

## **Alterações na substância negra e via nigroestriatal em diferentes técnicas de neuroimagens na doença de Parkinson: uma revisão integrativa da literatura**

**Alterations in the substantia nigra and nigrostriatal pathway in different neuroimaging techniques in Parkinson's disease: an integrative literature review**

**Alteraciones de la vía nigroestriatal y de la sustancia negra en diferentes técnicas de neuroimagen en la enfermedad de Parkinson: una revisión integrativa de la literatura**

Recebido: 20/12/2022 | Revisado: 29/12/2022 | Aceitado: 30/12/2022 | Publicado: 03/01/2023

**Daniel Antunes Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-1342>

Universidade Iguazu, Brasil

E-mail: [danielantunespi@gmail.com](mailto:danielantunespi@gmail.com)

**Monique José de Souza Chagas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-8621>

Universidade Iguazu, Brasil

E-mail: [moniqsouza@hotmail.com](mailto:moniqsouza@hotmail.com)

**Letícia Moreira De Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0608-5071>

Universidade Iguazu, Brasil

E-mail: [letmoreira72@gmail.com](mailto:letmoreira72@gmail.com)

**Solange da Silva Malfacini**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2488-4029>

Universidade Iguazu, Brasil

E-mail: [0157045@professor.unig.edu.br](mailto:0157045@professor.unig.edu.br)

**Maria de Fátima Gonçalves Enes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4246-0326>

Universidade Iguazu, Brasil

E-mail: [fatimaenes@gmail.com](mailto:fatimaenes@gmail.com)

**Marco Orsini<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8526-6937>

Universidade Iguazu, Brasil

E-mail: [orsinimarco@hotmail.com](mailto:orsinimarco@hotmail.com)

**Phamela de Freitas Geraldo Antunes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-1561>

Universidade Unigranrio, Brasil

E-mail: [phamellafreitas@hotmail.com](mailto:phamellafreitas@hotmail.com)

### **Resumo**

Objetivo: São os objetivos desta revisão descrever os principais e mais atuais achados e exames de neuroimagem da substância negra e via nigroestriatal na doença de Parkinson através de diferentes métodos de imagem, além de comparar os resultados favoráveis e desfavoráveis de cada estudo e técnica. Metodologia: Revisão integrativa utilizando a base de dados PubMed durante o período de Abril de 2022, com apenas artigos em língua inglesa e publicados nos últimos 4 anos (2018-2022) através dos seguintes descritores “Substancia negra”, “Doença de Parkinson” e “Neuroimagem”. Resultados: Foram selecionados 9 artigos para análise neste trabalho e dentre esses, pôde ser discutido 5 técnicas de imagem voltadas para substancia negra e via nigroestriatal, tendo 3 variações de técnicas de imagem por ressonância magnética (MRI), 1 de ultrassonografia Transcraniana (TCS) e 1 de cintilografia cerebral com trodat (Pet ou Spec com Trodat). Em todos os estudos foram obtidos excelentes resultados quanto a acurácia e precisão e também quanto especificidade e sensibilidade. Quatro destes apresentando Área sobre a Curva acima de 0,900 e amostras que variaram de 56 a 3123. Conclusão: Os estudos analisados nesta revisão demonstraram avanços consistentes e relevantes das opções de exames de imagem para diagnóstico precoce em DP e acompanhamento evolutivo das alterações relacionadas a SN e via nigroestriatal. As técnicas de neuroimagem têm

---

<sup>1</sup> Bolsista FAPERJ - Universidade Iguazu, Brasil.

despertado o interesse da comunidade científica nos últimos anos, com grande potencial, o que possibilitará conhecimentos relevantes para o tratamento desta doença, contribuindo para o melhor prognóstico dos pacientes.

**Palavras-chave:** Substância negra; Doença de Parkinson; Neuroimagem.

### Abstract

**Objective:** The objectives of this review are to describe the primary and most current findings and neuroimaging exams of the substantia nigra and nigrostriatal pathway in Parkinson's disease using different imaging methods, in addition to comparing the favorable and unfavorable results of each study and technique. **Methodology:** Integrative review using the PubMed database during the period of April 2022, with only articles in the English language and published in the last four years (2018-2022) using the following descriptors "Black substance," "Parkinson's disease" and "Neuroimaging." **Results:** 9 articles were selected for analysis in this work, and among these, five imaging techniques aimed at the substantia nigra and nigrostriatal pathway could be discussed, with three variations of magnetic resonance imaging (MRI) techniques, 1 of Transcranial Ultrasound (TCS) and one cerebral scintigraphy with trodat (Pet or Spec with Trodat). In all studies, excellent results were obtained in terms of accuracy, precision, specificity, and sensitivity. Four of these presented Areas under the Curve above 0.900 and samples ranging from 56 to 3123. **Conclusion:** The studies analyzed in this review demonstrated consistent and relevant advances in imaging exam options for early diagnosis in PD and evolutionary follow-up of changes related to NS and the nigrostriatal pathway. Neuroimaging techniques have aroused the scientific community's interest in recent years, with great potential, which will provide relevant knowledge for treating this disease, contributing to a better prognosis for patients.

