

# RMf de linguagem na doença de Parkinson: levodopa versus não levodopa

Levodopa versus non-levodopa brain language fMRI in Parkinson's disease

Paula Ricci Arantes<sup>1</sup>, Heloise Helena Gobato<sup>2</sup>, Bárbara Bordegatto Davoglio<sup>2</sup>,  
Maria Ângela Maramaldo Barreiros<sup>3</sup>, André Carvalho Felício<sup>3</sup>, Orlando Graziani Povoas Barsottini<sup>4</sup>,  
Luiz Augusto Franco de Andrade<sup>3</sup>, Edson Amaro Junior<sup>5</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar o efeito da levodopa nas áreas de linguagem em pacientes com doença de Parkinson. **Métodos:** Foram avaliados 50 pacientes com doença de Parkinson leve a moderada e pareados, por gênero e idade, a 47 voluntários saudáveis. Foram selecionados dois grupos homogêneos de 18 pacientes que usavam e 7 que não usavam levodopa. O exame de ressonância magnética funcional, com tarefa de fluência verbal por geração de palavras de maiores e menores demandas cognitivas, foi realizado em equipamento de 3T. Os dados foram analisados pelo programa XBAM para os mapas de grupo e as comparações ANOVA. **Resultados:** Os pacientes sem utilização de levodopa tiveram maior ativação nas áreas frontais mediais e esquerdas e áreas parieto-occipitais que com levodopa. A ativação estriatal nos pacientes em uso de levodopa foi similar à detectada no grupo de voluntários saudáveis. **Conclusão:** Pacientes com doença de Parkinson, sem utilização de levodopa durante o esforço da fluência verbal, tiveram ativação mais difusa e intensa, principalmente no hemisfério esquerdo, em áreas frontais e parieto-occipitais. A atividade cerebral estriatal na fluência verbal de pacientes em uso de levodopa foi semelhante a dos voluntários saudáveis. Essas evidências iniciais sugerem um papel inibidor da levodopa na ativação compensatória de áreas parieto-occipitais.

**Descritores:** Doença de Parkinson; Linguagem; Levodopa; Ressonância magnética funcional; Fluência verbal

## ABSTRACT

**Objective:** To identify the effect of levodopa in language areas in Parkinson's disease patients. **Methods:** We evaluated 50 patients

with mild to moderate Parkinson's disease, age and gender paired to 47 healthy volunteers. We selected two homogeneous groups of 18 patients taking levodopa and 7 no levodopa patients. The functional magnetic resonance imaging verbal fluency task, with low and high cognitive demands, was performed at a 3T magnetic resonance imaging equipment. Data was analyzed with XBAM software for group maps and ANOVA comparison. **Results:** Patients without levodopa had more activation than the ones with levodopa in the medial frontal and in the left frontal and parieto-occipital areas. The striatal activation in patients taking levodopa had similar result of the activation detected in the healthy volunteer group. Parieto-occipital areas were less activated in the levodopa group than in the no levodopa one. **Conclusion:** Parkinson's disease patients without levodopa replacement, during a verbal fluency effort, had more diffuse and intense cerebral activation in left hemisphere, mainly in the frontal and parieto-occipital areas. The striatal activation in verbal fluency of patients with levodopa intake was more similar to the activation found in healthy volunteers. These initial evidences suggested a role of levodopa inhibiting activation in parieto-occipital compensating areas.

**Keywords:** Parkinson disease; Language; Levodopa; Functional magnetic resonance imaging; Verbal fluency

## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa comum na vida adulta, caracterizada pela perda neuronal dopaminérgica na substância negra, principalmente no componente ventral da pars compacta<sup>(1)</sup>.

Estudo realizado no Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Faculdade de Enfermagem do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Departamento de Diagnóstico por Imagem e Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Paula Ricci Arantes – Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – Avenida Albert Einstein 627/701 – Morumbi – CEP: 05661-901 – São Paulo (SP), Brasil – Tel: (11) 3865-6791 – E-mail: parantes@usp.br

Data de submissão: 19/3/2012 – Data de aceite: 14/5/2012

Conflitos de interesse: não há.

