeção. O equipamento utilizado para as aquisições das imagens SPECT foi o BrightView XCT (Philips Medical

Systems Inc., Cleveland, OH, USA) que possui duplo detectores. As imagens em SPECT foram adquiridas com colimadores de baixa energia com alta resolução (LEHR), com uma janela simétrica de 15% centrada no fotopico de 140 keV com matriz de 128x128, sendo 128 projeções de 30 segundos cada.

### **5.3 Processamento dos SPECT-*Single Photon Emission Computed Tomography* cerebrais com [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1**

Após a aquisição das imagens, as mesmas foram reconstruídas em uma Workstation Philips (EBW) com o auxílio de um método chamado OSEM (Ordered-subset Expectation Maximization) utilizando um algoritmo iterativo que permitiu a reconstrução. Para a reconstrução das imagens foram utilizadas 8 iterações e 4 subsets. Cada uma das imagens passou por um processo de correção para os efeitos de atenuação dos fótons de raio gama através do método de Chang (Chang 's Method), com um coeficiente de atenuação linear de  $0,12 \text{ cm}^{-1}$ . Com o auxílio de um filtro Butterworth de 2 ordem e uma frequência de 0,22 ciclos/pixels as imagens foram amaciadas (PITELLA, 2015)

Logo após ao término da etapa de reconstrução as imagens foram salvas em um formato DICOM 3.0, mas, devido a problemas de compatibilidade para as etapas seguintes o formato NifTI (sucessor do formato Analyze) foi utilizado.

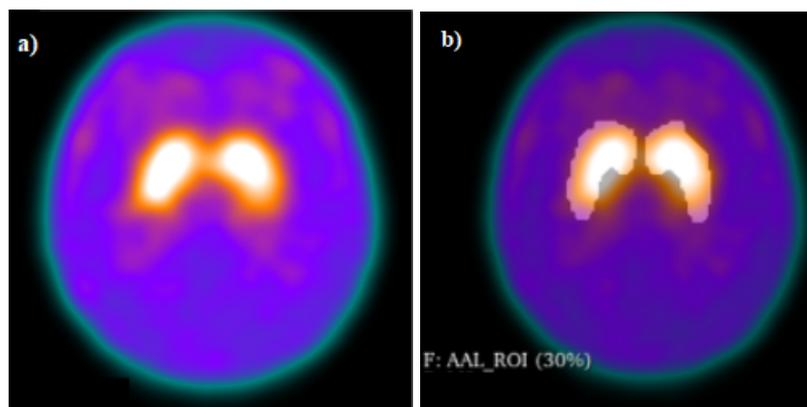
### **5.4 Desenvolvimento do Template para processamento das imagens com [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1 no Software 3D Slicer**

O template utilizado para o processamento das imagens com [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1, foi desenvolvido a partir das imagens de um grupo controle com 16 indivíduos saudáveis, alinhados manualmente na plataforma 3D Slicer. Este Software é uma ferramenta de pesquisa clínica, semelhante a uma estação de trabalho de radiologia, que apresenta funcionalidades avançadas, como a segmentação e registros automatizados. O 3D Slicer, auxilia na tradução e avaliação de novos modelos quantitativos. Essa plataforma de pesquisa permite a análise quantitativa de computação de imagem e o desenvolvimento e avaliação de novos algoritmos para avanços em ensaios clínicos (FEDOROV et al., 2012).

Como meio de registrar todas as imagens no espaço padrão do Montreal Neurological Institute (MNI), um modelo cerebral  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT (GONZALEZ et al., 2015) foi usado como referência devido à sua alta ligação estriatal específica.

Cada imagem passou por uma operação de co-registro onde uma transformação linear, onde 6 operações rígidas foram executadas manualmente, sendo rotação e translação e uma função de interpolação B-spline de 3ª ordem. O template foi finalmente obtido pela média de todas as 16 imagens normalizadas, com dimensões de volume de  $x = -90:91$ ,  $y = -126:109$  e  $z = -72:109$  mm da comissura anterior com tamanho de voxel isotrópico de  $2 \text{ mm}^3$

**Figura 4-** Modelo desenvolvido manualmente no Software 3D Slicer (a). Imagem das ROIs anatômicas selecionadas no *Automated anatomical labelling atlas 3* (AAL3) dilatadas por um fator de 1(F) (b).



Fonte: ARANTES et al. (2023)

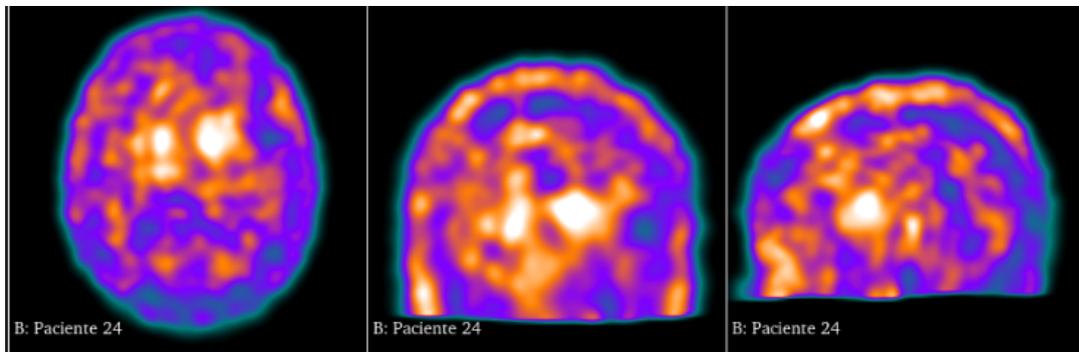
Na etapa seguinte as imagens foram trabalhadas no *Statistical Parametric Mapping (SPM-12)*. Este programa foi desenvolvido por membros do *Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK* e funciona sobre a plataforma do *MATLAB (Mathworks Inc, Sherborn, MA, USA)* (DURAN, 2008). Para a extração dos dados das imagens de SPECT, foram realizadas as seguintes etapas de processamento: transformação espacial, normalização do sinal e extração dos dados (Marsbar).

Na primeira etapa do processamento, foram realizadas as transformações espaciais para garantir que as imagens a serem analisadas ocupem a mesma posição espacial, baseando em um espaço padrão conhecido, as imagens de cada paciente passaram por etapas necessárias para o processamento, sendo elas: reorientação, realinhamento, normalização espacial, filtragem por máscara binária e frequência.

O processo de reorientação coloca todas as imagens nas suas coordenadas de origem no Espaço Euclidiano (0,0,0), sendo realocadas para o mesmo ponto de referência, a Comissura Anterior. Tal processo, garante que todas as imagens passaram pelo mesmo ponto de origem ou próximos a ele, devido a alguns problemas de localização anatômica. Na sequência, o processo de realinhamento foi realizado de forma a se evitar artefatos de movimento que possam implicar a erros sistemáticos no momento da análise das imagens. A normalização espacial é aplicada para uma transformação na qual utiliza 12 parâmetros definidos para deformar cada uma das imagens inseridas. Essas transformações são realizadas de forma individual e se baseia em um mesmo espaço padrão anatômico (*MNI-Montreal Neurological Institute*). As novas imagens são normalizadas utilizando uma bounding box 2,0x2,0x2,0 mm<sup>3</sup>. Na etapa seguinte, com o intuito de eliminar qualquer vestígio de radiação espalhada na porção da calota craniana, foi aplicada uma máscara binária apresentando as mesmas dimensões da bounding box em todas as imagens. Ao término do processamento o amaciamento de todas as imagens é realizado utilizando um filtro Kernel Gaussiano com FWHM (full-width at half maximum), sendo 12 x 12 x 12 mm com o intuito de eliminar qualquer sinal remanescente de alta frequência.

Para a extração dos dados, o pré-processamento descrito anteriormente permite garantir que as imagens processadas apresentem características localizatórias similares. Os dados de cada uma das imagens processadas foram extraídos de regiões anatômicas pré-definidas através de uma toolbox incorporada ao software SPM 12 denominada Marsbar. As regiões de interesse foram selecionadas a partir do template MNI *Automated anatomical labelling atlas 3* (AAL3), no qual oferece um total de 170 regiões cerebrais. Neste estudo, foram selecionadas regiões presentes na via dopaminérgica nigroestriatal nos dois hemisférios, direito e esquerdo, sendo: putâmen e núcleo caudado (ROLLS et al., 2020). Após o término desse processamento, obteremos a dimensão final de cada voxel onde cada coordenada x,y e z apresentaram coordenadas com valores fixos dentro desse atlas, com isso foi possível extrair o sinal máximo das regiões envolvidas nas vias dopaminérgicas. O sinal extraído em cada uma das regiões de interesse são representações características do número relativo de contagens das regiões estudadas.

**Figura 5-** Etapa de processamento das imagens de [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 dos 31 pacientes com DP baseado no modelo construído no 3D Slicer no SPM 12.

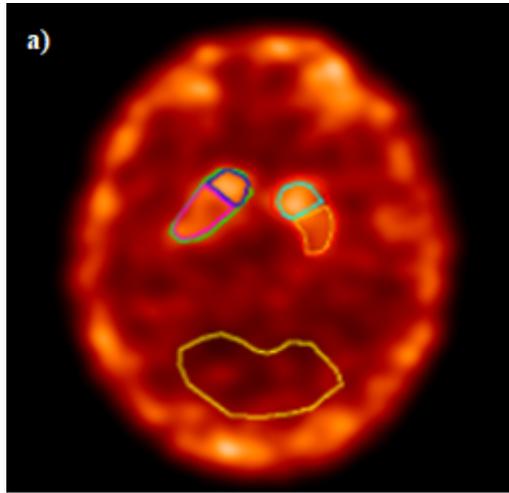


Fonte: A autora

#### 5.4.1 Quantificação manual pelo *observador 1 e observador 2* e análise dos dados

Para a análise dos dados, foram utilizados os dados quantificados de forma manual e os coletados a partir do modelo desenvolvido no Software 3D slicer. Os valores adquiridos de forma manual em um terminal EBW dentro de uma ferramenta semiautomática de quantificação de imagens chamada Brain Dopamine Transport (BDT) no software Jetpack. Dois médicos especialistas em Medicina Nuclear diferentes (***Observador 01 e Observador 02***) foram responsáveis por realizar a avaliação pelo mesmo método. Os resultados foram apresentados a partir de uma seleção. Para cada cinco fatias que apresentaram maior densidade de contagens no estriado, foram selecionadas e adicionadas à composição de uma imagem 2D para ser avaliada quantitativamente. Nesta imagem, os ROIs do CaD (caudado direito), CaE (caudado esquerdo), PuD (putamen direito), PuE (putamen esquerdo) ST (estriado) e occipital como o BKG (background) foram selecionados manualmente. Após a seleção das ROIs os valores são fornecidos automaticamente e apresentam valores médios de contagem por pixel de cada estrutura e são exportados para análises do BPI (*Índice de Potencial de Ligação*) (ARANTES et al 2023; PITELLA, 2015).

**Figura 6:** Seleção manual das ROIs dos caudados e dos putâmens nos dois hemisférios e o occipital como referência para o BG (*background*) pelos *observadores 1 e 2* (a).



**Fonte:** ARANTES et al. (2023)

#### 5.4.2 Cálculo do BPI -Índice de Potencial de Ligação

Como forma de adquirir os dados referentes às contagens médias por pixel nas ROIs escolhidas, duas caixas de ferramentas do SPM: WFU Pick Atlas (ALTAYE; WILKE; GASER, 2008) e Marsbar (MARSeille Boîte à Région d'Intérêt) foram utilizadas (BRETT et al., 2002). Para o cálculo do valor de BPI, foi utilizado a seguinte relação (Eq 1) para extrair o valor relativo de contagens nas ROIs desejadas:

$$BPI = \frac{ROI_{counts} - BKG_{counts}}{BKG_{counts}} \quad Eq (1)$$

Os cálculos realizados para a quantificação, foram extraídos do trabalho de pesquisa realizado no setor de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, apresentado pela referência (ARANTES et al., 2023). O mesmo está em processo de publicação.

### 5.4.3 Cálculo da Variabilidade

O cálculo da variabilidade para todas as estruturas, considerando os lados esquerdo e direito do estriado foram realizados. Para o cálculo do valor da variabilidade, foi utilizada a seguinte fórmula (Eq 2).

$$\text{Variability} = \frac{(ROI\_BPI)_{Mi} - (ROI\_BPI)_{Mj}}{(ROI\_BPI)_{Mj}} \quad \text{Eq (2)}$$

Na tabela 1 apresentamos os valores da variabilidade pelos valores do BPI do modelo auto construído no software 3D Slicer e os valores quantificados de forma manual pelos observadores O1 e O2. Observamos uma variabilidade menor quando correlacionada com valores apresentados por outros autores na literatura. Segundo WU et al. (2018), que apresentou na sua obra dados de correlação e variabilidade calculados entre métodos que utilizavam a imagem anatômica do próprio paciente para o corregristo apresentou valores maiores de variabilidade e desvio padrão quando correlacionado com o modelo auto construído no 3D Slicer que não utilizou a imagem anatômica do próprio paciente e sim a imagem média de um grupo controle saudável (ARANTES et al., 2023; WU et al., 2018).

**TABELA 1:** Dados de variabilidade dos valores de BPI calculados entre os métodos.

	<b>VARIABILIDADE</b>			
	<b>ST_D</b>	<b>ST_E</b>	<b>Pu_D</b>	<b>Pu_E</b>
Slicer vs O1	0.79±0.69	0.69±0.47	0.66±0.53	0.40±0.29
Slicer vs O2	0.87±1.04	0.79±0.52	0.67±0.52	0.63±0.51

**Fonte:** A autora.

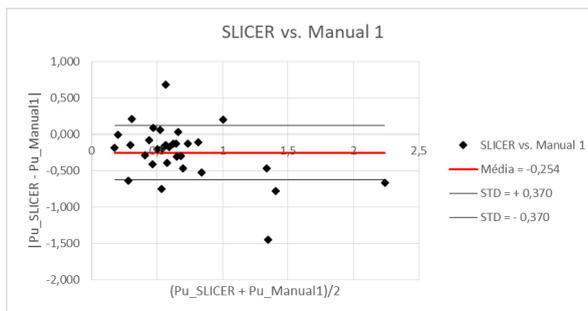
### 5.4.4 Análise de Bland-Altman

A figura 7 demonstra a concordância entre o modelo auto construído no 3D Slicer e o modelo manual pela análise de Bland-Altman. A finalidade é demonstrar a concordância entre os dois métodos de quantificação. Para a elaboração do gráfico, foram utilizadas as médias dos valores dos BPIs dos dois métodos de quantificação. Observamos na análise

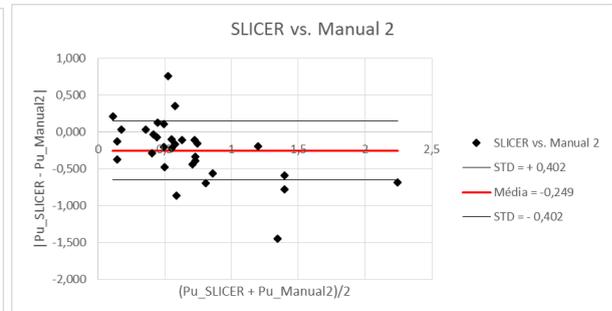
$Pu\_SLICER - Pu\_Manual1 \times (Pu\_SLICER + Pu\_Manual1)/2$  uma média de -0,254 e um desvio padrão de  $\pm 0,370$ ;  $Pu\_SLICER - Pu\_Manual2 \times (Pu\_SLICER + Pu\_Manual2)/2$  média -0,249 e desvio padrão  $\pm 0,402$ ;  $Ca\_SLICER - Ca\_Observador2 \times (Ca\_SLICER + Ca\_Observador 2)/2$ , média 0,713 e desvio padrão  $\pm 0,398$  e  $Ca\_SLICER - Ca\_Observador1 \times (Ca\_SLICER + Ca\_Observador 1)/2$ , média 0,712 e desvio padrão  $\pm 0,396$ .