**Keywords:** Substantia nigra, Parkinson Disease, Neuroimaging.

### Resumen

**Objetivo:** Los objetivos de esta revisión son describir los principales y más actuales hallazgos y exámenes de neuroimagen de la sustancia negra y la vía nigrostriatal en la enfermedad de Parkinson utilizando diferentes métodos de imagen, además de comparar los resultados favorables y desfavorables de cada estudio y técnica. **Metodología:** Revisión integrativa utilizando la base de datos PubMed durante el período de abril de 2022, con solo artículos en idioma inglés y publicados en los últimos 4 años (2018-2022) utilizando los siguientes descriptores "Sustancia negra", "Enfermedad de Parkinson" y "Neuroimágenes". **Resultados:** Se seleccionaron 9 artículos para el análisis de este trabajo y entre estos se pudieron discutir 5 técnicas de imagen dirigidas a la vía nigrostriatal y sustancia negra, con 3 variaciones de técnicas de resonancia magnética (RM), 1 de Ultrasonido Transcaneal (TCS) y 1 gammagrafía cerebral con trodat (Pet o Spec con Trodat). En todos los estudios se obtuvieron excelentes resultados en términos de exactitud y precisión, así como de especificidad y sensibilidad. Cuatro de estos presentaron un Área bajo la Curva superior a 0,900 y muestras que oscilaron entre 56 y 3123. **Conclusión:** Los estudios analizados en esta revisión demostraron avances consistentes y relevantes en las opciones de exámenes por imágenes para el diagnóstico temprano en la EP y el seguimiento evolutivo de los cambios relacionados con el SN y la vía nigrostriatal. Las técnicas de neuroimagen han despertado el interés de la comunidad científica en los últimos años, con un gran potencial, que aportarán conocimientos relevantes para el tratamiento de esta enfermedad, contribuyendo a un mejor pronóstico de los pacientes.

**Palabras clave:** Sustancia negra; Enfermedad de Parkinson; Neuroimagen.

## 1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma das principais doenças neurodegenerativas caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos do sistema nigrostriado e sendo diagnosticada em indivíduos portadores da tríade: tremor de repouso, rigidez e bradicinesia (Hans et al., 2022; Perlberg et al., 2018; Tolosa et al., 2006). Ainda assim, o diagnóstico da DP idiopática ou primária permanece um desafio, pois mesmo com o padrão ouro sendo clínico, erros de diagnósticos com parkinsonismo atípico (AP) e tremor essencial (TE) ainda ocorrem (Tolosa et al., 2006).

Sendo a DP neurodegenerativa crônica progressiva, apresenta características motoras e não motoras, a saber, demência e comprometimento cognitivo, tendo um risco de 2 a 6 vezes maior de desenvolver demência quando comparado com a população em geral (Frosini et al., 2017; Sales et al., 2021).

A perda de fibras nervosas que secretam dopamina (DA) é a característica fisiopatológica da DP, todavia, o motivo pelo qual esses neurônios degeneram ainda carece de esclarecimento (Hans et al., 2022; Tolosa et al., 2006). Sendo a DA um neurotransmissor da família das catecolaminas, o mesmo é derivado do aminoácido tirosina e possui duas principais categorias

de receptores, a saber, D1 (excitatório) e D2 (Inibitório), ambos existentes nos neurônios estriatais e relacionados às vias do sistema motor voluntário direta e indireta, por essa razão, a DA liberada no estriado tende a aumentar a atividade da via direta e reduzir a da via indireta, enquanto a depleção que ocorre na DP produz o efeito contrário (Frosini et al., 2017; Trist et al., 2019).

A neuromelanina caracteriza a coloração escura da Substância Negra e é um subproduto da dopamina. A despigmentação do Sistema Nervoso Central (SNC), secundária à perda de neurônios dopaminérgicos, caracteriza a DP, que, embora bem visualizada neuropatologicamente, é pouco replicada por neuroimagem (Barber et al., 2017).

A característica patológica da doença é a presença de corpos de Lewy dentro dessas estruturas, contendo agregações intracelulares de alfa-sinucleína.

Atualmente é considerada não apenas um distúrbio do movimento, mas sim uma síndrome complexa de sintomas não motores (SNM), incluindo distúrbios da regulação do ciclo sono-vigília, comprometimento cognitivo, distúrbios de humor e afeto, disfunção autonômica, sintomas sensoriais e dor (Hans et al., 2022; Pinheiro et al., 2022; Tolosa et al., 2006).