A deficiência de dopamina causa disfunção dos núcleos da base e menor excitação cortical. Porém, os neurônios dopaminérgicos não são exclusivamente relacionados ao controle motor, contudo, participam de muitas outras funções cerebrais, tais como a cognição e a linguagem. Surpreendentemente, as lesões focais afetando os núcleos da base normalmente são seguidas de distúrbios de comportamento e linguagem que, em alguns casos, são mais predominantes do que os sintomas motores<sup>(2)</sup>.

O diagnóstico de DP é clínico, baseado na presença de sintomas cardinais: bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural<sup>(1)</sup>. A gravidade da doença pode ser estratificada conforme escalas utilizadas na rotina, como a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (do inglês Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS) e a Escala de Hoehn & Yahr<sup>(3,4)</sup>.

A terapia medicamentosa tem importância vital na DP, já que pode fornecer melhora das alterações motoras, apesar de não ser curativa. A instituição da medicação antiparkinsoniana no início da DP apresenta boa ou excelente resposta em quase todos os pacientes, porém, durante o curso da doença, a maioria deles desenvolve complicações motoras. Devido à fisiopatologia da DP ser muito mais do que a deficiência de dopamina e pelo papel de outros sistemas neurotransmissores nessa doença, há diversos medicamentos atuando tanto diretamente nos sistemas dopaminérgicos quanto em locais não dopaminérgicos<sup>(5,6)</sup>. Os principais medicamentos são apresentados na tabela 1, assim como seus mecanismos de ação. Dentre todos os medicamentos utilizados, a levopoda é considerada o padrão-ouro, por ser um dos agentes mais potentes que leva à melhora motora e de qualidade de vida.

Atualmente diferentes técnicas de neuroimagem são capazes de mostrar o funcionamento cerebral durante

as tarefas cognitivas. Inicialmente foi possível por meio do SPECT e PET, que são técnicas mais invasivas devido à infusão intravenosa de radiomarcadores. Mais recentemente a imagem por ressonância magnética funcional (RMf) baseada no efeito do dependente do nível de oxigenação sanguínea (do inglês *Blood Oxygenation Level Dependent* – BOLD)<sup>(7)</sup>, pode detectar diferenças na oxigenação do cérebro. Em geral, uma tarefa específica é realizada diversas vezes dentro do equipamento de RM, enquanto cortes cerebrais são adquiridos a cada 2 ou 3 segundos. Habitualmente, cada experimento tem entre 100 e 300 volumes do cérebro durante 3 a 10 minutos. Os dados brutos são posteriormente processados para correção de movimento e do histórico do *spin*, antes da análise estatística da RMf. Programas diferentes podem indicar as áreas com variação do sinal de RM compatível com o esperado para a tarefa.

Em voluntários saudáveis, a RMf confirmou as áreas relacionadas à linguagem inicialmente descritas, como a área de Broca, nos giros frontais médio e inferior esquerdos, relacionada à fluência verbal<sup>(8)</sup>, e área de Wernicke, na porção posterior do giro temporal superior esquerdo, relacionado aos processos fonológicos e semânticos. Além disso, a RMf também confirmou áreas compatíveis com estudos baseados em lesão, como os giros temporais médio e inferior esquerdos, giro fusiforme e giro angular (áreas de linguagem temporoparietais esquerdas fora da tradicional “área de Wernicke”), e extensas áreas de linguagem pré-frontais esquerdas, fora da clássica “área de Broca”<sup>(9)</sup>.

Enquanto o efeito benéfico da levopoda para o controle motor da DP tem sido bem documentado, seu efeito no controle da fala é controverso<sup>(6,10)</sup>. Em relação à disartria hipocinética, o uso de levopoda aumenta o volume e acelera a taxa de elocução, porém não altera a frequência e a articulação, mas causa grande redução da intensidade<sup>(8)</sup>. No aspecto léxico-semântico, os pa-

**Tabela 1.** Principais medicamentos antiparkinsonianos: categoria, princípio ativo, nome comercial no Brasil e mecanismo de ação