**Figura 7:** Análise de Bland-Altman pela técnica manual do observador 1 com o do observador 2 para o núcleo caudado direito (a), núcleo caudado esquerdo (b), putamen direito (c) e do putamen esquerdo (d), utilizando a lateralidade anatômica, direita e esquerda.

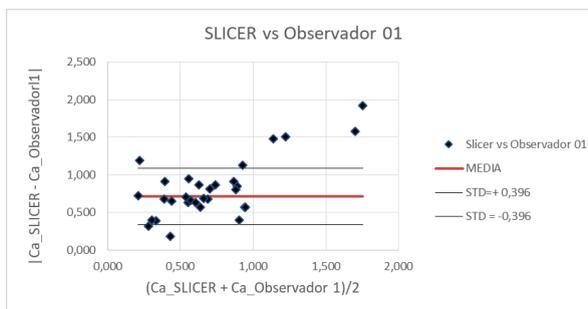
a)



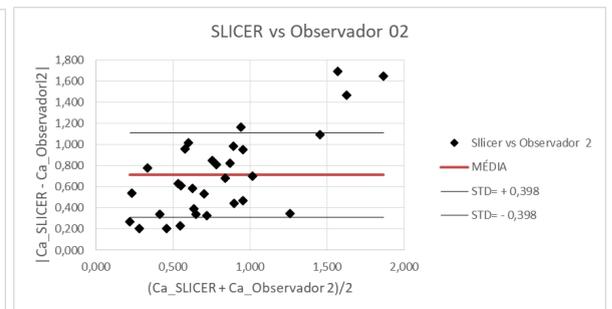
b)



c)



d)



**LEGENDA:** Ca, núcleo caudado; PU, putamen; SLICER, modelo desenvolvido no software 3D Slicer.

**Fonte:** A autora.

## 6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após o processamento das imagens de SPECT com [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 e da extração dos valores quantitativos de concentração do radiofármaco no corpo estriado, foram realizados os cálculos para a obtenção do BPI. A primeira análise estatística testou a normalidade na distribuição das variáveis quantitativas extraídas das estruturas do corpo estriado. Os valores apresentados pelo teste, demonstraram regiões com distribuição normal e não normal, sendo necessário a realização de testes paramétricos e não paramétricos. Para a análise do teste de normalidade foi observado o (N=31 pacientes) da amostra, analisando o  $p$ -valor do teste de Kolmogorov-Smirnov (N= <100). Para comparar as médias do BPI (*Índice de Potencial de Ligação*) foram realizados o Teste-T para amostras independentes para variáveis com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney a não normal. Para a análise de correlação dos valores de BPI com os dados da escala *Degree of Disability Scale* Hoehn e Yahr (HYS) em dois grupos (Grupo 1, Hoehn e Yahr 1 e 2; grupo 2, Hoehn e Yahr 3 e 4) foi utilizada a Regressão Múltipla Binária. Para avaliar a igualdade ou não das variâncias assumidas utilizamos o teste de Levene. Esta é uma estatística inferencial que avalia a igualdade de variância para dois ou mais grupos. A análise estatística paramétrica de Spearman foi realizada para correlacionar as contagens nas estruturas estriatais com a escala *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS-III). Para correlacionar os valores de BPI obtidos pelo modelo autoconstruído no 3D Slicer e os valores de BPI do observador 1 e observador 2 foi realizado a ANOVA unidirecional. Para essas análises, os dados extraídos foram analisados utilizando o software estatístico SPSS v22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

## 7 RESULTADOS

### 7.1 Dados demográficos

A tabela 2 apresenta as características clínicas e demográficas dos 31 pacientes com doença de Parkinson (DP) deste estudo. Foram incluídos 21 homens e 10 mulheres; idade  $57,5 \pm 5,94$  anos). Foram também incluídos 16 indivíduos saudáveis como grupo controle, sendo 2 homens e 14 mulheres; idade  $31 \pm 6,48$  anos. As imagens dos indivíduos saudáveis foram selecionadas a partir de banco de imagens de indivíduos saudáveis e submetidos ao SPECT cerebral com [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 no HCFMRP, sem levar em consideração a paridade entre a idade dos pacientes e dos indivíduos pertencentes ao grupo controle. Projeto de pesquisa (processo HCRP 12241/2010). Os pacientes com DP foram acompanhados no Ambulatório de Doenças Extrapiramidais (AEXP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-(FMRP-USP).

A idade de início da doença foi em média 50,70 anos ( $DP \pm 11,60$  anos), com um tempo de evolução de 14,35 anos ( $DP \pm 7,26$  anos). A escala UPDRS-III variou de 9 a 74, e a HYS variou de 1 a 4. Não houve pacientes com a pontuação 5 em nossa casuística.

TABELA 2- Características clínicas e demográficas de 31 pacientes com doença de Parkinson.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Idade de Início da Doença (anos)	Tempo de Evolução (anos)	Lateralidade dos sintomas	UPDRS-III	HYS	Manifestações Clínicas
1	55	M	33	22	E	39	2	Disartria, festinação da fala, tremor leve bilateral e simétrico, marcha com base alargada.
2	62	M	37	25	D	65	3	Rigidez apendicular e axial grave, tremor de repouso persistente do membro superior E, bradicinesia D corporal.
3	68	M	56	12	E	16	2	Disartria Leve, ausência de discinesia, tremor, freezing e rigidez, Bradicinesia 0/1 (D/E), marcha e virada atípica, bom balançar dos braços e reflexos diminuídos em membros inferiores.
4	73	M	48	25	E	19	2	Apnéia e hipopnéia, roncos e dessaturações, mioclonia fragmentar excessiva.
5	77	M	70	7	E	46	3	VIGIL, bradipsíquico, Hipomímia facial e hipofonia, Tremor (DE), Rigidez: 1/2, sinal de roda denteada bilateral em membros superiores, parecia dimidiada a direita proporcionada e marcha não avaliada pelo déficit piramidal
6	74	M	41	33	D	74	3	Predomínio rígido-acinético, discinesia atípica de pico de dose com hiperventilação.
7	73	F	64	9	D	11	1	Independente para AVDS básicas e instrumentais, freezing raramente.
8	56	M	37	19	E	27	2	Tremor (D/E), Bradicinesia (D/E), Rigidez (D/E), Presença de freezing de início de virada, Hipomímia, Hipofonia leve
9	69	F	59	10	D	15	1	Bradicinesia leve ao fechar os dedos da mão direita, Tremor leve de repouso no pé direito
10	61	F	50	11	D	30	2	Freezing o dia todo porém com maior intensidade no período da tarde e a noite, lentidão, independente para ABVD e dependente para AIVD, refere sonolúquios e abalos motores complexos durante o sono.
11†	68	F	61	7	D	10	2	Bradicinesia-Grau 1 D/ Grau 0 E, Tremor de repouso-Grau 1 D/Grau 0 E, Postural-Grau 2 D/Grau 0 E- Interação Ausente, Portadora de glioma de alto grau em região temporal direita.
12	71	M	57	14	D	53	2	Hipomímia facial-Myerson positivo, Hipofonia, sem disartria, sem distúrbio de linguagem, tremor D/E, Rigidez leve, Bradicinesia leve, Marcha: pequenos passos- virada em bloco sem swing-Camptocormia importante.
13	51	M	30	21	E	51	2	Necessita de ajuda para realizar algumas atividades, freezing de marcha presente, mas comum de OFF durante a noite, tremor de repouso presente (D/E), hipomímia facial, tronco ligeiramente flexionado, bradicinesia (D/E).
14	73	M	69	4	D	13	2	Rigidez em roda dentada a direita-Grau 3 a direita em punho e cotovelo. A esquerda, apresenta rigidez do tipo espástica-Grau 2, desvio de rima labial para a direita-Hipomímia facial.
15	64	M	52	12	E	39	2	Hipomímia facial, Disartrofia, Bradicinesia, Rigidez, Discinesias cervical + membros, Marcha pequenos passos, com piora de movimentos.
16†	77	M	64	13	D	9	1	Hipomímia G2, Hipofonia G2, tremor em repouso D (mais evidente), Postura G1 D/ G2 E, Marcha em varo. Claudicando a D.

17	49	M	40	9	E	9	1	Presença de Discinesia leve de MMII e região cervical, tremor postural e de intenção leve em MSE, marcha com passos largos e sem virada em bloco.
18	75	M	68	7	E	37	2	Apresenta mobilidade ativa de MMSS e MMII com déficit de mobilidade principalmente em joelhos. Paciente acamado, dependente de AVD
19	72	M	41	31	E	63	4	Ascies hipomímia grau 2,Hipofonia Grave,Bradicinesia Grau 1 D e 3 E, Rigidez Grau 0 D e 1 E, Marcha parkinsoniana, mas sem freezing.
20	57	M	42	15	E	72	3	Tremor de membro superior Esquerdo, complicações com discinesia e distonia, analfabeto/ não realiza cópia de desenho devido ao tremor.
21	57	F	46	11	E	40	2	Doença de Parkinson rígida e acinética, apresenta transtorno de ansiedade generalizada e crises distônicas.
22	73	M	55	18	E	25	2	Bradicinesia, Marcha parkinsoniana, virada em bloco, Hipofonia, hipomímia facial moderada, Rigidez em MMII/MMSS, Marcha com balanço de braços reduzida, virada em bloco, discreta camptocormia
23	63	M	52	11	E	15	2	Doença de Parkinson com predomínio de forma rígida, acinética (assimetria-predomínio em dimídio esquerdo, presença de freezing ao passar em locais com obstáculos, tremor postural de repouso E em situação de estresse.
24	53	F	38	15	E	27	2	Discinesia: não diária, predominantemente no final da tarde, mais as pernas, Freezing: de marcha, diário, pela manhã e no final da tarde, Marcha: Deambula com apoio unilateral há 2 anos.
25	57	M	40	17	E	20	2	Freezing semanalmente, disartria importante, bradicinesia, rigidez, levanta da cadeira após 2 tentativas, marcha com passos curtos, redução de mobilidade de tronco, virada em bloco.
26	67	F	56	11	D	19	2	Discinesia MMSS, MMII e tronco, disfagia, hipomímia facial, hipofonia, tremor (D/E), marcha com diminuição de balanço do MSE, discreta virada em bloco, postura em camptocormia.
27	63	M	53	10	E	10	2	Discinesia principalmente cervical, independente para as atividades básicas da vida, apresenta dificuldade em realizar atividades com velocidade aumentada, nega problema cognitivo.
28	75	F	67	8	E	19	2	Instabilidade de marcha, Alucinações, Bradicinesia leve à E.
29	70	M	59	11	E	33	2	Disfagia: eventuais engasgos com alimentos sólidos, Tremor, Bradicinesia, Marcha com passos curtos e virada e bloco
30	58	F	52	6	D	10	1	Rigidez punho leve (Bilateral), a manobra de ativação, Bradicinesia, discretamente pior à D.
31	56	F	35	21	E	18	2	Apresenta síndrome das pernas inquietas, dependente para atividades básicas e instrumentais, discinesia, hipomímia facial, tremor, bradicinesia e rigidez.

**LEGENDA:** M, masculino; F, feminino; UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; HYS, *Escala de Hoehn e Yahr*; †, óbito; D, direita; E, esquerda, MMSS; Membros Superiores, MMII; Membros Inferiores.

**Fonte:** A autora

## 7.2 Correlação entre os índices de ligação do radiofármaco (BPI) pelo software 3D slicer com a técnica manual obtida pelos observadores 1 e 2

A tabela 3 apresenta os valores do BPI extraídos pelo modelo auto construído no software 3D Slicer e pela técnica manual dos observadores 1 e 2. Estas variáveis relativas aceitam valores negativos pois são comparadas metodologicamente com a captação do radiofármaco [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 na região de interesse utilizada como referência, e que é a região occipital. As contagens absolutas são apresentadas nos anexos (Tabela 01, 02 e 03).

**TABELA 3** - Valores do Índice do Potencial de Ligação (BPI, *binding potential index*) calculados a partir das contagens de [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 e extraídos pelos três métodos (software 3D Slicer, observadores 1 e 2) em pacientes com doença de Parkinson.

Pt	3D Slicer				Observador 1				Observador 2			
	CaD	PuD	CaE	PuE	CaD	PuD	CaE	PuE	CaD	PuD	CaE	PuE
1	-0,120	-0,021	0,069	0,013	0,298	0,126	0,556	0,144	0,189	0,087	0,536	0,121
2	0,100	0,265	0,147	0,346	0,338	0,356	0,545	0,449	0,272	0,320	0,586	0,341
3	0,330	0,252	0,334	0,423	0,716	0,364	0,878	0,506	0,592	0,198	0,774	0,204
4	-0,012	0,041	-0,025	-0,016	0,148	0,426	0,247	0,175	0,281	0,203	0,221	0,127
5	0,534	1,194	0,510	1,394	1,284	1,105	1,513	1,467	1,249	1,098	1,439	1,486
6	0,156	0,108	0,065	0,195	0,335	0,393	0,218	0,278	0,399	0,389	0,450	0,345
7	0,214	0,251	0,187	0,275	0,789	0,484	0,504	0,445	0,878	0,586	0,508	0,564
8	0,127	0,178	0,118	0,283	0,207	0,199	0,342	0,282	0,243	0,166	0,344	0,266
9	0,241	0,152	0,240	0,166	0,538	0,125	0,331	0,076	0,527	0,356	0,296	0,116
10	0,287	0,203	0,069	0,150	0,418	0,201	0,492	0,172	0,131	0,045	-0,043	-0,043
11	0,490	0,626	0,419	0,594	1,070	1,002	0,979	0,796	1,033	0,992	0,969	0,794
12	0,151	0,158	0,224	0,265	0,345	0,371	0,603	0,272	0,425	0,438	0,761	0,486
13	0,605	0,497	0,480	0,623	0,698	0,400	0,606	0,509	0,699	0,621	0,736	0,675
14	0,191	0,363	0,141	0,420	0,472	0,199	0,550	0,490	0,535	0,313	0,648	0,579
15	0,187	0,149	0,169	0,207	0,415	0,460	0,602	0,312	0,168	0,122	0,396	0,220
16	0,195	0,259	0,285	0,383	0,668	0,332	0,678	0,471	0,782	0,338	0,648	0,486
17	0,172	0,200	0,188	0,345	0,727	0,310	0,516	0,522	0,787	0,410	0,739	0,516
18	0,027	0,105	0,066	0,194	0,412	0,234	0,625	0,315	0,463	0,233	0,649	0,315
19	0,093	0,154	0,005	0,152	0,592	0,544	0,454	0,363	0,525	0,616	0,532	0,401
20	0,206	0,187	0,228	0,285	0,484	0,207	0,389	0,223	0,375	0,135	0,290	0,250
21	0,094	0,073	0,086	0,108	0,261	0,119	0,197	0,084	0,163	0,028	0,222	0,132
22	0,260	0,182	0,241	0,263	0,507	0,379	0,734	0,299	0,434	0,395	0,748	0,203
23	0,271	0,230	0,402	0,271	0,252	0,357	0,976	0,289	0,441	0,389	0,679	0,389
24	0,401	0,405	0,429	0,476	0,344	0,048	0,278	0,177	0,283	0,025	0,157	0,119
25	0,404	0,296	0,316	0,263	0,633	0,524	0,479	0,578	0,541	0,572	0,645	0,568
26	0,281	0,250	0,273	0,276	0,748	0,383	0,433	0,109	0,782	0,334	0,100	0,100
27	0,223	0,229	0,236	0,343	0,486	0,352	0,676	0,356	0,551	0,367	0,733	0,315
28	0,236	0,214	0,200	0,240	0,424	0,317	0,549	0,317	0,424	0,317	0,549	0,346
29	0,431	0,458	0,462	0,640	0,953	0,615	1,162	0,956	1,080	0,725	1,281	0,969