A importância de desenvolver métodos confiáveis para o diagnóstico durante esta fase pré-motora é sublinhada pela observação de que > 50% dos neurônios dopaminérgicos nigrais e até 80% da atividade sináptica nigroestriatal foram perdidos no momento em que o fenótipo motor emerge (Barber et al., 2017). Nos últimos anos, os termos pré-clínico e prodrômico têm sido usados para descrever o período entre o início da neurodegeneração e o desenvolvimento dos sinais motores diagnósticos, com pré-clínico referindo-se à fase assintomática e prodrômico descrevendo o surgimento de sintomas não motores à medida que a doença progride (Saeed et al., 2020).

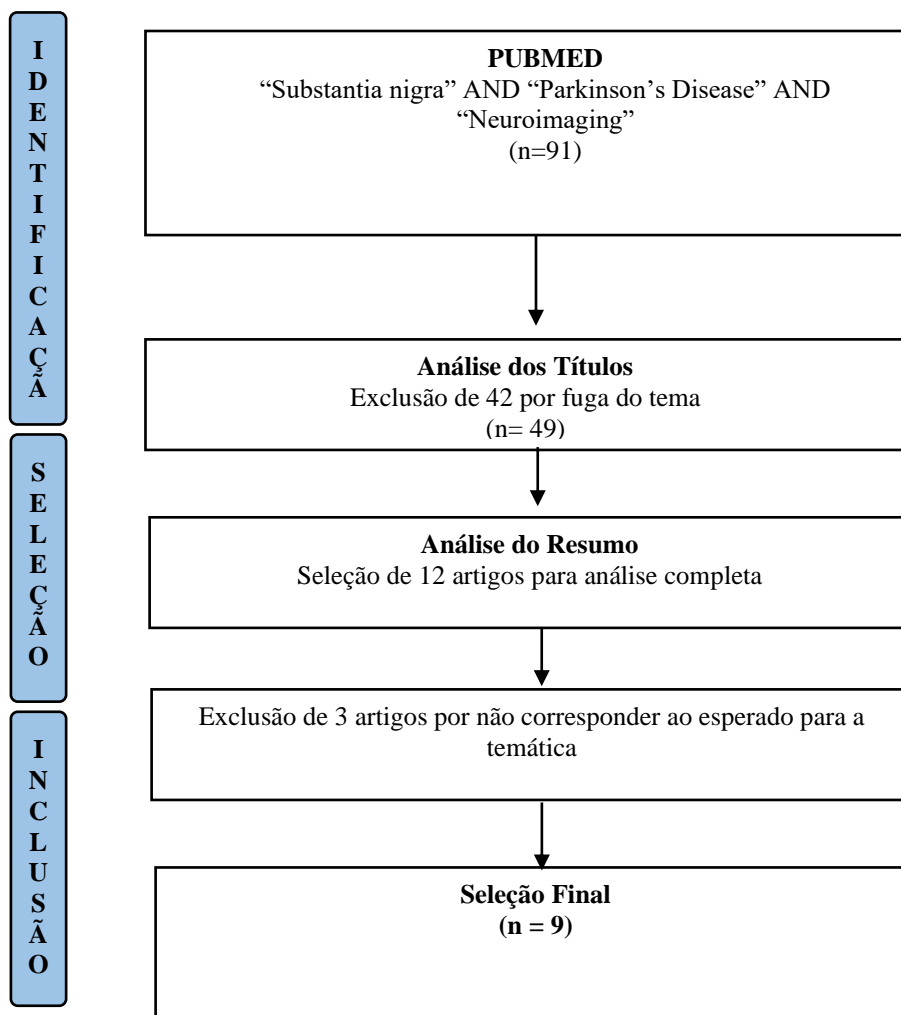
A neuroimagem pode ser usada para identificar biomarcadores estruturais e funcionais específicos da doença, podendo servir para aumentar a confiança diagnóstica; descartar anormalidades não relacionadas como causa primária ou contributiva dos sintomas; validar biomarcadores prodrômicos promissores para fins de diagnóstico; estudar a progressão da doença ao longo do tempo ou em resposta a intervenções terapêuticas (Saeed et al., 2020; Shinde et al., 2019).