<b>Categoria</b>	<b>Princípio ativo</b>	<b>Nome comercial no Brasil</b>	<b>Mecanismo de ação</b>
Antagonistas de dopamina	Pramipexole	Síprol®	Ativação de receptor de dopamina estriatal
Anticolinérgicos	Biperiden	Akineton®, Artane®, Parkisol®	Efeito bloqueador (similar ao da atropina) de estruturas periperais e receptores muscarínicos
Levodopa	Carbidopa-Levodopa ou Benserazide-Levodopa	Prolopa®, Parkidopa®, L-dopa®, Duodopa®	Precursor direto da dopamina
Antiglutamatérgicos	Amantadina	Mantidan®	Aumento da liberação de dopamina e antagonista fraco do receptor de glutamato tipo NMDA
MAO-I	Selegilina	Deprilan®, Selegina®	Inibição seletiva da MAO-B
COMT-I	Entacapona	Comtam®, Adacapone®	Impede a COMT da metabolização da L-DOPA em 3-metoxi-4-hidroxifenetilamina (3-OMD) na periferia. Quando administrada em conjunto com agentes dopaminérgicos, como a L-DOPA

cientes com DP exibiram uma média baixa de frequência de palavra em teste oral controlado de associação das palavras, sugerindo, assim, um aumento da ativação dispersa<sup>(9)</sup>.

Até onde os autores deste trabalho conhecem, não foram realizados estudos em pacientes com DP com objetivo de mostrar diferenças relacionadas à medicação nas áreas cerebrais de linguagem, por meio da RMf. Investigou-se, neste estudo, se pacientes com DP, submetidos ou não a levodopa, teriam padrão de ativação cerebral diferente nas áreas da linguagem relacionadas à geração de palavras.

Nossa hipótese é que pacientes em uso de levodopa demonstrariam maior extensão na ativação frontal esquerda e temporal-parietal.

## OBJETIVO

Identificar o efeito da levodopa nas áreas cerebrais de pacientes com DP durante atividade de fluência verbal utilizando a RMf. Comparou-se pacientes que usavam e não usavam levodopa a voluntários saudáveis.

## MÉTODOS

### Ética

Trata-se de estudo prospectivo não-intervencionista transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento de acordo com as regras institucionais e não receberam gratificação financeira pela participação.

### Participantes

Foram avaliados 50 pacientes destros, com o diagnóstico clínico de DP leve a moderada (estágio de Hoehn e Yahr 2 e 3). Do total, 60% eram homens com média de idade de 54 anos (desv-pad 10,4), recrutados no Hospital Israelita Albert Einstein e na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Os pacientes foram diagnosticados com DP idiopática de acordo com o critério do Banco de Cérebros de Doença de Parkinson do Reino Unido<sup>(11)</sup>. Eles foram classificados de acordo com o uso de levodopa no momento exame. Foram excluídos pacientes com duração da doença há 10 ou mais anos e com sintomas não motores graves, como depressão, demência e psicoses, com o objetivo de homogeneizar a amostra. Os perfis dos subgrupos são mostrados na tabela 2.

O grupo controle foi pareado por idade e gênero, consistindo de 47 participantes saudáveis destros, 55% eram homens com média de idade de 52 anos (desv pad

11,3), do mesmo ambiente social (amigos, parentes não consanguíneos e vizinhos). Todos os participantes realizaram exames clínicos e neurológicos.

Tabela 2. Perfil do subgrupos levodopa e não levodopa

Grupos	Com levodopa	Não levodopa
N	18	7
Gênero ♂/♀	10 (56%)/8 (54%)	5 (72%)/2 (28%)
Idade (desv pad)	54 (11,6)	52 (11,5)
Escolaridade	Fundamental	Fundamental
Doença em anos (desv pad)	6 (1,9)	5 (1,9)
Hoehn & Yahr Stage	2,1	2,2
Dose equivalente de dopamina* (mg)	1.333	403

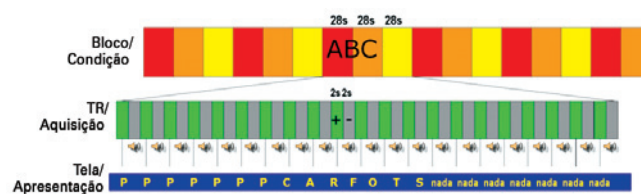
\* Dose equivalente de dopamina calculada por: levodopa (x 1,2 se ICOMT) x [(x 1,2 se selegilina 10mg ou x 1,1 se selegilina 5mg) + (pramipexol x 400) + (ropinirol x 40) + (cabergolina x 160) + bromocriptina x 10) + (lisuride x 160)]