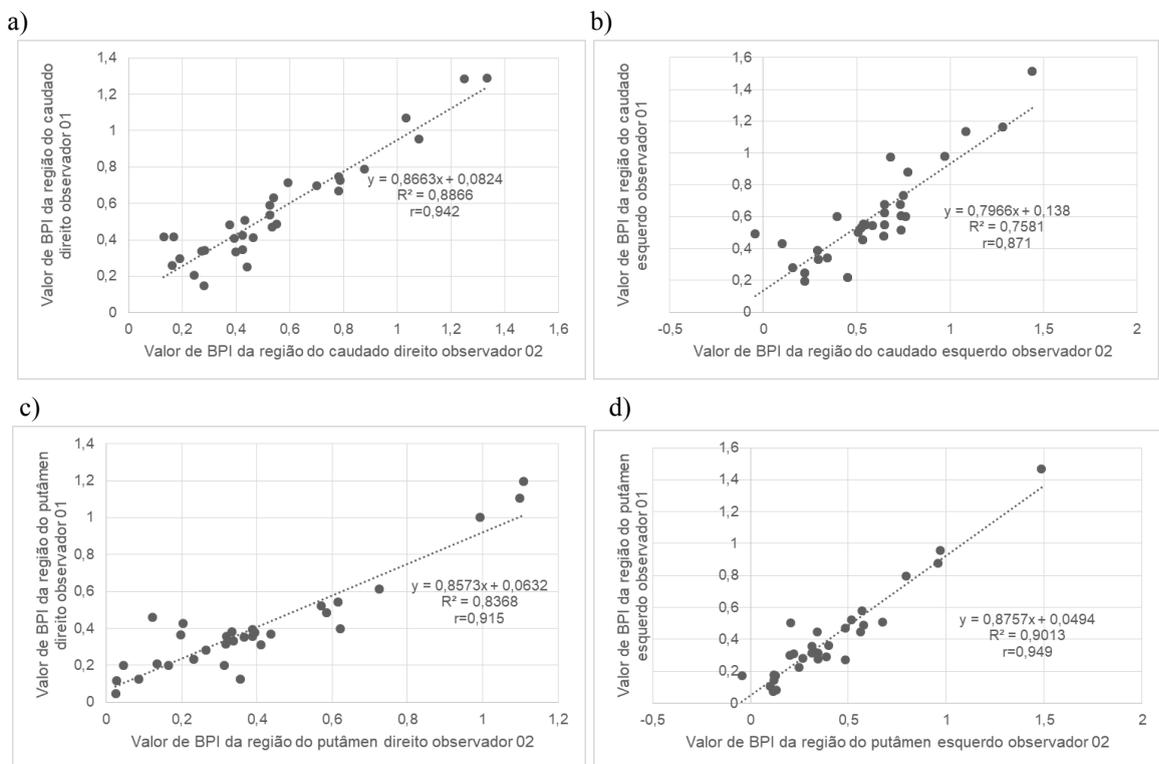
30	0,427	0,337	0,295	0,328	1,291	1,196	1,134	0,879	1,334	1,108	1,082	0,957
31	0,135	0,170	0,199	0,197	0,408	0,284	0,530	0,319	0,392	0,265	0,525	0,329

**LEGENDA:** CaD, núcleo caudado direito; PuD, putamen direito; CaE, núcleo caudado esquerdo; PuE, putamen esquerdo; BG, *background*; UPDRS-III, *Unified Parkinson Disease Rating Scale*; HYS, Hoehn e Yahr, *Degree of Disability Scale*.

**Fonte:** A autora

A figura 8 abaixo tem por finalidade avaliar a correlação entre os BPIs das estruturas do corpo estriado obtidas a partir da técnica manual dos dois observadores, 1 e 2. O coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) demonstrou uma correlação positiva forte entre as quantificações realizadas pelos dois observadores para o núcleo caudado direito ( $r=0,942$ ), núcleo caudado esquerdo ( $r=0,871$ ), putamen direito ( $r=0,915$ ) e putamen esquerdo ( $r=0,949$ ). Esses resultados apontam para uma similaridade grande entre as técnicas manuais utilizadas pelos observadores, servindo de base para as correlações com BPI do software 3D Slicer a seguir.

**Figura 8-** Correlação de Pearson entre o BPI obtido pela técnica manual do observador 1 com o do observador 2 para o núcleo caudado direito (a), núcleo caudado esquerdo (b), putamen direito (c) e do putamen esquerdo (d), utilizando a lateralidade anatômica, direita e esquerda.

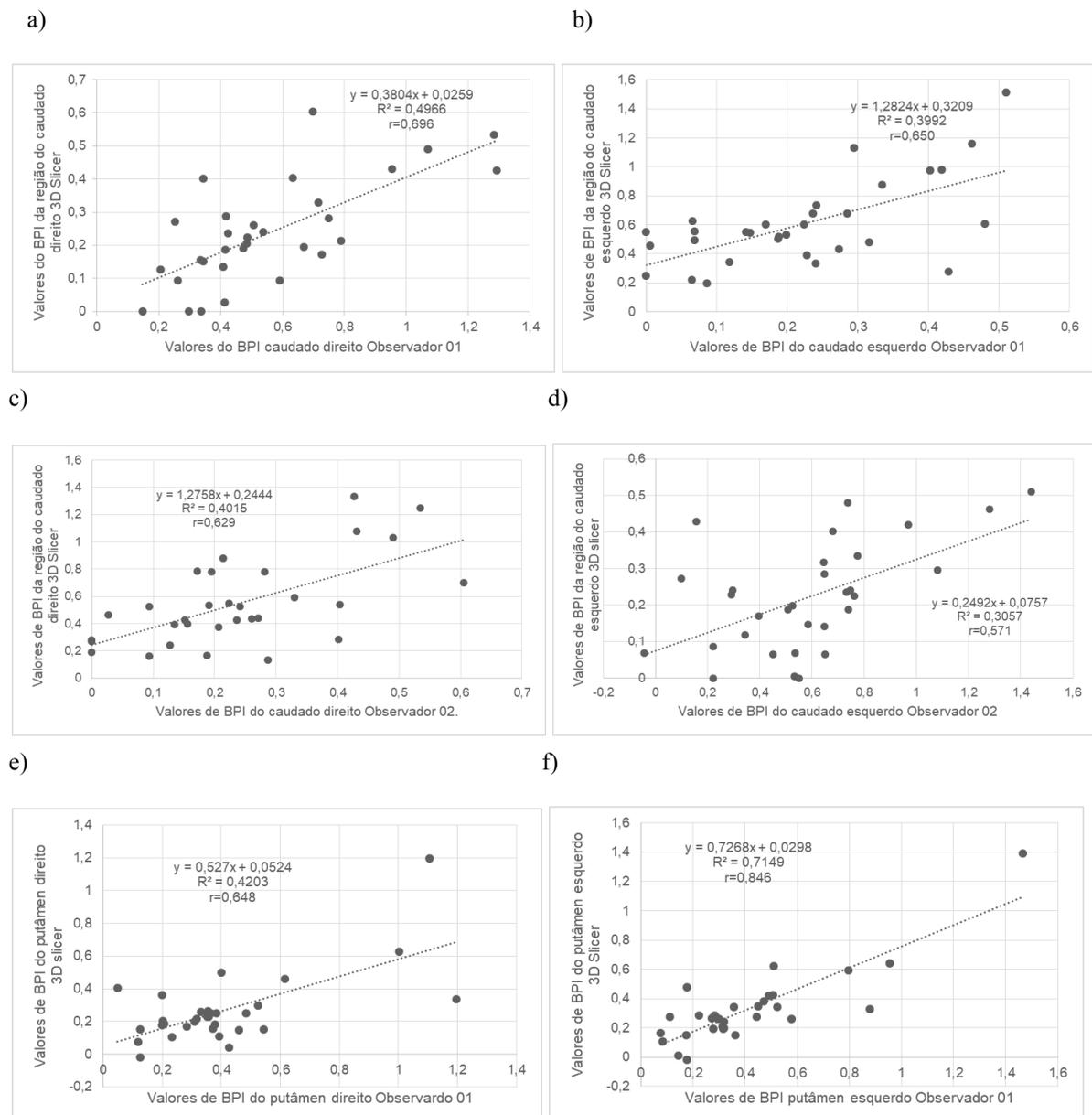


**LEGENDA:** Y, equação das variâncias para o  $R^2$ ;  $R^2$ , coeficiente de determinação entre as variáveis x e y; r, coeficiente de correlação linear.

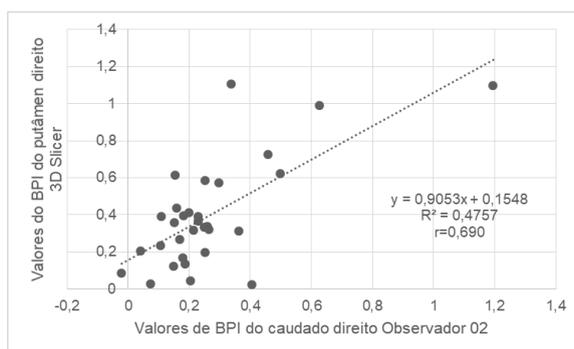
**Fonte:** A autora

A figura 9 apresenta oito gráficos de dispersão que mostram as correlações de Pearson entre o BPI calculado pelo 3D slicer e aqueles obtidos manualmente pelos observadores 1 e 2. Importante observar que todas as correlações demonstradas foram de valores inferiores aos que os observadores obtêm entre si (ver figura 7). A menor correlação foi observada entre BPI 3D slicer versus observador 2 para o núcleo caudado esquerdo ( $R^2 = 0,3057$ ;  $r = 0,571$ ), e a correlação entre o BPI 3D slicer versus observador 1 para o putâmen esquerdo ( $R^2 = 0,6481$ ;  $r = 0,846$ ). Enquanto as correlações dos observadores entre si foram muito próximas, às observadas aqui mostraram haver uma distância maior entre as correlações do 3D slicer com os observadores.

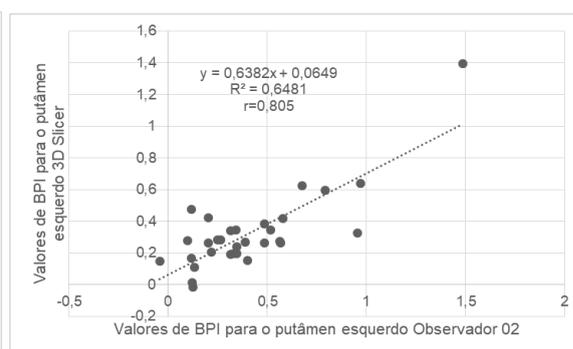
**Figura 9** - Correlação de Pearson entre o BPI pelo 3D Slicer e aqueles obtidos pelos observadores 1 e 2, para cada estrutura do corpo estriado.



g)



h)



**LEGENDA:** Y, equação das variâncias para o  $R^2$ ;  $R^2$ , coeficiente de determinação entre as variáveis x e y; r, coeficiente de correlação linear.

**Fonte:** A autora

A correlação entre a distribuição dos valores do índice de ligação do radiofármaco [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 das regiões do caudado e do putâmen nos dois hemisférios extraídos pelo método desenvolvido no 3D slicer *versus* os valores quantificados manualmente pelos *observadores 01 e 02* apresentou uma relação padrão entre as variáveis, sendo uma correlação forte positiva entre as duas técnicas. As correlações entre o modelo do 3D Slicer e o *observador 02* para as regiões do putâmen direito e esquerdo se correlacionou melhor tendo os pontos mais próximos à linha de tendência.

A tabela 4 descreve as médias dos BPI (e entre parênteses seu desvio padrão da média) para as estruturas do corpo estriado obtidos pelo 3D slicer e observadores 1 e 2. A tabela também exibe a significância das diferenças pelo teste ANOVA de uma via, entre as médias do BPI. Nota-se que houve diferença significativa entre a quantificação dos núcleos caudados direito [ $F(2,31)=14,794$ ;  $p<0,05$ ] e esquerdo [ $F(2,31)=19,703$ ;  $p<0,05$ ] para os três grupos, sendo significativamente inferior o BPI pelo 3D slicer comparativamente aos dos dois observadores. Houve uma tendência a uma diferença significativa para o putâmen direito [ $F(2,31)=2,735$ ;  $p=0,07$ ]. Já o putâmen esquerdo não apresentou diferença significativa entre os três métodos de quantificação [ $F(2,31)=0,845$ ;  $p>0,05$ ].

A análise post-hoc de Bonferroni mostrou que em média os valores do BPI do software 3D slicer comparado com os dos observadores foi diferente no caudado direito e esquerdo, mas não há diferença entre o putâmen direito e esquerdo. Vale ressaltar que o tamanho dos núcleos caudados no plano axial do SPECT cerebral utilizado para as quantificações é menor do que o tamanho dos putâmens. Isto pode resultar em uma

diferença maior nas quantificações devido ao alinhamento da matriz de segmentação do 3D slicer com a estrutura dos núcleos caudados.

**TABELA 4** - Comparação entre as variâncias das médias de BPI dos três métodos de quantificação do corpo estriado, 3D slicer, observadores 1 e 2.

	3D Slicer	Observador 1	Observador 2	<i>p</i> -valor *
	Média (DP)			
Caudado Direito	0,236 (0,160)	0,556 (0,289)	0,547 (0,314)	<b>0,000</b>
Caudado Esquerdo	0,227 (0,142)	0,605 (0,297)	0,587 (0,325)	<b>0,000</b>
Putamen Direito	0,263 (0,218)	0,400 (0,268)	0,393 (0,286)	0,070
Putamen Esquerdo	0,325 (0,250)	0,407 (0,291)	0,408 (0,316)	0,433

**LEGENDA:** \* Teste ANOVA de uma via, valor de  $p < 0,05$ .

**Fonte:** A autora

### 7.3 Correlação entre o BPI pelo software 3D Slicer e dos observadores 1 e 2 com as estruturas do corpo estriado segundo a lateralidade anatômica (direita e esquerda) e a patológica (ipsilateral e contralateral ao lado dos sintomas)

Os testes de normalidade para o BPI das estruturas do corpo estriado pelo 3D Slicer foram realizados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov devido ao número de sujeitos inferior a 100. Vale ressaltar que foram usados os BPI do 3D Slicer dado o objetivo deste projeto em validar este método de extração da concentração do radiofármaco nas estruturas do corpo estriado.

Pela lateralidade anatômica, as regiões do caudado direito (estatística 0,119;  $p=0,200$ ) e putamen direito (estatística 0,108;  $p=0,200$ ) apresentaram distribuição normal com um  $p > 0,05$ . Dessa forma, foi realizado um Teste-t para as estatísticas destas variáveis. As quantificações do núcleo caudado (estatística 0,239;  $p=0,000$ ) e putamen (estatística 0,210;  $p=0,001$ ) esquerdos apresentaram uma distribuição não normal com um  $p < 0,05$ . Para análise do BPI destas duas regiões foi realizado o teste não paramétrico de Spearman.

Pela lateralidade patológica, as regiões do núcleo caudado ipsilateral (estatística 0,143;  $p=0,107$ ) e núcleo caudado contralateral (estatística 0,101;  $p=0,200$ ) apresentaram distribuição normal com um  $p > 0,05$ . Dessa forma, foi realizado um Teste-t para as estatísticas destas variáveis. As quantificações do putamen ipsilateral (estatística 0,227;  $p=0,000$ ) e

putamen contralateral (estatística 0,179;  $p=0,012$ ) apresentaram uma distribuição não normal com um  $p < 0,05$ . Para análise do BPI destas duas regiões foi realizado o teste não paramétrico de Spearman.

A tabela 5 apresenta os valores descritivos da média, máximos e mínimos, e percentis para o BPI nas estruturas do corpo estriado extraídos pelo software 3D Slicer.

**TABELA 5-** Valores descritivos da média, máximo, mínimo e percentis para o BPI nas estruturas do corpo estriado extraídos a partir do software 3D Slicer.