Esta revisão tem por objetivo descrever os principais e mais atuais achados e exames de neuroimagem da substância negra e via nigroestriatal na doença de Parkinson através de diferentes métodos de imagem, além de comparar os resultados favoráveis e desfavoráveis de cada estudo e técnica.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, a qual permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão abrangente do fenômeno estudado. É a abordagem metodológica mais ampla em relação às revisões. Além disso, os dados da literatura teórica e empírica são combinados (Souza et al., 2010). Dessa forma, esta tem o intuito de descrever os principais achados e técnicas de neuroimagem da substância negra na doença de Parkinson, elencando possíveis fatores a favor ou contra cada técnica. Foi utilizada a base de dados PubMed no período de abril de 2022 para a busca de artigos com os seguintes descritores em língua inglesa: “*Substantia nigra*”; “*Parkinson’s Disease*”; “*Neuroimaging*” (Medronho & Bloch, 2008). Estes termos foram combinados através de operador booleano AND, além do filtro Meta-Analysis e Review e 4 anos de publicação. (Figura 1)

**Figura 1** - Fluxograma PRISMA da seleção dos artigos incluídos no estudo (N= 9).



Fonte: Autoria própria.

Os artigos foram escolhidos por 2 autores de forma independente através da leitura do Abstract e análise de relevância e coerência com o tema proposto. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos por completo, sendo excluídos aqueles que não correspondiam ao tema e o restante compõe a presente revisão.

Na seleção realizada foram identificados 91 artigos no total, todos em língua inglesa, destes, 42 foram excluídos por não atenderem ao tema. Posteriormente, 12 artigos foram selecionados para leitura integral, dos quais 3 foram excluídos por não corresponderem ao esperado para o tema, restando a seleção final de 9 artigos.

### 3. Resultados e Discussão

Dos 91 artigos identificados, através dos critérios descritos acima, restaram 9 artigos que atenderam aos parâmetros. Desses, 4 artigos foram de pesquisa realizada em mais de um país (estudos multicêntricos), sendo, 1 da China e EUA, 1 do Reino Unido e Itália, outro França e Itália e um China, EUA e Índia. Os estudos foram publicados no período de 2018 a 2022 e os estudos concentram-se em 3 continentes, a saber, 5 do continente asiático, com destaque para 4 na China e 1 da Índia, 4 do continente americano, sendo 3 nos EUA e 1 no Brasil e 3 do continente europeu, Reino Unido, França e Itália.

Destes estudos, 5 técnicas foram avaliadas, sendo um estudo de múltiplas técnicas voltadas para a MRI (Quadro 1). Quanto ao delineamento dos artigos selecionados, 5 são caso controle, 3 são Revisões Sistemáticas com Metanálise e 1 Coorte Retrospectivo.

**Quadro 1** – Descrição das Técnicas abordadas pelos estudos.

<b>NM-MRI</b> (Neuromelanin-sensitive MRI)	<b>MRI (SWI)</b> (Susceptibility weighted imaging MRI)	<b>MRI (DTI)</b> (Diffusion tensor imaging MRI)	<b>TCS</b> (Ultrassonografia Transcraniana)	<b>PET ou SPECT com TRODAT</b> (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único ou Emissão de Pósitrons)
He et al., 2020; Langley et al., 2020; Safai et al., 2020; Pyatigorskaya et al., 2018	Cheng et al., 2020	Deng et al., 2018; Pyatigorskaya et al., 2018	Grippe et al., 2018; Tao et al., 2019	Martini et al., 2018

Fonte: Autoria própria.

A NM-MRI é um método de estudo muito pesquisado nos últimos anos, principalmente no eixo China – Europa, ainda com poucos estudos no Brasil. Dos estudos que compuseram este artigo (He et al., 2020; Langley et al., 2020; Safai et al., 2020; Pyatigorskaya et al., 2018) que se propuseram a analisar esta técnica, todos concluíram que há boa precisão e acurácia para diagnóstico de DP através da sobreposição de ferro nigral / neuromelanina.

Ainda através da ressonância, o exame com imagem ponderada de suscetibilidade (MRI SWI) é uma técnica diferente que ainda busca alterações através da deposição de ferro em nigrossomos e o estudo analisado no presente artigo (Cheng et al., 2020) concluiu que esse exame apresenta considerável sensibilidade e especificidade na diferenciação do grupo controle para os pacientes com DP, além de apresentarem coerência com os resultados de duas metanálises (Mahlknecht et al., 2017; Pavese and Tai, 2018).

Além destas, a técnica de ressonância magnética de imagem por tensor de difusão (MRI – DTI) também tem sido objeto de estudos nos últimos anos e trazendo resultados promissores. Nos estudos apresentados nesta avaliação (Deng et al., 2018; Pyatigorskaya et al., 2018), ambos demonstraram alta precisão e acurácia em seus resultados, tanto para diagnósticos quanto para monitoramento da própria evolução da doença.

A Ultrassonografia Transcraniana (TCS) (Grippe et al., 2018; Tao et al., 2019) tem seus resultados também favoráveis nos estudos aqui analisados, inclusive com estudos nacionais (Grippe et al., 2018), com alta acurácia e alta sensibilidade, todavia com moderada especificidade para diferenciação com algumas alterações da via em síndromes parkinsonianas. Entretanto, devido à grande disponibilidade de um aparelho de ultrassonografia, avaliações precoces quanto a DP têm indicações promissoras para esta técnica.