## Características da aquisição da imagem

Todas as imagens foram obtidas utilizando o Magnetom Trio Tim System 3T (Siemens, Alemanha), com amplitude do gradiente de 45mT/m, e velocidade de aceleração de 200T/m/sec com 12 canais. A estrutura das imagens foram obtidas por meio do T1 MPRAGE (*voxel* isotrópico de 1mm<sup>3</sup>). Os dados da RMf foram coletados utilizando o GRE EPI intervalado, BOLD, TR 4000ms (2000ms de intervalo silencioso para resposta verbal), TE 30ms, FA 90 e matriz 64 x 64. Foram coletados 126 volumes, cada com 32 cortes orientados segundo o plano bicoissural, e *voxel* isométrico de 3,3mm<sup>3</sup>. O tempo da atividade foi de 8,42 minutos.

## Tarefas de RMf

O paradigma da RMf para avaliar o componente de expressão de linguagem foi a tarefa de fluência verbal por a geração de palavra, de acordo com figura 1. Utilizamos uma tarefa com desenho em bloco, paramétrico ABC (blocos de alta demanda / baixa demanda / controle). Nas condições de alta e baixa demanda, os participantes foram instruídos a dizer uma palavra iniciando com a letra apresentada, sob restrições semânticas (não



Desenho do ABC: geração de palavras A (vermelho): maior demanda cognitiva; B (laranja): menor demanda cognitiva; C (amarelo): controle. Representação da aquisição: um TR com aquisição de imagem para apresentação de estímulo + um TR sem aquisição de imagem para resposta vocal gravada.

Figura 1. Esquema do paradigma

foram permitidos: repetições, derivativos, nome de pessoas ou locais). Na condição de alta demanda a mesma letra foi repetida sete vezes; e na tarefa de baixa demanda foram apresentadas letras diferentes. No bloco controle, os indivíduos foram orientados a repetir a palavra “nada”. Todas as respostas vocais foram gravadas.

A apresentação foi visual, com sistema básico de RMf da NNL (NordicNeuroLab Inc, Noruega). Foi utilizado o E-prime (Psychology Software Tools Inc, EUA), para programação dos estímulos e registro das respostas comportamentais (motoras).

Para minimizar os artefatos durante exame, os participantes foram posicionados no equipamento de RMf com coxins de espuma laterais e protetores auriculares oclusivos. Os participantes foram orientados a não se moverem durante a aquisição das imagens. Todos realizaram o exame de RMf quando a medicação estava em funcionamento. O melhor intervalo de tempo após a ingestão da medicação para realizar tarefas motoras foi definido previamente pelo neurologista.

### Análise da RMf

Para análise do RMf, utilizou-se o programa XBAM ([www.brainmap.co.uk](http://www.brainmap.co.uk)); um pacote baseado em análise não paramétrica<sup>(12)</sup>. A análise abordada produziu o melhor controle de erro tipo 1, além de aumentar da sensibilidade sobre todas as abordagens tradicionais<sup>(13)</sup>. As imagens foram processadas utilizando o tempo de correção dos cortes, realinhamento dos movimentos da cabeça, suavização espacial (FWHM=7,8mm) e normalização espacial. Os mapas de ativação individuais foram obtidos utilizando o modelo linear geral (do inglês *General Linear Model - GLM*). A função da resposta hemodinâmica foi modelada por meio da combinação linear de duas funções Poisson com picos em 4 e 8 segundos após o estímulo.

Os mapas de ativação cerebral foram obtidos avaliando as condições de fluência verbal usando um modelo paramétrico que pesquisa por áreas em que a amplitude da resposta BOLD é linearmente proporcional à resposta esperada. Para cada condição, calculou-se a razão soma dos quadrados residuais (SSQr) entre modelo condicionado (assumindo nenhuma ativação) e não condicionado em cada *voxel*. Essa medida é proporcional à estatística F em modelos de regressão, e quantifica a significância da ativação. Os mapas de SSQr no espaço Talairach foram calculados de modo independente para cada participante, representando o nível de ativação<sup>(12)</sup>. Os mapas das diferenças na ativação entre os grupos foram obtidos por meio da análise de variância (ANOVA).