	MÉDIA	MÍNIMO	MÁXIMO	PERCENTIS		
				Q1	MEDIANA	Q3
<b><i>Lateralidade Anatômica</i></b>						
Núcleo caudado direito	0,236	-0,120	0,605	0,135	0,214	0,330
Núcleo caudado esquerdo	0,263	-0,021	1,194	0,154	0,214	0,296
Putamen direito	0,227	-0,025	0,510	0,118	0,224	0,316
Putamen esquerdo	0,325	-0,016	1,394	0,195	0,275	0,383
<b><i>Lateralidade Patológica</i></b>						
Núcleo caudado ipsilateral	0,240	-0,025	0,510	0,151	0,214	0,334
Núcleo caudado contralateral	0,244	-0,120	0,605	0,127	0,223	0,295
Putamen ipsilateral	0,312	-0,016	1,394	0,194	0,263	0,345
Putamen contralateral	0,277	-0,021	1,194	0,166	0,229	0,346

**Fonte:** A autora

As tabelas 6 e 7 exibem os resultados da correlação dos valores de BPI para as estruturas do corpo estriado, comparando o software 3D Slicer com os observadores 1 e 2, e com as escalas UPDRS-III e HYS para cada estrutura do corpo estriado. O teste de correlação de Spearman ( $\rho$ ) revelou uma correlação significativa entre todos os BIP das regiões estudadas entre o 3D slicer e os dois observadores. Já a correlação entre o BIP do 3D Slicer e o nível de comprometimento motor (UPDRS-III) e o grau de incapacidade (HYS) dos pacientes não revelou correlação significativa para nenhuma das regiões estudadas (Teste de correlação de Spearman ( $\rho$ ),  $p < 0,05$ ).

**TABELA 6** - Correlação de Spearman do BPI pelo software 3D slicer com os valores de BPI obtidos pelo método manual a partir dos *observadores 1 e 2*. Oportunamente, correlação também do BPI pelo 3D Slicer com as escalas UPDRS-III e HYS.

BPI (3D Slicer)	Observador 1 *	Observador 2 *	UPDRS-III *	HYS *
Caudado Direito	$\rho = 0,673$ ; $p = \mathbf{0,000}$	$\rho = 0,588$ ; $p = \mathbf{0,000}$	$\rho = -0,249$ ; $p = 0,176$	$\rho = -0,150$ ; $p = 0,419$
Caudado Esquerdo	$\rho = 0,559$ ; $p = \mathbf{0,001}$	$\rho = 0,525$ ; $p = \mathbf{0,002}$	$\rho = -0,265$ ; $p = 0,150$	$\rho = -0,178$ ; $p = 0,339$
Putamen Direito	$\rho = 0,376$ ; $p = \mathbf{0,037}$	$\rho = 0,489$ ; $p = \mathbf{0,005}$	$\rho = -0,281$ ; $p = 0,126$	$\rho = -0,060$ ; $p = 0,747$
Putamen Esquerdo	$\rho = 0,680$ ; $p = \mathbf{0,000}$	$\rho = 0,565$ ; $p = \mathbf{0,001}$	$\rho = -0,215$ ; $p = 0,245$	$\rho = -0,028$ ; $p = 0,883$
Estriado Direito	$\rho = 0,573$ $p = \mathbf{0,001}$	$\rho = 0,589$ $p = \mathbf{0,000}$	$\rho = -0,323$ ; $p = \mathbf{0,076}$	$\rho = -0,132$ ; $p = 0,478$
Estriado Esquerdo	$\rho = 0,736$ $p = \mathbf{0,000}$	$\rho = 0,642$ $p = \mathbf{0,000}$	$\rho = -0,310$ ; $p = 0,090$	$\rho = -0,078$ ; $p = 0,675$

**LEGENDA:** \* Teste de correlação de Spearman ( $\rho$ ), valor de  $p < 0,05$ .

**Fonte:** A autora

**TABELA 7-** Correlação de Spearman dos valores do BPI pelo modelo auto construído no software 3D slicer com os valores de BPI obtidos pelo método manual a partir dos *observadores 1 e 2*. Oportunamente, correlação também do BPI pelo 3D Slicer para as regiões do estriado ipsilateral e contralateral com as escalas UPDRS-III e HYS.

BPI (3D Slicer)	Observador 1 *	Observador 2 *	UPDRS-III *	HYS *
Núcleo caudado ipsilateral	$\rho = 0,622; p = 0,000$	$\rho = 0,566; p = 0,001$	$\rho = -0,274; p = 0,136$	$\rho = -0,147; p = 0,430$
Núcleo caudado contralateral	$\rho = 0,660; p = 0,000$	$\rho = 0,656; p = 0,000$	$\rho = -0,241; p = 0,191$	$\rho = -0,137; p = 0,461$
Putamen ipsilateral	$\rho = 0,559; p = 0,001$	$\rho = 0,576; p = 0,001$	$\rho = -0,259; p = 0,159$	$\rho = -0,010; p = 0,958$
Putamen contralateral	$\rho = 0,590; p = 0,000$	$\rho = 0,683; p = 0,000$	$\rho = -0,205; p = 0,267$	$\rho = 0,069; p = 0,714$
Estriado ipsilateral	$\rho = 0,688; p = 0,000$	$\rho = 0,652; p = 0,000$	$\rho = -0,325; p = 0,075$	$\rho = -0,132; p = 0,478$
Estriado contralateral	$\rho = 0,610; p = 0,000$	$\rho = 0,697; p = 0,000$	$\rho = -0,308; p = 0,092$	$\rho = -0,074; p = 0,694$

**LEGENDA:** \* Teste de correlação de Spearman ( $\rho$ ), valor de  $p < 0,05$ .

**Fonte:** A autora

#### 7.4 Índice de ligação do radiofármaco (BPI) para as estruturas do corpo em função da pontuação das escalas UPDRS e HYS

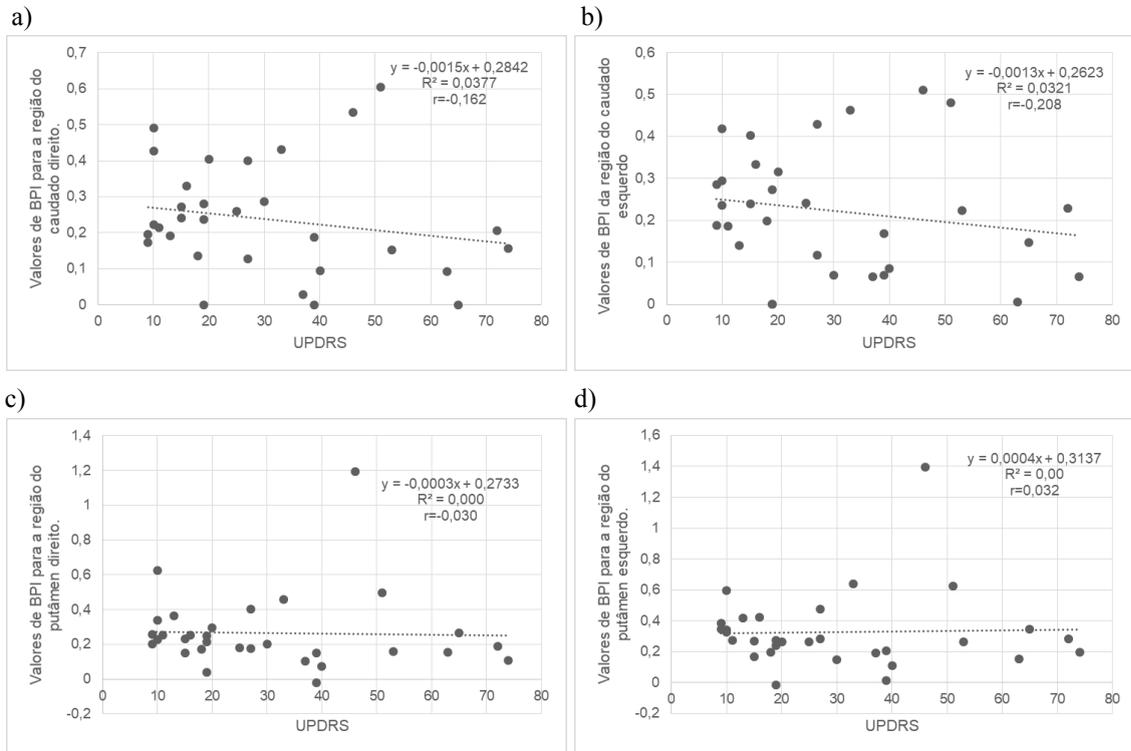
A tabela 6 e 7 nos apresentou as correlações entre os valores de BPI pelo 3D slicer e pelos observadores 1 e 2 com as pontuações das escalas de comprometimento motor UPDRS-III e de grau de incapacidade dos pacientes HYS. O coeficiente de correlação de Spearman ( $\rho$ ) mostrou que houve uma correlação negativa entre os valores de BPI e as escalas com referência a região anatômica e a região clinicamente afetada. Podemos observar que os valores ( $\rho$ ) para a escala HYS se apresentou mais negativo e sem nenhuma significância estatística quando correlacionado com os valores apresentados pelo ( $\rho$ ) da escala UPDRS-III. Tais achadas relacionados aos valores apresentados na correlação com a escala HYS, podem ser respondidos por uma limitação do nosso estudo. Nossa casuística apresenta um número ( $n=26$ ) de pacientes com pontuação HYS 1 e 2 e apenas ( $n=5$ ) pacientes com HYS 3 e 4, o que pode explicar valores negativos menores se comparados com a UPDRS-III.

Evoluindo os resultados deste estudo para um significado mais clínico, correlacionamos na figura 10 os valores de BPI do 3D slicer e dos observadores 1 e 2 com as pontuações obtidas no UPDRS, e na figura 11 com as pontuações da escala HYS. Interessante observar que houve uma correlação negativa entre todas as medidas de BPI pelos observadores 1 e 2 e os valores de UPDRS. Isto é, quanto maior a progressão motora da doença de Parkinson, maior a pontuação na escala UPDRS-III e menor os índices de ligação do radiofármaco nas estruturas do corpo estriado.

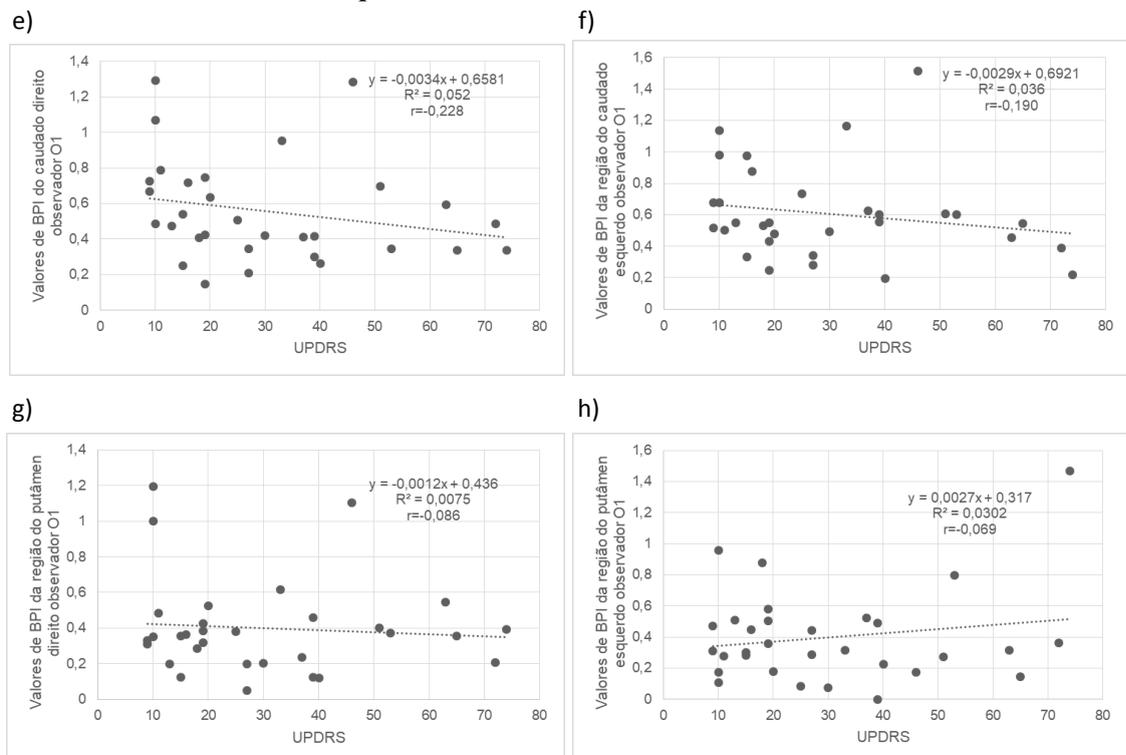
A figura 10 apresenta os gráficos de correlação entre os valores de BPI para as estruturas do corpo estriado e os valores da escala UPDRS-III. O teste de Spearman ( $\rho$ ) (tabela 2) não revelou correlação significativa entre os índices de ligação do radiofármaco e o nível de comprometimento motor avaliado pela escala UPDRS-III. Ainda que não tenha sido significativa, há uma correlação negativa entre o BPI dos núcleos caudados direito ( $\rho = -0,248$ ;  $r = -0,162$ ;  $p = 0,179$ ) e esquerdo ( $\rho = -0,281$ ;  $r = -0,208$ ;  $p = 0,125$ ). Os putamens direito ( $\rho = -0,265$ ;  $r = -0,030$ ;  $p = 0,150$ ) e esquerdo ( $\rho = -0,215$ ;  $r = 0,032$ ;  $p = 0,245$ ) apresentaram uma correlação entre o BPI e a escala UPDRS próximas de zero, ou seja, nenhuma correlação.

**Figura 10** - Correlação de Pearson entre o BPI de cada estrutura do corpo estriado pelo **3D slicer** e pelos observadores 1 e 2, e as pontuações da escala **UPDRS-III**.

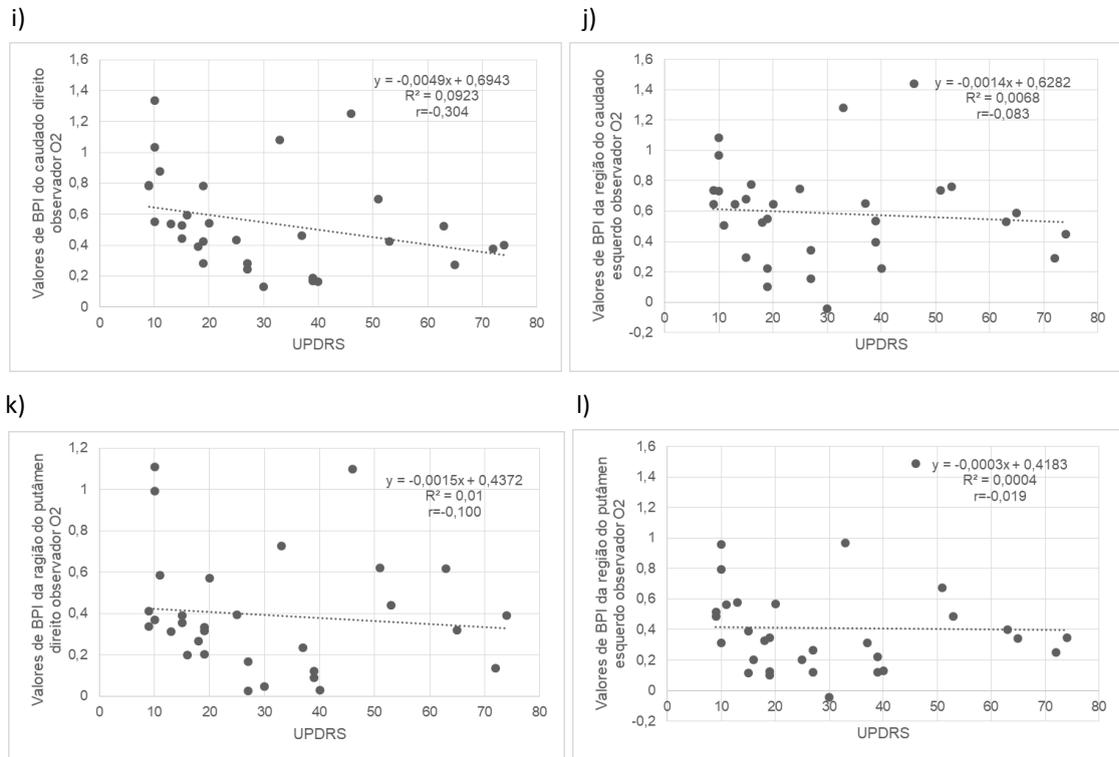
**BPI pelo 3D slicer e escala UPDRS-III**



**BPI pelo observador 1 e escala UPDRS-III**



**BPI pelo observador 2 e escala UPDRS-III**



**LEGENDA:** Y, equação das variâncias para o  $R^2$ ;  $R^2$ , coeficiente de determinação entre as variáveis x e y; r, coeficiente de correlação linear; UPDRS, *Unified Parkinson Disease Rating Scale*.