O estudo de metanálise que analisou a técnica PET ou SPECT com TRODAT, já conceituada, trouxe resultados relevantes não apenas para o diagnóstico e acompanhamento em pacientes com DP, mas também para diferenciação entre DP e Transtornos do Controle de Impulsos (TCI) através de observação da via dopaminérgica, tendo em vista que pacientes com DP podem ter também TCI (Martini et al., 2018).

Todos os estudos tinham como objetivo (direto ou indireto) a busca por marcadores na Substância Negra ou na via dopaminérgica Nigroestriatal para confirmação diagnóstica e diagnóstico diferencial para DP. Dentre os artigos pode ser

observado uma maior pesquisa relacionada a MRI, com destaque para a técnica de ressonância magnética sensível a neuromelanina (NM-MRI), objeto de pesquisa de 4 estudos.

Dentre as técnicas analisadas pelos autores citados neste estudo, a Cintilografia de Perfusão Cerebral com Trodat (Pet / Spec Trodat) é a única, até o presente momento, que tem aprovação pela Food and Drug Administration (FDA – USA) para propor diagnóstico de DP (Martini et al., 2018).

Para apresentar os fatores favoráveis e desfavoráveis de cada técnica e estudo, os autores observaram parâmetros como de área sobre a curva (AUC), precisão diagnóstica com grupo controle, valor preditivo positivo, sensibilidade e especificidade, quantidade de estudos relacionados a técnica, dificuldades inerentes à técnica e estudo e fatores adaptados ao contexto nacional quanto a facilidade de acesso a técnica e custos da mesma. Contudo, considerando a diversidade de delineamentos de estudo, a utilização destes parâmetros não foi completamente homogênea. (Quadro 2)

**Quadro 2** – Síntese dos Trabalhos analisados.

Autor	Ano	Periódico	Tipo de Estudo	Técnica	Resultados Favoráveis	Resultados Desfavoráveis
He et al.	2020	NeuroImage: Clinical - Journal - Elsevier	Caso Controle	NM-MRI	N=72 Precisão diagnóstica relativamente alta com Área sobre a curva (AUC = 0,93) Para discriminar pacientes DP do grupo controle.	Valores de médio a alto e difícil acesso à técnica específica de MRI. Pacientes com fenótipo de tremor dominantes apresentam menos pigmentação da Substância Negra (Parte Compacta) e ferro quando comparado com outros fenótipos.
Grippe et al.	2018	Arquivos de Neuro-Psiquiatria	Coorte Retrospectivo	TCS	N= 126 Melhores valores e fácil acesso à técnica. Valor preditivo positivo (91,2%). Precisão razoável para diagnóstico prospectivo pela hiperecogenicidade da SN. Área sobre a Curva AUC = 0,94 (0,867, 0,982)	Percentual variável de pacientes com janelas insuficientes do osso temporal, impossibilitando a técnica. Hiperecogenicidade da SN causada por Síndrome Corticobasal e Demência por corpos de Lewy.
Cheng et al	2020	NeuroImage: Clinical - Journal - Elsevier	Caso Controle	MRI (SWI)	N = 80 Alta sensibilidade e especificidade. (94,4% em T3) (97,7% em T3 + T7) na distinção de pacientes DP do grupo controle.	Valores de médio a alto e difícil acesso à técnica específica de MRI. Difícil interpretação do sinal de Nigrossomo 1 (N1).
Deng et al.	2018	Scientific Reports vol. 8 – Nature	Revisão Sistemática e Metanálise	MRI (DTI)	N = 581 Pode ser usada tanto para acompanhar mudanças na estrutura, quanto nas funções cerebrais em pacientes com DP com a medição da anisotropia fracionada (AF) – com uma WMD (Diferença Ponderada das Médias) de -0,05, IC 95% (-0,03, -0,02), p<0,00001 - e difusidade média (MD) com uma WMD = 0,05, IC 95% (0,03, 0,07), p<0,0001. Indicando diferença acentuada entre os grupos com a doença e os controles.	Valores de médio a alto e difícil acesso à técnica específica de MRI. Escassez de estudos em pacientes com DP pré – motores.
Tao et al.	2018	Ultrasound in Medicine & Biology – Elsevier	Revisão Sistemática e Metanálise	TCS	N = 3123 Melhores valores e fácil acesso à técnica. Alta sensibilidade (84%) – (IC 95% - 0,81, 0,87) Alta especificidade (85%) – (IC 95% - 0,80, 0,88) Área sobre a curva (AUC = 0,91) na diferenciação de pacientes com DP do grupo controle. Detecção de hiperecogenicidade da SN mesmo em estágios iniciais da doença.	Alta heterogeneidade dos estudos em <i>Meta-Analysis</i> . Muito dependente da experiência e habilidade do investigador. Percentual variável de pacientes com janelas insuficientes do osso temporal, impossibilitando a técnica.