A significância estatística foi avaliada aplicando-se os métodos de permutação<sup>(12)</sup> e para a autocorrelação adotou-se a reamostragem de ondaletas, que mantém a estrutura de ruído dos dados. O erro tipo I foi controlado considerando as diferenças com valores p não-corrigidos do *cluster* menores que 0,01.

Em relação à limiarização do *cluster*, utilizou-se algoritmo de *cluster* - massa, também implementado para adaptar às variações locais nas séries temporais comportamentais

As imagens que resultaram do mapa estatístico mostraram áreas mais relacionadas à tarefa na escala de cor, sendo a correlação nas áreas amarelas maiores que nas vermelhas.

### RESULTADOS

A análise dos grupos mostrou *clusters* cerebrais ativados similares durante as tarefas de baixa e alta demandas cognitivas solicitadas, como mostrado na figura 2 e na tabela 3.

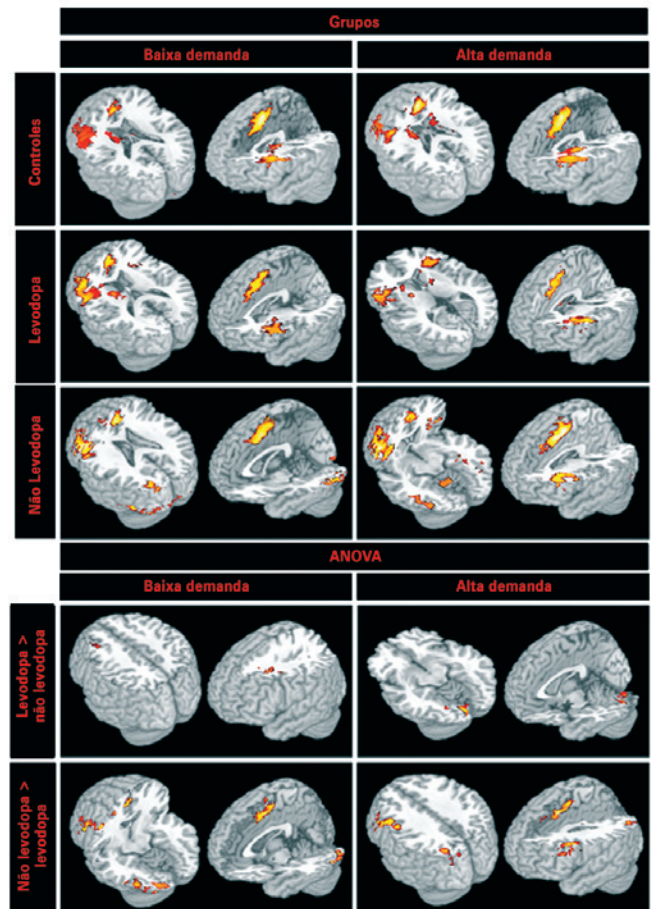


Figura 2. Imagens BOLD para os grupos (controles, pacientes em uso de levodopa e pacientes sem levodopa) e a comparação entre eles (levodopa > ou < do que não levodopa) com 2 x 2 ANOVA,  $p < 0,005$

**Tabela 3.** Diferenças nas áreas ativas entre grupos de pacientes com doença de Parkinson durante paradigma de fluência verbal