**Fonte:** A autora

Acima podemos observar que os sintomas motores (avaliados pela escala UPDRS-III) progridem à medida que a BPI reduz nos núcleos caudados direito e esquerdo, o que parece plausível biologicamente. A exceção ocorre apenas para os putâmens direito e esquerdo que apresentaram correlações heterogêneas, ora nulas, ora positivas, sugerindo que a densidade de transportadores dopaminérgicos nestas regiões não se correlacionam significativamente com a escala UPDRS-III quando levamos em conta os lados direito e esquerdo.

Em uma análise adicional, apresentada na tabela 8, o teste de correlação de Spearman ( $\rho$ ) revelou uma correlação negativa entre todos os BPIs dos observadores 1 e 2 das regiões estudadas com a escala UPDRS-III (Teste de correlação de Spearman,  $p < 0,05$ ). Entretanto, estas correlações foram significativas apenas para o núcleo caudado direito.

**TABELA 8** - Correlação dos valores de BPI obtidos pelo método manual a partir dos observadores 1 e 2 com as pontuações da escala UPDRS-III.

	Observador 1 *	Observador 2 *
	UPDRS-III *	
Núcleo Caudado Direito	$\rho = -0,366; p = 0,043^*$	$\rho = -0,491; p = 0,005^*$
Núcleo Caudado Esquerdo	$\rho = -0,266; p = 0,147$	$\rho = -0,214; p = 0,247$
Putâmen Direito	$\rho = -0,001; p = 0,998$	$\rho = -0,176; p = 0,344$
Putâmen Esquerdo	$\rho = -0,271; p = 0,141$	$\rho = -0,142; p = 0,446$

**LEGENDA:** \* Teste de correlação de Spearman ( $\rho$ ), valor de  $p < 0,05$

**Fonte:** A autora

A tabela 9 apresenta a média e o desvio padrão dos valores de quantificação dos BPI's pelos observadores 1 e 2 e pelo modelo auto construído no 3D Slicer comparando com a escala UPDRS-III. Observamos que a média entre os grupos são diferentes e uma variância proporcional entre o desvio padrão quando comparamos os métodos e a escala UPDRS-III.

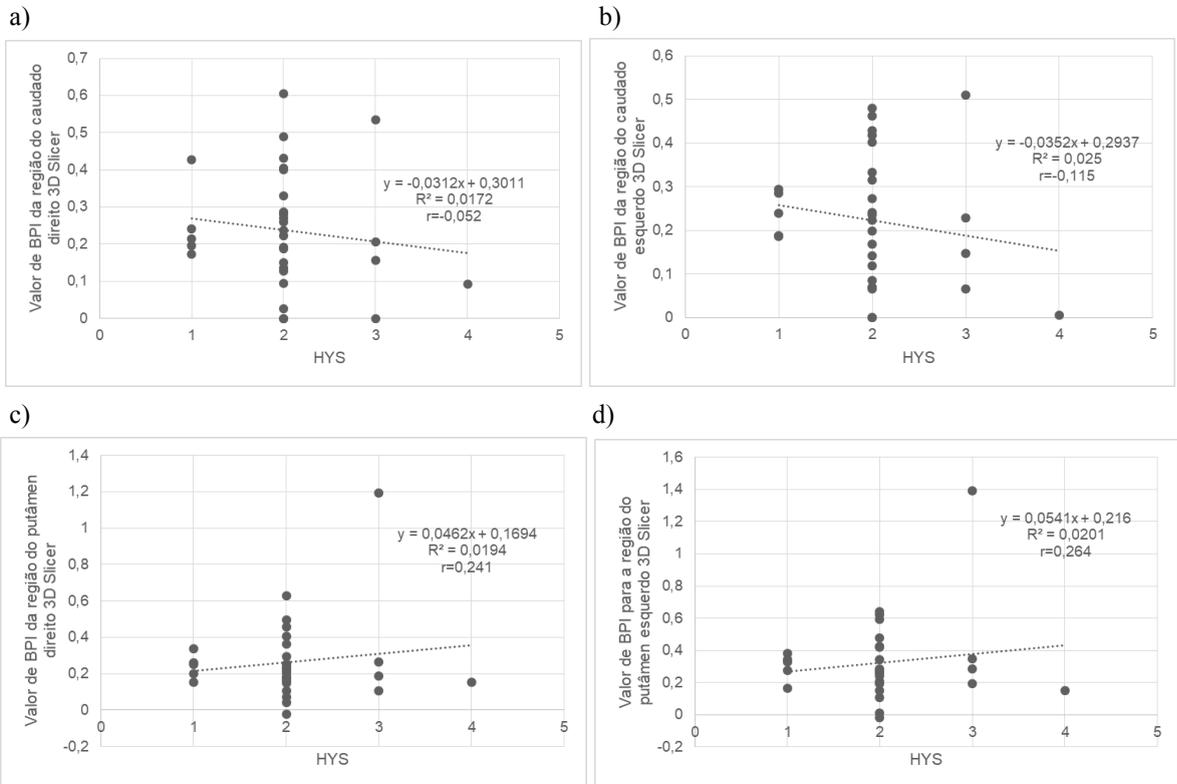
**TABELA 9-** Comparação entre as médias dos BPI's dos observadores O1,O2 e do Slicer com a escala UPDRS-III, a lateralidade patológica e a lateralidade anatômica.

	UPDRS		
	Média (DP) 3D Slicer	Média (DP) Observador 1	Média (DP) Observador 2
<b>Lateralidade Anatômica</b>			
Núcleo Caudado Direito	0,236 (0,160)	0,556 (0,286)	0,547 (0,314)
Núcleo Caudado Esquerdo	0,227 (0,142)	0,605 (0,297)	0,587 (0,325)
Putamen Direito	0,263 (0,218)	0,400 (0,268)	0,393 (0,286)
Putamen Esquerdo	0,325 (0,250)	0,407 (0,291)	0,408 (0,316)
Estriado Direito	0,500 (0,356)	0,957 (0,533)	0,940 (0,584)
Estriado Esquerdo	0,553 (0,370)	1,013 (0,566)	0,996 (0,621)
<b>Lateralidade Patológica</b>			
Núcleo Caudado Ipsilateral	0,240 (0,145)	0,623 (0,313)	0,622 (0,329)
Núcleo Caudado Contralateral	0,224 (0,157)	0,539 (0,267)	0,512 (0,301)
Putamen Ipsilateral	0,312 (0,254)	0,426 (0,317)	0,622 (0,329)
Putamen Contralateral	0,277 (0,217)	0,380 (0,235)	0,377 (0,278)
Estriado Ipsilateral	0,276 (0,187)	1,050 (0,605)	1,047 (0,628)
Estriado Contralateral	0,250 (0,175)	0,920 (0,480)	0,889 (0,567)

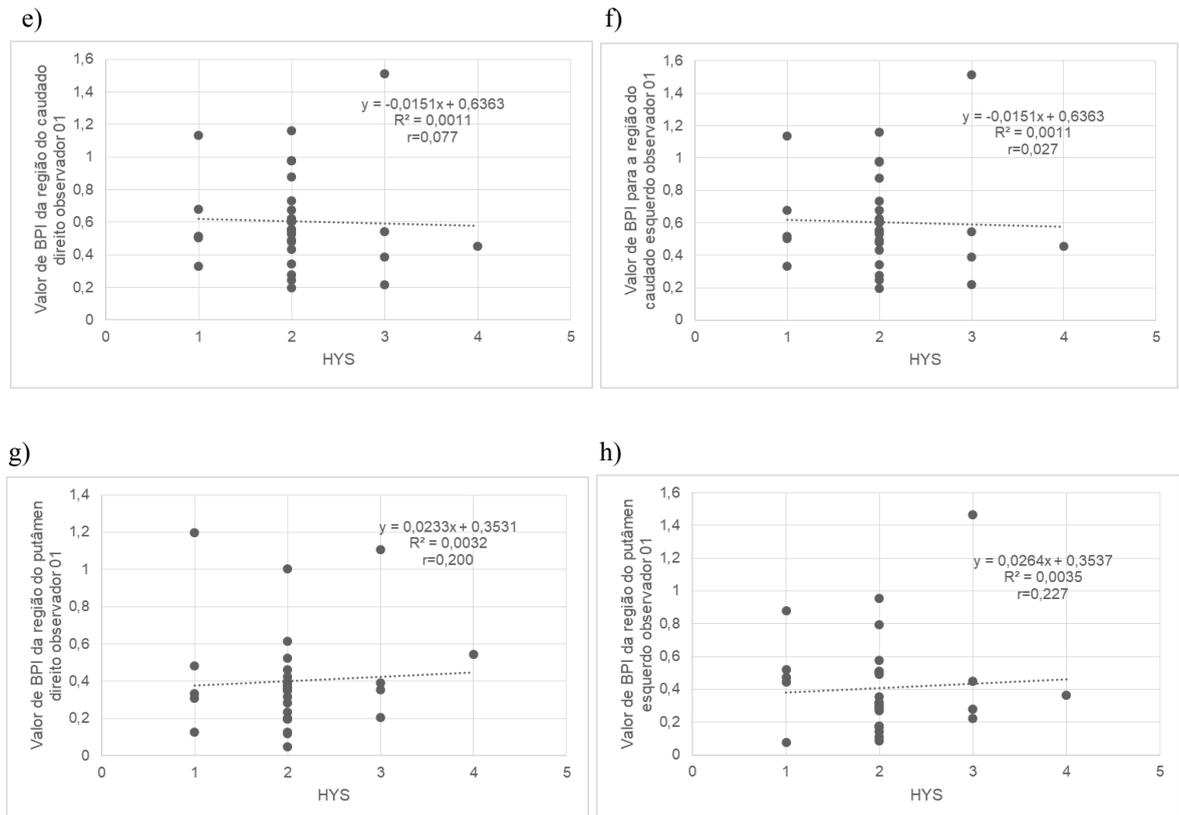
**Fonte:** A autora

**FIGURA 11** - Correlação de Pearson entre o BPI de cada estrutura do corpo estriado pelo **3D slicer** e pelos observadores 1 e 2, com as pontuações da escala **HYS**.

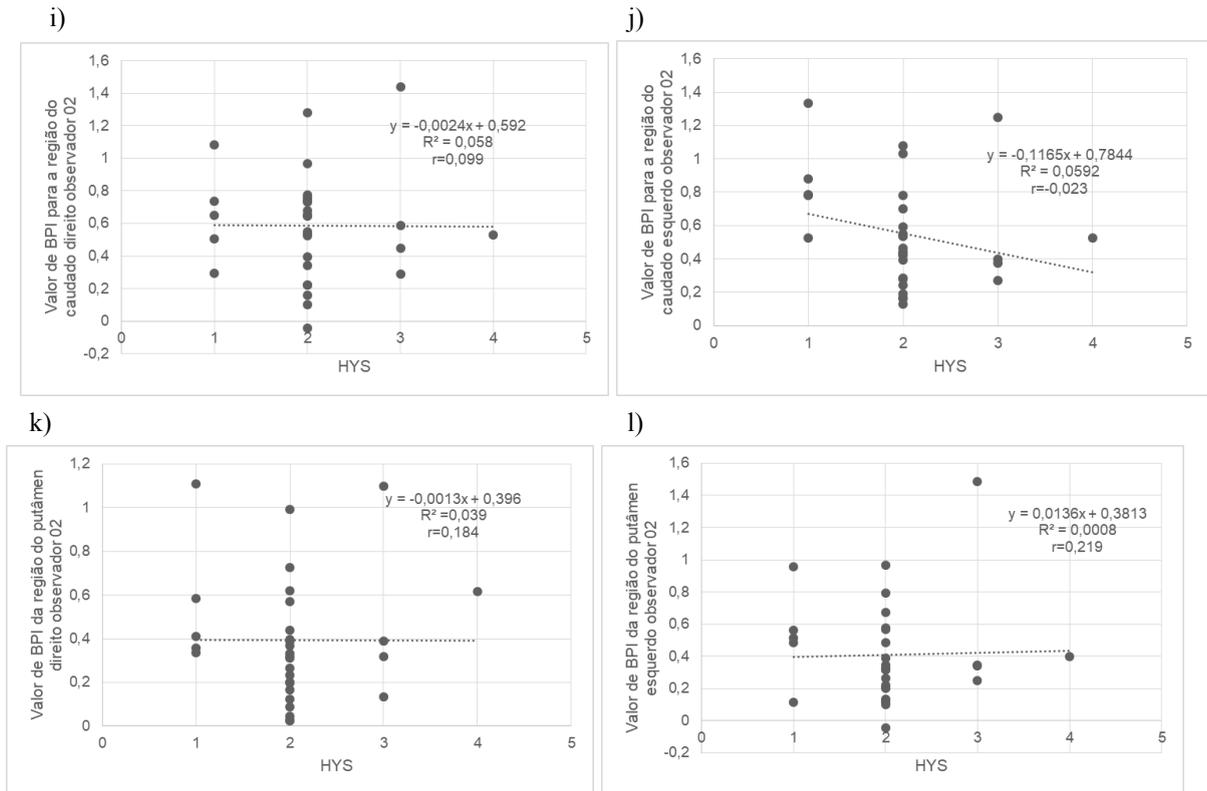
**BPI pelo 3D slicer e escala HYS**



**BPI pelo observador 1 e escala HYS**



**BPI pelo observador 2 e escala HYS**



**LEGENDA:** Y, equação das variâncias para o  $R^2$ ;  $R^2$ , ajuste de nossos dados x e y nas equações de predição baseadas nas análises de regressão múltipla;  $r$ , coeficiente de correlação linear; HYS, *Degree of Disability Scale (Hoehn and Yahr)*.

**Fonte:** A autora

Os gráficos da figura 11 mostram uma correlação negativa entre as pontuações na escala HYS e os BPIs nos núcleos caudados direito (a) e esquerdo (b) pelo software 3D slicer, e no núcleo caudado esquerdo pelo observador 2 (j). As demais correlações apresentaram achados heterogêneos, ora quase nulas, ora correlações positivas entre as BPI e a escala de HYS.

A tabela 10 compara as médias de BPI pelo 3D slicer entre os grupos de pacientes com HYS leve versus HYS moderado e grave, para cada estrutura do corpo estriado. O teste-t para amostras independentes não demonstrou diferenças significativas entre as médias do BPI dos dois grupos de HYS, para o núcleo caudado direito ( $t(29) = 0,283$ ,  $p = 0,779$ ), núcleo caudado esquerdo ( $t(29) = 0,624$ ,  $p = 0,538$ ), putâmen direito ( $t(29) = -1,338$ ,  $p = 0,531$ ) e putâmen esquerdo ( $t(29) = -1,473$ ,  $p = 0,491$ ). Podemos observar que a média e o desvio padrão para o estriado direito e esquerdo da HYS-moderada e grave são maiores do que as do HYS-leve. O teste-t para amostras independentes não demonstrou diferenças significativas entre as médias do BPI dos dois grupos de HYS, para o estriado direito ( $t(29) = -0,674$ ,  $p = 0,506$ ), estriado esquerdo ( $t(29) = -0,731$ ,  $p = 0,471$ ).