<b>Langley et al.</b>	2020	Parkinsonism & Related Disorders – Elsevier	Caso Controle	NM-MRI	N = 56 Alta precisão diagnóstica para discriminar pacientes DP do grupo controle. Além do Nigrossoma 1, os Nigrossomas 2 e 5 também apresentam potencial marcador da DP. Área sobre a curva (AUC = 0,746 – 0,786)	Valores de médio a alto e difícil acesso à técnica específica de MRI. Escassez de estudos que correlacionem estatisticamente os parâmetros da técnica com a gravidade do distúrbio motor.
<b>Martini et al.</b>	2018	Frontiers in Neurology – Movement Disorders	Revisão Sistemática e Metanálise	Pet or Spec (TRODAT)	N = 292 Alta sensibilidade da distinção entre pacientes com DP do grupo controle. Achados quanto a função e transmissão dopaminérgica estriatal, como redução significativa da ligação do transportador de dopamina no putâmen, estriado dorsal e caudado em pacientes DP. Técnica mais padronizada. Única técnica atualmente aprovada pela <i>Food and Drug Administration</i> (FDA – EUA).	Exposição à radiação. Baixa especificidade entre pacientes com DP, Parkinsonismo Atípico e Parkinsonismo secundário. Valor alto e difícil acesso à técnica.
<b>Safai et al.</b>	2020	Human Brain Mapping – Wiley	Caso Controle	NM-MRI	N = 232 Razoável precisão diagnóstica para discriminar pacientes DP do grupo controle (71,7%).	Valores de médio a alto e difícil acesso à técnica específica de MRI. Escassez de estudos que correlacionem estatisticamente os parâmetros da técnica com a gravidade do distúrbio motor.
<b>Pyatigorskaya et al.</b>	2018	American Journal of Neuroradiology	Caso Controle	MRI (DTI) (NM-MRI)	N = 56 A combinação de imagens acerca de anisotropia fracionada (AF) e volume permitem excelente precisão diagnóstica (0,93) de pacientes DP do grupo controle. Área sobre a curva (AUC = 0,96) A combinação de medidas de sinal, volume e FA em imagens sensíveis a NM permitiu excelente precisão diagnóstica.	Valores de médio a alto e difícil acesso à técnica específica de MRI. Escassez de estudos acerca da combinação de imagens AF e Volume. Avaliação visual dependente da experiência e habilidade do avaliador.

Fonte: Autoria própria.



Nesta revisão integrativa procurou-se identificar e sintetizar os mais recentes estudos acerca de marcadores em neuroimagem para DP com foco na substância negra e via nigroestriatal e nas diversas técnicas exploradas na atualidade. Os resultados mostraram avanços consideráveis nas técnicas de neuroimagem, embora os parâmetros para cada técnica ainda careçam de consenso.

Das análises estatísticas feitas nos trabalhos elencados, temos 5 destes apresentando Área sobre a curva (AUC - Area under the curve), dos quais, 4 são acima de 0,900, a saber: He et al., 2020 (AUC = 0,930); Grippe et al., 2018 (AUC = 0,945); Tao et al., 2018 (AUC = 0,910); Pyatigorskaya et al., 2018 (AUC = 0,960). O trabalho Tao et al., 2018 foi o único a apresentar a curva abaixo de 0,900 (AUC = 0,746 – 0,786). Os demais trabalhos apresentaram outras medidas estatísticas, tais como especificidade, sensibilidade, valores preditivos positivos e negativos.

Das técnicas, foi possível inferir que referente a valores e facilidade de acesso no contexto nacional, a TCS tem os melhores resultados. A hiperecogenicidade da SN pode estar presente em estágios pré-clínicos, conforme detectado naqueles com risco aumentado de DP. A hiperecogenicidade basal da SN foi evidente não apenas na DP, mas também em pacientes com tremor essencial, que posteriormente desenvolveram sintomas parkinsonianos (Cardaioli et al., 2019). Os pontos desfavoráveis dessa técnica são um déficit de especificidade quanto a diagnóstico diferencial a tremor essencial e a janela insuficiente do osso temporal, o que pode tornar esta técnica inexecutável para alguns pacientes.

A MRI (DTI), devido a sua capacidade de detectar danos microestruturais cerebrais, tem apresentado muitos estudos voltados para doenças neurodegenerativas. Com o desenvolvimento tecnológico, o seu papel tem crescido no diagnóstico diferencial entre DP e parkinsonismo atípico, mas ainda carece de grandes estudos que tragam melhores parâmetros e um consenso na literatura para o exame.

Ainda sobre essa técnica, é relevante ressaltar que os achados da metanálise de Deng et al., são condizentes com outras duas metanálises anteriores (Atkinson-Clement et al., 2017) e (Schwarz et al., 2013) - ambas de grande relevância, todavia o n = 1855 do primeiro é consideravelmente maior que o n = 59 do segundo, quanto a medição da anisotropia fracionada (AF) e difusidade média (MD), além de achados para além da via nigroestriatal, tais como o corpo caloso, cíngulo e córtex temporal.

Além disso, os resultados encontrados na metanálise de Tao et al. e no coorte de Grippe et al. também demonstraram coerência com uma metanálise publicada anteriormente (Li et al., 2016) de n = 4386, embora a mesma alegue alguns resultados discrepantes nos estudos analisados. É importante salientar que tal técnica é operador dependente e esse fator deve ser levado em consideração na avaliação.

Os resultados destes estudos acerca destas 5 técnicas de neuroimagem para DP demonstram avanços consideráveis e possibilidades futuras de detecção precoce da doença. Entretanto, a necessidade de padronização das técnicas quanto a obtenção das imagens, foi apontada em grande parte dos estudos. Com este propósito, o estudo de Safai et al. traz um atlas padronizado para a técnica NM-MRI.

É importante salientar que, embora parte dos neurologistas mantenha-se resistente a utilização de tais técnicas de imagem devido algumas destas estarem distante demais do cenário nacional, estudos importantes já vêm sendo realizados e obtendo resultados expressivos há quase uma década.

#### **4. Conclusão**

Os estudos analisados nesta revisão demonstraram avanços consistentes e relevantes das opções de exames de imagem para diagnóstico precoce em DP e acompanhamento evolutivo das alterações relacionadas a SN e via nigroestriatal. Ainda persiste a necessidade de maiores pesquisas para melhor definição dos parâmetros e consenso quanto a detalhes técnicos para

obtenção das imagens. Contudo, é visível que as técnicas de neuroimagem têm despertado o interesse da comunidade científica nos últimos anos, com grande potencial para sua utilização como exame complementar, podendo se tornar, em breve, uma ferramenta poderosa para o diagnóstico e acompanhamento evolutivo da DP, o que possibilitará conhecimentos relevantes para o tratamento desta doença, contribuindo para o melhor prognóstico dos pacientes.