**TABELA 10-** Comparação entre as médias do BPI (BPI, *binding potential index*) pelo 3D Slicer nos pacientes com HYS leve versus moderado e grave.

	HYS-Leve	HYS-Moderado e Grave	<i>p</i> -valor *
	Média (DP)		
<b><i>Lateralidade Anatômica</i></b>			
Núcleo Caudado Direito	0,240 (0,159)	0,217 (0,182)	0,779
Núcleo Caudado Esquerdo	0,234 (0,133)	0,191 (0,197)	0,538
Putamen Direito	0,240 (0,142)	0,381 (0,457)	0,531
Putamen Esquerdo	0,297 (0,164)	0,474 (0,519)	0,491
Estriado Direito	0,240 (0,146)	0,299 (0,317)	0,702
Estriado Esquerdo	0,266 (0,142)	0,332 (0,354)	0,699
<b><i>Lateralidade Patológica</i></b>			
Núcleo Caudado Ipsilateral	0,247 (0,137)	0,199 (0,191)	0,616
Núcleo Caudado Contralateral	0,227 (0,154)	0,209 (0,189)	0,849
Putamen Ipsilateral	0,287 (0,166)	0,440 (0,538)	0,224
Putamen Contralateral	0,227 (0,144)	0,209 (0,189)	0,122
Estriado Ipsilateral	0,267 (0,145)	0,320 (0,359)	0,762
Estriado Contralateral	0,238 (0,143)	0,312 (0,312)	0,633

**LEGENDA:** HYS, escala de Hoehn & Yahr; DP, desvio padrão da média; \* Teste-t para amostras independentes, valor de  $p < 0,05$ . **Fonte:** A autora

A tabela 11 demonstrou a comparação entre as médias dos BPI's dos observadores 1 e 2 e as médias pelo modelo auto construído no 3D Slicer e a escala HYS-leve *versus* HYS-moderado e grave com a lateralidade patológica e anatômica. Observamos nesta comparação que as médias entre os grupos são diferentes e que a variância se mostra proporcional entre o desvio padrão quando comparamos os métodos e a escala HYS. Podemos observar pelo observador 01 que estriado direito ( $t(29) = -0,775$ ,  $p = 0,578$ ), estriado esquerdo ( $t(29) = -0,713$ ,  $p = 0,691$ ), estriado ipsilateral ( $t(29) = -0,462$ ,  $p = 0,780$ ) e estriado contralateral ( $t(29) = -1,126$ ,  $p = 0,408$ ) apresentaram média de desvio padrão superiores para a escala HYS moderada e grave. Da mesma forma, pelo observador 2 as mesmas características foram encontradas, sendo estriado direito ( $t(29) = -0,556$ ,  $p = 0,669$ ), estriado esquerdo ( $t(29) = -0,731$ ,  $p = 0,471$ ), estriado ipsilateral ( $t(29) = -0,415$ ,  $p = 0,792$ )

e estriado contralateral ( $t(29) = -1,096$ ,  $p = 0,408$ ). O teste-t demonstrou diferenças significativas entre as médias do BPI dos dois grupos de HYS.

**TABELA 11:** Comparação entre as médias dos BPI 's dos observadores O1,O2 e o modelo auto construído no 3D Slicer com a escala HYS, a lateralidade patológica e a lateralidade anatômica.

	Média (DP)-3D Slicer			Média (DP)-Observador 1			Média (DP)-Observador 2		
	HYS-Leve	HYS-Moderado e Grave	<i>p</i> -valor*	HYS-Leve	HYS-Moderado e Grave	<i>p</i> -valor*	HYS-Leve	HYS-Moderado e Grave	<i>p</i> -valor*
<b><i>Lateralidade Anatômica</i></b>									
Núcleo Caudado Direito	0,240 (0,159)	0,217(0,159)	0,779	0,547(0,247)	0,606 (0,393)	0,682	0,544 (0,306)	0,564 (0,393)	0,902
Núcleo Caudado Esquerdo	0,234 (0,133)	0,191 (0,197)	0,538	0,602(0,253)	0,623 (0,511)	0,885	0,573 (0,305)	0,659 (0,449)	0,596
Putamen Direito	0,240 (0,142)	0,381(0,457)	0,531	0,377 (0,252)	0,521 (0,347)	0,281	0,370 (0,270)	0,511 (0,370)	0,322
Putamen Esquerdo	0,297 (0,164)	0,474 (0,519)	0,491	0,378 (0,233)	0,556 (0,516)	0,491	0,378 (0,267)	0,565 (0,517)	0,474
Estriado Direito	0,480 (0,293)	0,599 (0,633)	0,701	0,924 (0,499)	1,127 (0,729)	0,444	0,915 (0,561)	1,075 (0,751)	0,583
Estriado Esquerdo	0,513 (0,285)	0,665 (0,708)	0,699	0,981 (0,458)	1,179 (1,024)	0,691	0,952 (0,550)	1,223 (0,964)	0,380
<b><i>Lateralidade Patológica</i></b>									
Núcleo Caudado Ipsilateral	0,247 (0,137)	0,199 (0,191)	0,506	0,626 (0,276)	0,605 (0,509)	0,895	0,629 (0,302)	0,586 (0,487)	0,795
Núcleo Caudado Contralateral	0,227 (0,154)	0,209 (0,189)	0,849	0,522 (0,243)	0,624 (0,396)	0,446	0,488 (0,292)	0,637 (0,351)	0,321
Putamen Ipsilateral	0,287 (0,166)	0,440 (0,538)	0,561	0,401 (0,273)	0,560 (0,511)	0,313	0,397 (0,277)	0,569 (0,516)	0,281
Putamen Contralateral	0,250 (0,144)	0,415 (0,441)	0,454	0,354 (0,205)	0,516 (0,355)	0,163	0,352 (0,258)	0,507 (0,371)	0,263
Estriado Ipsilateral	0,267 (0,149)	0,320 (0,359)	0,762	1,027 (0,521)	1,166 (1,016)	0,648	1,026 (0,557)	1,115 (1,001)	0,681
Estriado Contralateral	0,238 (0,143)	0,312 (0,312)	0,633	0,878 (0,421)	1,141 (0,741)	0,269	0,840 (0,557)	1,143 (0,710)	0,282

**LEGENDA:** *HYS*, Hoehn e Yahr, *Degree of Disability Scale*; *DP*, desvio padrão; \**Teste-t para amostras independentes*, valor de  $p < 0,05$ .

**Fonte:** A autora

Na tabela 12, observamos a correlação entre os valores do índice de ligação do radiofármaco [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 para as regiões nigroestriatais sendo subdivididas em IPSI (ipsilateral) e CONTRA (contralateral) ao lado comprometido dos pacientes. Dessa forma, quando o paciente apresenta lateralização na região do núcleo caudado esquerdo significa que o lado comprometido é o núcleo caudado direito. Sendo assim, o lado esquerdo é IPSI e o lado direito é CONTRA. A análise estatística apresentou uma correlação negativa entre as regiões do núcleo caudado ipsilateral e o núcleo caudado contralateral e uma correlação íntima fraca com as regiões do putamen ipsilateral e putamen contralateral com um  $p > 0,05$ .

**TABELA 12-** Correlação de Pearson do BPI pelo software 3D slicer com a escala HYS para as estruturas do corpo estriado.

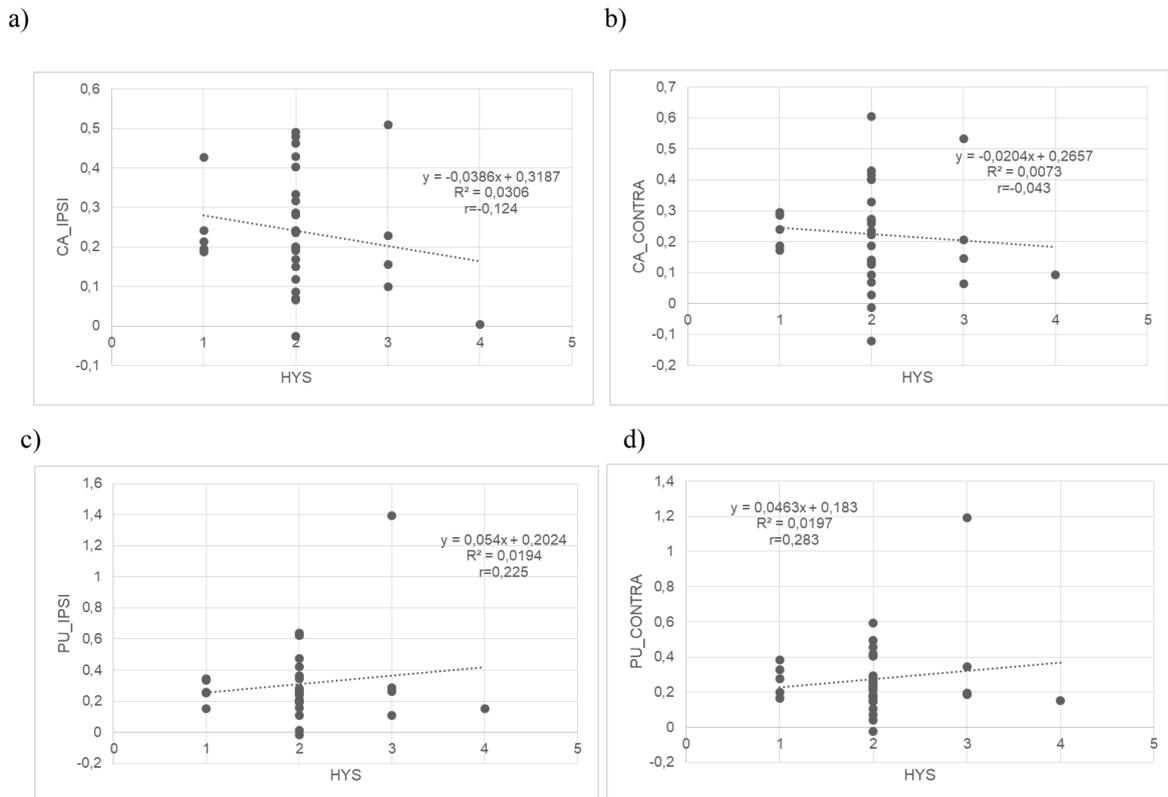
<i>Estruturas</i>	HYS
	<i>r (p-valor) *</i>
Putamen ipsilateral	0,225 (0,244)
Putamen contralateral	0,283 (0,122)
Núcleo Caudado ipsilateral	-0,124 (0,506)
Núcleo Caudado contralateral	-0,043 (0,819)

**LEGENDA:** HYS, *Degree of Disability Scale*, Escala de Hoehn e Yahr; *r*, correlação de Pearson;  $p < 0,05$ . **Fonte:** A autora

A figura 12 apresenta as correlações de Pearson entre os BPI do 3D slicer para as estruturas do corpo estriado e as pontuações da escala HYS de incapacidade funcional, segundo a lateralidade patológica, ipsilateral e contralateral. Os achados mostraram correlação negativa entre os núcleos caudados ipsilateral (a) e contralateral (b) com a escala HYS. Por outro lado, as correlações foram positivas entre os BPI do 3D slicer e a escala HYS para os putamens ipsilateral (c) e contralateral (d). Vale ressaltar que tal correlação positiva pode ser explicada pela presença de um valor atípico (*outlier*) de BPI de valores 1,4 e 1,2 nos gráficos (c) e (d), respectivamente. Estes valores de BPI podem ter agido sobre a reta de regressão e favorecendo um resultado atípico para o cálculo da correlação. Por último, o número de pacientes que apresentaram menor grau de incapacidade (HYS 1 e 2; n=26 pacientes) foi significativamente maior que os pacientes com maior grau de incapacidade

(HYS 3 e 4; n=5). Qualquer atipia nos BPI dos HYS mais altos podem levar a valores inacurados.

**Figura 12** - Correlação de Pearson entre os BPI do 3D slicer e a escala HYS para as regiões do corpo estriado, ipsilateral e contralateral.



**LEGENDA:** Y, equação das variâncias para o  $R^2$ ;  $R^2$ , coeficiente de determinação entre as variáveis x e y; CA; núcleo caudado; PU; putamen; IPSI; ipsilateral; CONTRA, contralateral; HYS, Degree of Disability Scale- Hoehn e Yahr. **Fonte:** A autora

A tabela 13 realizou uma análise interessante, baseado no Teste-t para amostras independentes ( $p < 0,05$ ). Analisando apenas os núcleos caudados ipsilaterais, as médias do BPI do lado direito e esquerdo não diferiram significativamente ( $t(29) = 0,226$ ,  $p = 0,802$ ). Também não houve diferenças significativas para o núcleo caudado contralateral ( $t(29) = 0,283$ ,  $p = 0,744$ ), putamen ipsilateral ( $t(29) = 0,673$ ,  $p = 0,421$ ) e putamen contralateral ( $t(29) = -0,598$ ,  $p = 0,480$ ). Interpretando, um núcleo caudado contralateral ao lado dos sintomas dos pacientes não deveria ter BPIs diferentes em função de ele ser do lado esquerdo ou direito. E esta mesma análise se aplica para as outras estruturas do corpo estriado.

**TABELA 13-** Comparação das médias dos valores do BPI das regiões do corpo estriado entre os hemisférios ipsilateral e contralateral pelo modelo desenvolvido no 3D Slicer.

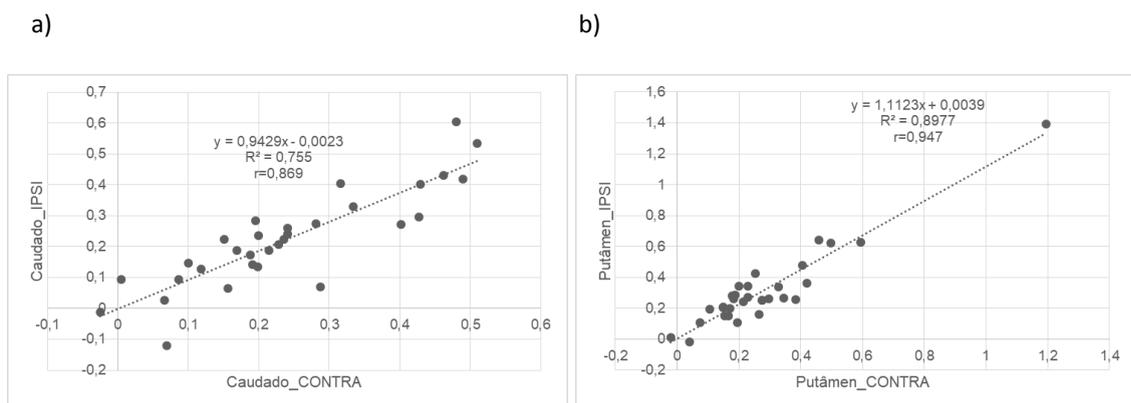
	Direito	Esquerdo	<i>p</i> -valor *
	Média (DP)		
Núcleo caudado ipsilateral	0,248 (0,118)	0,235 (0,160)	0,802
Núcleo caudado contralateral	0,213 (0,105)	0,230 (0,182)	0,744
Putamen ipsilateral	0,270 (0,140)	0,335 (0,300)	0,421
Putamen contralateral	0,308 (0,127)	0,259 (0,254)	0,480
Estriado ipsilateral	0,285 (0,219)	0,260 (0,119)	0,671
Estriado contralateral	0,244 (0,206)	0,261 (0,106)	0,777

**LEGENDA:** \* Teste-t para amostras independentes,  $p < 0,05$ .

**Fonte:** A autora

A figura 13 apresenta uma análise também interessante, baseado no teste de correlação de Pearson. Em (a) observamos que os BPIs dos núcleos caudados ipsilateral e contralateral se correlacionam positiva e fortemente ( $r = 0,869$ ). Correlação forte e positiva, e ainda maior, foi encontrado entre os BPIs dos putamens ipsilateral e contralateral. Desse modo, encontramos que os putamens apresentam maior similaridade de BPI do que os núcleos caudados, embora a diferença seja pequena entre eles.

**Figura 13** - Correlação de Pearson entre o BPI do núcleo caudado ipsilateral com o contralateral, calculado a partir do modelo de regressão linear.



**LEGENDA:** Y, equação das variâncias para o  $R^2$ ;  $R^2$ , coeficiente de determinação entre as variáveis x e y; r, coeficiente de correlação linear; *IPSI*, ipsilateral; *CONTRA*, contralateral.

**Fonte:** A autora

## 8 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a contribuição do modelo auto construído no software 3D slicer para a quantificação do índice de ligação do radiofármaco [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 (que abreviamos como BPI) no corpo estriado de pacientes com doença de Parkinson. Além disso, também avaliar o desempenho do 3D slicer comparativamente à técnica padrão e habitualmente utilizada de quantificação manual a partir de dois observadores neste estudo. E por último, testamos o 3D slicer na quantificação do corpo estriado segundo a lateralidade anatômica (direito e esquerdo) e a lateralidade patológica (ipsilateral e contralateral ao lado dos sintomas), correlacionando com as escalas clínicas que determinam o grau de comprometimento motor (UPDRS-III) e o grau de incapacidade (HYS) em nossos pacientes. Tais objetivos têm o escopo de buscar superar, se for possível, a eficácia dos métodos manuais realizados pelos médicos nucleares, e identificar se o método 3D slicer pode ser mais correlacionado com os dados clínicos oferecidos pelas escalas UPDRS-III e HYS.

No primeiro objetivo procuramos correlacionar o BPI pelo software 3D slicer com a técnica manual obtida pelos observadores 1 e 2. Essa etapa é primária, pois identifica o quanto o software 3D slicer consegue reproduzir as quantificações feitas pelos médicos nucleares. Para tanto, os BPI foram comparados nas regiões do corpo estriado. A quantificação realizada pelos dois observadores foi baseada no modelo de quantificação manual, tendo como principal método a construção das áreas de interesse (ROIs) previamente validado e focando nas dimensões adequadas e no posicionamento correto dos limites sobre as estruturas anatômicas do corpo estriado (PITELLA, 2017). O modelo manual apresenta versatilidade e praticidade, sendo o padrão ouro para tal análise.

Para que os valores dos BPI pudessem ser extraídos e calculados a partir do modelo 3D slicer, este estudo se baseou em uma pesquisa pregressa e recente, na qual o modelo desenvolvido a partir do software 3D slicer foi escolhido para a quantificação da densidade de transportadores dopaminérgicos no corpo estriado dos pacientes, para aferir a sua confiabilidade na reprodutibilidade dos dados. O estudo intitulado, “*Analytical study to improve the evaluation method of brain SPECT images with [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-TRODAT-1*” (ARANTES et al., 2023) foi desenvolvido em paralelo com a nossa pesquisa e demonstrou um valor de *COD* (coeficiente de determinação) de 0,59 e um valor de coeficiente de relação de Pearson  $r = 0,77$ , valores estes superiores aos outros modelos comparados naquela pesquisa. Entretanto, no estudo prévio, não foi realizada a correlação com os aspectos clínicos

dos pacientes, o que passou a ser o escopo principal da nossa investigação. Com o intuito de demonstrar a confiabilidade do modelo auto construído a partir do software 3D slicer foram realizadas correlações entre a técnica de delimitação das ROIs de forma manual, sendo realizada pelo observador 1 e observador 2. O coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) evidenciou uma forte correlação entre o valor do BPI entre os observadores e o modelo do 3D slicer com um  $p < 0,05$ . O modelo desenvolvido no 3D Slicer apresentou uma excelente performance se correlacionado com o padrão ouro de quantificação das regiões do corpo estriado (tabela 6).

Os valores absolutos da quantificação da densidade de transportadores dopaminérgicos (DAT) pelo modelo manual estão descritos nos ANEXOS (Tabela 1 e 2), onde os valores de contagem do radiofármaco [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 das regiões de interesse do corpo estriado e da radiação de fundo (*background*, BG) dos pacientes com DP estão apresentados. Os valores do BPI dos pacientes com DP foram calculados a partir dos dados obtidos pelo observador 1 e observador 2 em uma pesquisa anterior e os valores extraídos foram comparados. A correlação de Pearson ( $r$ ) demonstrou uma correlação forte entre os valores de BPI das regiões do núcleo caudado e do putâmen nos dois hemisférios, direito e esquerdo para todas as regiões (figura 7). Este achado demonstra uma grande similaridade entre as técnicas manuais utilizadas pelos observadores 1 e 2. Para a avaliação da correlação entre as duas técnicas de quantificação, a análise estatística de comparação entre as médias do 3D slicer e o observador 1 e observador 2 (tabela 4), demonstrou uma diferença significativa entre o 3D slicer e os observadores com relação às regiões do estriado de ambos os lados. A média do 3D slicer se apresentou menor para todas as regiões do corpo estriado. Podemos observar uma significância estatística  $p < 0,05$  nas regiões no núcleo caudado direito e esquerdo para todas as técnicas de quantificação. A apresentação menor da média do BPI para o 3D slicer pode ser resultado da utilização da média de contagem dentro das ROIs selecionadas. Tal achado pode sugerir que tenha havido um ajuste não perfeito entre a matriz utilizada do 3D slicer com a real estrutura anatômica do corpo estriado.

No segundo objetivo, procuramos incluir nas análises as quantificações do 3D slicer e suas correlações com os lados do corpo estriado, ipsilateral e contralateral aos sintomas, para explorarmos mais o aspecto fisiopatológico da doença de Parkinson. Dos 31 pacientes que fizeram parte da pesquisa, 11 (35,48%) apresentaram uma lateralização dos sintomas à direita (e o lado mais suspeito de estar alterado seria o corpo estriado esquerdo) e 20 (64,51%) pacientes com sintomas à esquerda (e, portanto, o estriado considerado mais doentes seria o

direito). A análise a partir da lateralização nos permitiu correlacionar o lado acometido com o lado contralateral aos sintomas.

As correlações entre as regiões do núcleo caudado e do putâmen ipsilateral e contralateral foram realizadas considerando os valores extraídos pelo método manual e os quantificados pelo modelo auto construído no software 3D Slicer. O teste estatístico demonstrou que não há diferenças significativas nas médias das regiões acima, apresentando um  $p > 0,05$ , considerando que as médias entre os grupos são iguais. Na tabela 13 podemos observar que o índice do desvio padrão para as regiões do putâmen ipsilateral esquerdo se mostrou maior. Esse achado pode ser explicado devido ao número de pacientes ( $n=20$ ) que apresentaram uma lateralização à esquerda. Já o coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) demonstrou uma correlação forte entre as variáveis. Tal resultado corrobora os achados de outros autores que mostraram uma correlação entre o valor de BPI e o lado contralateral acometido clinicamente pela doença de Parkinson (SHIH et al., 2006). Segundo Koros et al. (2020) as taxas de ligação do putâmen ipsilateral se apresentam mais elevadas no início da DP do que no estágio médio e tardio, o que pode explicar nossos achados, bem como a apresentação de nenhuma significância estatística no putâmen contralateral. Ainda, foi observado uma correlação negativa entre as várias sub-regiões do estriado no início da DP. Considerando a análise a partir da lateralização dos sintomas, a abordagem pelo estriado (ST) foi realizada correlacionando o método manual pelo observador 1, observador 2 e o método pelo 3D slicer nos dois hemisférios. O coeficiente de correlação de Spearman ( $\rho$ ) demonstrou uma correlação positiva moderada entre as variáveis com uma significância estatística com  $p < 0,05$  para todas as correlações (tabela 6).

No terceiro objetivo, os valores de BPI das regiões do estriado direito e esquerdo, ipsilateral e contralateral quantificados através do 3D slicer e pelos observadores 1 e 2 foram correlacionadas com a escala UPDRS-III e a escala HYS. As correlações foram realizadas de forma individualizada para cada uma das regiões (tabela 6 e 7) e as devidas análises estatísticas realizadas.

Para que a análise de correlação pudesse ser realizada, a escala HYS foi subdividida em dois grupos, grupo 1 (HYS 1 e 2-Leve) e grupo 2 (HYS 3 e 4-moderado e grave). No presente estudo, dos 31 pacientes diagnosticados com DP, 26 apresentaram doença unilateral (HYS-1) e sintomas da doença bilateral sem déficit de equilíbrio (HYS-2). Na classificação (HYS-3), quatro pacientes se enquadram no que corresponde a doença bilateral leve a moderada, alguma instabilidade postural e capacidade para viver independente. Já na classificação (HYS-4), apenas um paciente apresentou incapacidade grave, ainda capaz de

caminhar ou permanecer de pé sem ajuda (SHENKMAN et al., 2001). Uma limitação do nosso estudo foi o número pequeno de pacientes classificados com HYS 3 e 4 e nenhum paciente classificado com HYS 5, o que pode explicar alguns achados nas correlações dos valores de BPI com a escala HYS.

As tabelas 6 e 7 mostram que não houve nenhuma correlação significativa entre os valores de BPI do 3D slicer, do observador 1 e do observador 2 com relação a escala HYS. O teste de correlação de Spearman ( $\rho$ ) demonstrou uma correlação negativa significativa entre os valores do BPI com a escala HYS, o que se é esperado, mas não obtivemos nenhuma significância estatística. Em comparação com nossos achados, alguns autores relatam que a progressão no estágio da escala HYS se correlaciona com a presença de declínio motor e com a diminuição na qualidade de vida (BHIDAYASIRI; TARSY, 2012; PITELLA, 2017; SHENKMAN et al., 2001). As correlações negativas observadas na figura 10 são um achado interessante. Embora não significativo, os dados sugerem que a perda das terminações dopaminérgicas nos núcleos caudados se relacionou com a incapacidade funcional dos pacientes e, talvez, os putamens aumentariam compensatoriamente as terminações dopaminérgicas. Esta última hipótese necessita de um estudo futuro. Outros estudos de neuroimagem apresentam que a redução do BPI na região do corpo estriado se correlaciona com o nível da gravidade da doença de DP, sendo representada tanto pela escala HYS quanto pelo UPDRS. Segundo Weng et al. (2004) a aquisição de imagem de SPECT com [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 poderia ser utilizada como monitoramento da progressão da doença, principalmente para a avaliação da melhor conduta medicamentosa para o paciente.

A análise de correlação de Pearson ( $r$ ) foi realizada demonstrando valores abaixo de 0 para as regiões do núcleo caudado direito e esquerdo e putamen direito. A correlação negativa demonstra que as variáveis são inversamente relacionadas, e dessa forma quanto maior o valor na escala UPDRS-III menor será o índice de ligação do radiofármaco [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TRODAT-1 e do (BPI, *binding potential index*) nestas regiões. A região do putamen esquerdo demonstrou uma correlação igual a 0, que pode indicar que não há associação entre as variáveis. A análise entre os valores do BPI do observador 1 e observador 2 também foi correlacionada com a escala UPDRS-III (figura 10). Para as regiões cerebrais estudadas nos dois hemisférios, a correlação de Pearson ( $r$ ) demonstrou uma correlação negativa, demonstrando uma correlação inversamente proporcional entre as variáveis.

O estudo de Gupta et al. (2019), demonstrou uma correlação negativa entre todas as regiões e a classificação dada pela escala HYS. Tais achados corroboram com os nossos estudos, valores demonstrados na tabela 2 e 3, onde as correlações entre o BPI (3D Slicer)

*versus* observador 1 *versus* observador 2 e as escalas UPDRS-III e HYS foram correlacionados. Os valores expressos pelo coeficiente de correlação de Spearman mostraram uma correlação negativa para todas as regiões com  $p > 0,05$ . Mesmo não apresentando uma estatística significativa, nossos achados corroboram com o de outros autores. SHIH., et al 2006, demonstrou que a diminuição nos TDA, principalmente no putamen, tem se mostrado um parâmetro para o diagnóstico precoce da DP. Estudos *post mortem*, apresentaram uma diminuição das terminações dopaminérgicas na região do putamen mais acentuada do que nas regiões do núcleo caudado nos primeiros estágios da doença. Essa fato, pode ir de encontro a nossa casuística, sendo que 26 dos nossos pacientes se encontravam no estágio inicial da doença, demonstrado pelas escalas clínicas de avaliação da DP.

Outros autores demonstraram que a escala UPDRS é uma escala mais abrangente para a avaliação da progressão e também gravidade da DP (GENG et al., 2005). Com relação a análise estatística realizada com a escala UPDRS-III, nosso estudo evidenciou uma correlação negativa entre os dois métodos de quantificação e a escala. Foi observado que não há uma correlação significativa entre as variáveis, mas um declínio em todas as regiões. Os achados nos núcleos caudados foram plausíveis biologicamente, observando uma correlação significativa apenas para o núcleo caudado direito  $p < 0,05$ , embora fosse esperado ser menor o valor do BPI no caudado contralateral. Segundo Banwinkler et al. 2022, pontuações maiores na escala UPDRS-III apresentaram um aumento na conectividade entre o hipocampo e a região do núcleo caudado direito, o que pode demonstrar um mecanismo compensatório. Nosso estudo quantificou apenas as regiões do corpo estriado que se apresentam comprometidas com relação a parte motora na DP, mas vale ressaltar que existem outras vias que respondem pelo sistema dopaminérgico, sendo elas a via mesolímbica e mesocortical. Todas migram de um mesmo ponto a área tegmental ventral (ATV) e se direciona para várias regiões cerebrais.

Finalmente, o aumento na correlação positiva nos putamens não nos parece plausível, a não ser que haja uma compensação do putamen na expressão dos transportadores dopaminérgicos (TDA) compensatoriamente à perda dos TDA núcleos caudados. Pagano et al. (2016), demonstrou em seus achados que ocorre uma desnervação dopaminérgica mais leve no início da DP, se comparado aos outros estágios da doença, o que pode explicar a maiores taxas de ligação no putamen. Outro fato que pode explicar tal achado, é que o putamen é a primeira região sub-estriatal a ser afetada nos estágios iniciais da DP.

## 9 CONCLUSÃO

Nosso estudo correlacionou os valores dos índices de ligação do radiofármaco [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1 (BPI, *binding potential index*) extraídos pelo método de quantificação manual pelos observadores 1 e 2 e pelo modelo auto construído pelo software 3D slicer. A correlação dos métodos de quantificação pelo modelo manual e pelo 3D Slicer apresentou uma ótima correlação, demonstrando que o modelo desenvolvido apresenta uma boa reprodutibilidade quando comparado com o padrão ouro para quantificação de imagens com [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1, o que possibilita diminuir algumas problemáticas encontradas quanto a seleção manual das ROIs como, a subjetividade do observador, baixa reprodutividade e um maior esforço para a extração dos dados.

Os valores de BPI apresentaram uma redução nas regiões do estriado estudadas quando correlacionado com as escalas *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS-III) e *Degree of Disability Scale* (Hoehn e Yahr-HYS). Entretanto, as correlações não se apresentaram de forma satisfatória demonstrando que não há correlação significativa. Foi observado correlação apenas entre os observadores 1 e 2 e o 3D slicer para a região do caudado direito e a escala UPDRS-III. As correlações entre as regiões ipsilateral, contralateral e considerando a lateralização dos sintomas entre o 3D slicer e os observadores 1 e 2, demonstraram uma correlação entre si, mas não entre as escalas UPDRS-III e HYS.

Dessa forma, nosso estudo demonstrou que a técnica de aquisição de imagem pelo exame de SPECT cerebral com [<sup>99m</sup>Tc]Tc-TRODAT-1, é uma técnica excelente para mensurar a densidade do TDA nos neurônios pré-sinápticos do estriado. Tal análise, tem um papel importante no diagnóstico e diferenciação de indivíduos com DP, possibilitando uma melhor avaliação quanto ao estágio da doença, o grau de comprometimento motor e incapacidade do paciente.