## Referências

- Atkinson-Clement, C., Pinto, S., Eusebio, A., & Coulon, O. (2017). Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: Review and meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 16, 98–110. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2017.07.011>
- Barber, T. R., Klein, J. C., Mackay, C. E., & Hu, M. T. M. (2017). Neuroimaging in pre-motor Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 15, 215–227. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2017.04.011>
- Cardaioli, G., Ripandelli, F., Paolini Paoletti, F., Nigro, P., Simoni, S., Brahimi, E., Romoli, M., Filidei, M., Eusebi, P., Calabresi, P., & Tambasco, N. (2019). Substantia nigra hyperechogenicity in essential tremor and Parkinson's disease: a longitudinal study. *European Journal of Neurology*, 26(11), 1370–1376. <https://doi.org/10.1111/ENE.13988>
- Cheng, Z., He, N., Huang, P., Li, Y., Tang, R., Sethi, S. K., Ghassaban, K., Yerramsetty, K. K., Palutla, V. K., Chen, S., Yan, F., & Haacke, E. M. (2020). Imaging the Nigrosome 1 in the substantia nigra using susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping: An application to Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 25, 102103. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2019.102103>
- Deng, X. Y., Wang, L., Yang, T. T., Li, R., & Yu, G. (2018). A meta-analysis of diffusion tensor imaging of substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20076-y>
- Frosini, D., Cosottini, M., Volterrani, D., & Ceravolo, R. (2017). Neuroimaging in Parkinson's disease: Focus on substantia nigra and nigro-striatal projection. *Current Opinion in Neurology*, 30(4), 416–426. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000463>
- Grippe, T. C., Allam, N., Brandão, P. R. de P., Pereira, D. A., Cardoso, F. E. C., Aguiar, A. C. R., & Kessler, I. M. (2018). Is transcranial sonography useful for diagnosing parkinson's disease in clinical practice? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 76(7), 459–466. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20180067>
- Hans, G., Braga, R., Vinicius, J., Chaves, S., Carolina, A., Maia, S., Arthur, D., Cabral, C., Myllena, F., Campos, S., Paulo, J., Medeiros, V., Giovanni, L., Patricio, B., Oliveira, S., Pantoja Braga, J., Jôia De Mello, V., Homero, E., & Paschoal, A. (2022). Parkinson's disease secondary to COVID-19: a systematic review. *Research, Society and Development*, 11(1), e50711124397–e50711124397. <https://doi.org/10.33448/RSD-V11I1.24397>
- He, N., Langley, J., Huddleston, D. E., Chen, S., Huang, P., Ling, H., Yan, F., & Hu, X. (2020). Increased iron-deposition in lateral-ventral substantia nigra pars compacta: A promising neuroimaging marker for Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 28. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2020.102391>
- Langley, J., Huddleston, D. E., Crosson, B., Song, D. D., Factor, S. A., & Hu, X. (2020). Multimodal assessment of nigrosomal degeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 80, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2020.09.021>
- Li, D. H., He, Y. C., Liu, J., & Chen, S. di. (2016). Diagnostic Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/SREP20863>
- Martini, A., Dal Lago, D., Edelstyn, N. M. J., Salgarello, M., Lugoboni, F., & Tamburin, S. (2018). Dopaminergic Neurotransmission in Patients With Parkinson's Disease and Impulse Control Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of PET and SPECT Studies. *Frontiers in Neurology*, 9, 1018. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2018.01018/BIBTEX>
- Perlbarg, V., Lambert, J., Butler, B., Felfli, M., Valabrègue, R., Privat, A. L., Lehéry, S., & Petiet, A. (2018). Alterations of the nigrostriatal pathway in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease evaluated with multimodal MRI. *PLOS ONE*, 13(9), e0202597. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0202597>
- Pinheiro, F. E. da S., Brito, B. F. de, Figueiredo, B. Q. de, Soares, C. A. V. D., Júnior, C. A. da S., Alvim, C. M., Prado, D. M. M. do, Lopes, L. F. P., Pereira, M. L. S. A., & Araújo, P. da C. (2022). Use of Deep Brain Stimulation (DBS) for the treatment of Parkinson's disease: an integrative literature review. *Research, Society and Development*, 11(8), e40911831277–e40911831277. <https://doi.org/10.33448/RSD-V11I8.31277>
- Pyatigorskaya, N., Magnin, B., Mongin, M., Yahia-Cherif, L., Valabregue, R., Arnaldi, D., Ewencyk, C., Poupon, C., Vidailhet, M., & Lehéry, X. S. (2018). Comparative study of MRI biomarkers in the substantia nigra to discriminate idiopathic Parkinson disease. *American Journal of Neuroradiology*, 39(8), 1460–1467. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5702>
- Saeed, U., Lang, A. E., & Masellis, M. (2020). Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Frontiers in Neurology*, 11, 1189. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.572976/BIBTEX>
- Safai, A., Prasad, S., Chougule, T., Saini, J., Pal, P. K., & Ingalhalikar, M. (2020). Microstructural abnormalities of substantia nigra in Parkinson's disease: A neuromelanin sensitive MRI atlas based study. *Human Brain Mapping*, 41(5), 1323–1333. <https://doi.org/10.1002/hbm.24878>
- Sales, P. C. S. L., Neto, A. V. de S., Costa, L. A., Fonseca, M. de M. V. da, Mendonça, G. de S., Araújo, L. V. de, Araújo, V. S. C., Cardoso, A. M. S., Jordão, P. V. de S., Araújo, B. D., Filho, C. P. de S., Teixeira, L. R., Ferreira, J. G. de O. R., Pacheco, R. C., Bastos, A. P. S., Cardoso, B. E. M., Araújo, L. S. F. de, Lima, B. S., Pires, V. S., & Souza, L. K. M. de. (2021). Correlation between changes in the gastrointestinal microbiota with the onset and complications of Parkinson's disease: the role of inflammatory cytokines in the bidirectional gut-brain axis. *Research, Society and Development*, 10(2), e51310212788–e51310212788. <https://doi.org/10.33448/RSD-V10I2.12788>

Schwarz, S. T., Abaei, M., Gontu, V., Morgan, P. S., Bajaj, N., & Auer, D. P. (2013). Diffusion tensor imaging of nigral degeneration in Parkinson's disease: A region-of-interest and voxel-based study at 3 T and systematic review with meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 3, 481–488. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2013.10.006>

Shinde, S., Prasad, S., Saboo, Y., Kaushick, R., Saini, J., Pal, P. K., & Ingahalikar, M. (2019). Predictive markers for Parkinson's disease using deep neural nets on neuromelanin sensitive MRI. *NeuroImage: Clinical*, 22, 101748. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2019.101748>

Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*. <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/1134-Einsteinv8n1p102-106.pdf>

Tao, A., Chen, G., Deng, Y., & Xu, R. (2019). Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for Detection of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. In *Ultrasound in Medicine and Biology* (Vol. 45, Issue 3, pp. 628–641). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.11.010>

Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(1), 75–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4)

Trist, B. G., Hare, D. J., & Double, K. L. (2019). Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell*, 18(6). <https://doi.org/10.1111/ACEL.13031>