## **10 PERSPECTIVAS FUTURAS**

Futuros estudos deverão correlacionar os valores de BPI dos mesmos pacientes com outros aspectos da escala UPDRS, como a parte de comprometimento cognitivo e de transtornos do humor, quantificando outras áreas que pertencem às vias dopaminérgicas utilizando o 3D slicer.

Além disso, há que se comparar o 3D slicer, para os mesmos pacientes, com outras ferramentas como o software CórteX ID da Workstation AW da GE e com o software PMOD que também permite quantificações do corpo estriado.

## REFERÊNCIAS

- ALTAYE M, H. S. K.; WILKE, M.; GASER, C. Infant brain probability templates for MRI segmentation and normalization. **Neuroimage**, v. 43, n. 4, p. 721-730, Dec. 2008. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.060.
- ANTONINI, A. et al. Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. **Neurological Sciences**, v. 22, n. 1, p. 45-46, 2001.
- BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Doença de Parkinson. **Jornal Europeu de Neurologia**, v. 27, n. 1, p. 27-42, 2020.
- BANWINKLER, M. et al. Imaging the limbic system in Parkinson's disease - a review of limbic pathology and clinical symptoms. **Brain Sciences**, v. 12, n. 9, p. 1248, 2022
- BARBOSA, E. R.; SALLEM, F. Diagnosis, Parkinson 's disease. **Revista de Neurociência**. v. 13, p. 158-165, 2005.
- BOR-SENG-SHU, E. et al. Ultrassonografia transcraniana na doença de Parkinson. **Einstein**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 242-246, 2012.
- BRETT, M. et al. Region[ELPG1] of interest analysis using an SPM toolbox [abstract]. **NeuroImage**, v. 16, n. 2, Suppl. 1, 2002. DOI: 10.1016/S1053-8119(02)90013-3.
- CAVALCANTI FILHO, J. L. G. et al. PET-RM neurológico com FDG-18F: ensaio iconográfico. **Radiologia Brasileira**, v. 43, n. 3, p. 195-201, 2010.
- CAIXETA, L.; VIEIRA, R. T. Demência na doença de Parkinson. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 30, p. 375-383, 2008.
- COSTA, M. B. B. **Participação da neurotransmissão dopaminérgica no efeito hiperlocomotor do neuropeptídeo S**. 2014. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014.
- DURAN, F. L. S. **Análise morfométrica voxel-a-voxel de estudos de ressonância magnética do crânio em transtornos psiquiátricos e neurológicos: implementação e otimização de métodos**. 2008. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.
- ECKERT, T. et al. Quantification of Parkinson's disease-related network expression with ECD SPECT. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 34, n. 4, p. 496-501, 2007.
- ESTEVINHO, M. F.; SOARES-FORTUNATO, J. M. Dopamina e receptores. **Revista Portuguesa de Psicossomática**, v. 5, n. 1, p. 21-31, 2003.
- FEDOROV, A. et al. 3D Slicer como uma plataforma de computação de imagens para a quantitative imaging network. **Ressonância Magnética**, v. 30, n. 9, p. 1323-1341, 2012.

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

GENG, Y. et al. Investigating the role of 99mTc-TRODAT-1 SPECT imaging in idiopathic Parkinson's disease. **Journal of Zhejiang University – science B**, v. 6, n. 1, p. 22-27, 2005.

GUPTA, V. et al. Correlação entre os achados de imagem do 99mTc-TRODAT-1 SPECT e o estadiamento clínico da doença de Parkinson. **Medicina Nuclear Clínica**, v. 44, n. 5, p. 347-350, 2019.

HONG, C. M.; RYU, H. S.; AHN, B. C. Early perfusion and dopamine transporter imaging using 18F-FP-CIT PET/CT in patients with parkinsonism. **American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 8, n. 6, p. 360, 2018.

KOROS, C. et al. DaTSCAN (123I-FP-CIT SPECT) imaging in early versus mid and late onset Parkinson's disease: longitudinal data from the PPMI study. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 77, p. 36-42, 2020.

LIN, L. et al. Degree of dopaminergic degeneration measured by 99mTc-TRODAT-1 SPECT/CT imaging. **Neural Regeneration Research**, v. 13, n. 7, p. 1281, 2018.

MATTHEW Brett, Jean-Luc Anton, Romain Valabregue, Jean-Baptiste Poline. Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan. Available on CD-ROM in NeuroImage, Vol 16, No 2.

MELLO, M. P. B.; BOTELHO, A. C. G. Correlação das escalas de avaliação utilizadas na doença de Parkinson com aplicabilidade na fisioterapia. **Fisioterapia em Movimento**, v. 23, n. 1, p. 121-127, 2010.

PAGANO, G. et al. Age at onset and Parkinson disease phenotype. **Neurology**, v. 86, n. 15, p. 1400-1407, 2016.

PITELLA, A. F. **Avaliação quantitativa e qualitativa da densidade de transportadores pré-sinápticos de dopamina em pacientes saudáveis e em portadores de doença de Parkinson: um estudo de SPECT com 99mTc-TRODAT-1**. 2017. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

PIVETTA, M. A Fraqueza das células-tronco. **Pesquisa FAPESP**, n. 183, p. 16- 21, 2011. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/2011/05/23/folheie-arevistan%C3%BAmero-183/>. Acesso em: 9 ago. 2019.

PORTO, P.; HERMOLIN, M.; VENTURA, P. Alterações neuropsicológicas associadas à depressão. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 4, n. 1, p. 63-70, 2002

ROLLS, E. T. et al. Automated anatomical labelling atlas 3. **NeuroImage**, v. 206, Feb. 2020. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116189.

SALAS-GONZALEZ, D. et al. Construindo um modelo cerebral FP-CIT SPECT usando uma abordagem de posterização. **Neuroinformática**, v. 13, n. 4, p. 391-402, 2015.

SANTOS, L. A. **Avaliação comparativa dos diferentes métodos de quantificação de imagens de SPECT com <sup>99m</sup>Tc**: um estudo de validação utilizando um fantoma antropomórfico estriatal. 2015. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2015.

SCHENKMAN, M. L. et al. Movimento da coluna vertebral e desempenho de uma tarefa de alcance em pé em participantes com e sem doença de Parkinson. **Fisioterapia**, v. 81, n. 8, p. 1400-1411, 2001.

SHIH, M. C. et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson: primeiro estudo com [<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1 e SPECT no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 64, p. 628-634, 2006.

SILBERMAN, C. D. et al. Uma revisão sobre depressão como fator de risco na doença de Parkinson e seu impacto na cognição. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 26, n. 1, p. 52-60, 2004.

STUART, S. et al. Pre-frontal cortical activity during walking and turning is reliable and differentiates across young, older adults and people with Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 536, 2019.

TAKEMOTO, M. et al. Different clinical and neuroimaging characteristics in early stage Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 52, n. 1, p. 205-211, 2016.

TREVISAN, A. C. **Avaliação de diferentes métodos de reconstrução de imagens no processamento de SPECT cerebral com simulador antropomórfico estriatal**. 2015. Tese (Doutorado) - Interunidades Bioengenharia, Escola de Engenharia de São Carlos; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2015.

WEI, L. et al. Abnormal ventral tegmental area-anterior cingulate cortex connectivity in Parkinson's disease with depression. **Behavioural Brain Research**, v. 347, p. 132-139, 2018.

WENG, Y. H. et al. Sensitivity and specificity of <sup>99m</sup>TcTRODAT-1 SPECT imaging in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 3, p.393-401, Mar. 2004.

WILKINSON JR., W. D.; STERN, M. B. Clinical Manifestations of Parkinson's Disease. *In*: WATTS, R. L.; STANDAERT, D.; OBESO, J. A. **Movement disorders**. 3<sup>rd</sup>ed. New York: McGraw-Hill, 2012. Chapter 13.

**ANEXOS-Tabelas dos valores médios de contagens coletados para cada região de Interesse pelo *observador 01*, *observador 02* e o Software 3d Slicer.**

**TABELA 1-** Valores de contagem do [99mTc]Tc-TRODAT-1 em pacientes com doença de Parkinson, extraídos de forma manual a partir das regiões de interesse no corpo estriado e da radiação de fundo como referência (*background*, BG) pelo *observador 01*.

PACIENTE	CA_D	PU_D	CA_E	PU_E	REFERÊNCIA (BG)
1	1160,58	1006,56	1390,83	1006,56	893,93
2	2528,12	2562,23	2919,9	2562,23	1889,84
3	5455,56	4334,36	5969,22	4334,36	3178,81
4	1467,16	1822,74	1593,42	1822,74	1277,91
5	5114,68	4713,03	5627,54	4713,03	2239,3
6	1771,34	1847,61	1615,67	1847,61	1326,53
7	5551,7	4606,92	4668,8	4606,92	3103,71
8	2287,69	2273,13	2543,99	2273,13	1895,86
9	2407,72	1761,42	2083,82	1761,42	1565,57
10	1529,14	1295,18	1608,39	1295,18	1078,00
11	3920,95	3792,63	3748,57	3792,63	1894,59
12	2602,62	2654,73	3102,81	2654,73	1935,7
13	2622,34	2162,03	2481,01	2162,03	1544,5
14	3245,11	2642,72	3415,99	2642,72	2204,28
15	922,703	951,867	1044,26	951,867	652,03
16	3898,94	3113,45	3923,09	3113,45	2337,87
17	2464,27	1869,83	2163,19	1869,83	1427,24
18	2869,39	2507,8	3302,51	2507,8	2032,06
19	3202,52	3106,07	2925,15	3106,07	2011,55
20	4120,20	3351,37	3857,05	3351,37	2776,95
21	1704,91	1512,73	1618,27	1512,73	1351,51
22	3832,61	3506,52	4409,29	3506,52	2543,19
23	3040,88	3295,78	4797,81	3295,78	2427,99
24	1945,34	1517,54	1849,75	1517,54	1447,88
25	1895,26	1769,57	1717,01	1769,57	1160,85
26	5184,74	4101,29	4250,40	4101,29	2965,65
27	2769,82	2520,25	3124,76	2520,25	1864,32
28	3817,1	3529,72	4154,01	3529,72	2680,9
29	3124,25	2582,99	3459,5	2582,99	1599,87
30	4742,72	4546,48	4418,8	4546,48	2070,44
31	2607,89	2377,94	2833,3	2377,94	1852,18

**LEGENDA:** CaD, núcleo caudado direito; PuD, putamen direito; CaE, núcleo caudado esquerdo; PuE, putamen esquerdo; BG, *background*.

**Fonte:** A autora

**TABELA 2-** Valores de contagem do [99mTc]Tc-TRODAT-1 em pacientes com doença de Parkinson, extraídos de forma manual a partir das regiões de interesse no corpo estriado e da radiação de fundo como referência (*background*, BG) pelo *observador 02*.

PACIENTE	CA_D	PU_D	CA_E	PU_E	REFERÊNCIA (BG)
1	1134,33	1036,73	1464,84	1069,13	953,758
2	2358,79	2448,46	2940,6	2486,64	1854,59
3	5260,44	3957,39	5860,44	3976,91	3303,67
4	1712,67	1608,42	1633,30	1506,94	1337,15
5	5019,77	4682,84	5443,10	5547,67	2231,82
6	1843,01	1829,94	1909,84	1771,83	1317,36
7	4805,38	4058,84	3857,81	4002,37	2558,39
8	2346,11	2201,89	2536,78	2390,24	1887,79
9	2464,04	2188,33	2090,48	1800,99	1613,49
10	1427,78	1318,91	1208,34	1208,34	1262,63
11	3911,25	3831,48	3787,01	3450,76	1923,62
12	2768,49	2792,84	3419,55	2886,51	1942,32
13	2747,35	2620,93	2806,42	2707,47	1616,71
14	3242,92	2773,11	3481,23	3335,77	2112,46
15	854,304	820,605	1021,29	892,60	731,365
16	4039,54	3034,13	3736,63	3368,93	2267,20
17	2558,17	2018,85	2489,51	2169,93	1431,40
18	3011,94	2537,89	3393,74	2707,14	2058,67
19	3074,52	3257,50	3088,47	2824,90	2016,08
20	3865,64	3191,50	3626,52	3515,45	2811,40
21	1551,87	1371,92	1631,62	1510,69	1334,79
22	3739,41	3640,14	4559,35	3137,19	2608,55
23	3780,63	3645,09	4406,64	3645,09	2623,92
24	1971,65	1575,93	1777,37	1718,93	1536,79
25	1788,52	1823,82	1909,47	1820,28	1160,54
26	4495,71	3364,79	2774,70	2774,70	2522,17
27	2951,87	2602,87	3298,40	2503,96	1903,54
28	3817,10	3529,72	4154,01	3607,96	2680,90
29	3258,24	2702,55	3572,80	3083,53	1566,36
30	4840,60	4370,81	4316,26	4058,16	2073,55
31	2609,46	2371,28	2859,29	2491,34	1874,38

**LEGENDA:** CaD, núcleo caudado direito; PuD, putamen direito; CaE, núcleo caudado esquerdo; PuE, putamen esquerdo; BG, *background*.

**Fonte:** A autora

**TABELA 3** - Valores de contagem do [99mTc]Tc-TRODAT-1 em pacientes com doença de Parkinson, extraídos de forma automática pelo software 3D slicer a partir das regiões de interesse no corpo estriado e da radiação de fundo como referência (*background*, BG).

PACIENTE	CA_D	PU_D	CA_E	PU_E	REFERÊNCIA (BG)
1	54,46278459	60,54601497	66,13767154	62,69901168	61,8700996
2	415,632662	477,8221048	433,336432	508,5125786	377,768595
3	852,2521891	801,9044474	854,6166445	911,2367475	640,5660097
4	100,7267951	106,0757376	99,35590969	100,3189578	101,9122695
5	506,545972	724,5583443	498,914564	790,754717	330,3148972
6	361,0004378	345,765742	332,4227534	372,9303684	312,184573
7	747,5718039	770,230295	730,5799026	784,7816712	615,7385039
8	436,6186515	456,5063849	433,1775122	497,0920934	387,4628099
9	396,3612084	367,9806253	395,9322709	372,4398023	319,3608815
10	247,0582312	230,8555702	205,2257636	220,8243486	191,9752066
11	571,1654991	623,1356231	543,8468349	611,1675651	383,3441407
12	495,7688266	498,6477323	527,3616645	545,1531896	430,7895741
13	414,5591068	386,7437252	382,3705179	419,0844564	258,2903157
14	466,3734676	533,7173052	446,810093	556,2389937	391,6115702
15	197,8809107	191,6556583	194,9610447	201,2277628	166,7368086
16	565,6457968	595,9242624	607,9845064	654,5889488	473,2909515
17	117,4369527	120,2051959	119,0101815	134,7834681	100,1966518
18	473,8975482	509,5838838	491,8849048	550,9514825	461,3638483
19	546,1182137	576,6239542	502,1009296	575,3733154	499,4683196
20	631,6287215	621,544694	642,8273572	673,1046721	523,6653952
21	309,058669	302,9731396	306,5922975	312,8629829	282,4098326
22	705,3809107	662,0224571	694,5728198	706,8180593	559,8512397
23	688,5389667	666,115808	759,4094732	688,3733154	541,6128417
24	394,9474606	396,1070013	402,8866755	415,8917341	281,864378
25	357,1707531	329,7569353	334,690571	321,2102426	254,3975419
26	622,5161996	607,0678115	618,4497565	619,6877808	485,7969909
27	461,8887916	463,9700572	466,5754759	506,9168913	377,5766052
28	730,5030648	717,3615148	709,1080124	732,5831087	590,8946811
29	445,0494746	453,6248349	454,8826915	510,0840072	311,0809494
30	667,9290718	625,3848525	606,0717131	621,2960467	467,9016741
31	466,1856392	480,7542933	492,5573263	491,9110512	410,8766688

**LEGENDA:** CaD, núcleo caudado direito; PuD, putamen direito; CaE, núcleo caudado esquerdo; PuE, putamen esquerdo; BG, *background*.

**Fonte:** A autora