	Região cerebral	Lado	AB <sup>a</sup>	Coordenadas de Talairach-Tournoux <sup>b</sup>			Pico βSSQr <sup>c</sup>	Número Voxels <sup>d</sup>	Método Valor p <sup>e</sup>	
				x	y	z				
MAPAS DOS GRUPOS	BAIXA DEMANDA	<b>Levodopa</b>								
		Área motora suplementar	D/E	6, 32, 8, 4	8/-13/2/-10	13/21/25/-17	52/59	16,02	258	0,001167
		Giro do cíngulo (médio)	D/E	24, 32, 6	2/-8/-6	19/35/-15	26/33/52			
		Giro frontal superior	D/E	8	2/-25	31/5	59/52			
		Giro frontal médio	E	46, 44, 9, 6	-28/-41	52/21	33/52			
		Giro frontal inferior	D/E	47, 48, 45, 44	32/40/-49/-58	38/18/37/11	9/17/26			
		Giro pré-central	E	44, 6	-44	4	26	26,25	639	0,001167
		Giro pós-central	E	43, 3, 4	-60	-8	33			
		Giro angular	E	48, 39	-46	-41	33			
		Ínsula	D/E	48, 47	30/-33	14/26	17/3			
		Giro occipital médio	D	37, 19	37	-68	3			
		Giro temporal inferior	D	37	56	-60	-14			
		Giro lingual	D	19, 18	30	-86	-14			
		Giro fusiforme	D	37, 19	35	-63	-14			
		Putame	D/E	48	24/-27	18/15	03/set			
	Tálamo	E	*	-12	-9	17				
	Cerebelo	D	37	27	-54	-30				
	ALTA DEMANDA	<b>Não levodopa</b>								
		Área motora suplementar	D/E	32,6,8	20/-7/20	45/54/	52/58			
		Giro frontal superior	E	6, 8, 32	-26/-7/-9	-4/31/23	61/45			
		Giro frontal médio	E	45, 46, 9, 6	-46/-35/-44/-29	45/46/27/-3	7/33/45/54			
		Giro frontal inferior	E	45, 48	-53/-52	37/20	-3/24	14,53	294	0,001266
		Giro pré-central	E	44, 6	-48/-39	5/-12	33/61			
		Giro pós-central	E	4	-55	-15	45			
		Ínsula	D/E	48, 49	33/-38	31/26	7/-3			
		Giro do cíngulo (médio)	D/E	24, 32	2/-9	-2/14	45			
		Giro temporal inferior	E	37, 20	-51/-49	-57/-49	13			
		Giro angular	E	39,7	-42/-39	-64/-72	45			
		Giro occipital superior	E	18, 19, 7	-30/-24/-35	-91/-88/-77	24/33/45			
		Giro occipital médio	D/E	18, 39, 19	27/-37/-31	-94/-74/-78	7/24/33			
Giro occipital inferior		D/E	19, 19, 44	34/27/-48	-78/-86/20	-3/33	20,94	526	0,001266	
Giro lingual		D/E	19, 18	24/-26	-55/-90	-3/-13				
Giro calcarino	D/E	18, 17	6/-7	-87/96	-13/-3					
Giro fusiforme	D	37, 19	32/29	-39/-63	-13/-3					
Cerebelo	D	37	26	-49	-27					
ALTA DEMANDA	<b>Levodopa</b>									
	Área motora suplementar	D/E	6, 32, 8	10/-8/-5	7/9/22	7/9	20,42	322	0,001280	
	Giro frontal superior	D/E	32, 8, 6	10/-6/-23	27/34/-7	36/43/62				
	Giro frontal médio	D/E	46, 45, 9, 6	37/-45/-46/-36	47/34/21/1	24/33/43/62				
	Giro frontal inferior	D/E	48, 45, 44	36/-56/-49	26/13/20	17/24/36				
	Giro pré-central	D/E	6, 44, 4	60/-54/-46	8/9/-9	24/36/43				
	Giro pós-central	E	6, 48, 4, 3	-57	-2	36				
	Supramarginal	E	2	-56	-26	36				
	Opérculo rolândico	E	48	-55	14	24				
	Giro do cíngulo (médio)	D/E	24, 32	-7/8	8/15	43				
	Ínsula	D/E	48	36/-39	23/11	7	37,91	855	0,001280	
	Putame	D/E	48	21/-25	17/12	7				
	Giro temporal inferior	D	37	52	-56	-8				
	Giro occipital inferior	D	18, 37	49	-62	-15				
	Formação hipocampal	D	37	32	-33	-5				
Tálamo	D	*	7	7	16					
Núcleo caudado	D/E	25, 48	16-23	19/21	7					
Giro fusiforme	D	19, 37	36	-62	-8					
Giro lingual	D	18	29	-88	-15					

<sup>a</sup> Números referem-se aproximadamente às áreas de Brodmann (AB); <sup>b</sup> coordenadas do voxel de significância estatística máxima em cada região, de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux; <sup>c</sup> pico da razão das somas dos quadrados (SSQr) para o voxel de significância estatística máxima em cada região; <sup>d</sup> número total de voxel/contíguos em cada região que teve significância estatística (p<0,005); <sup>e</sup> nível de significância estatística para cada cluster de voxel.

AB: áreas de Brodmann; ANOVA: análise de variância; D: direito; E: esquerdo.

continua...

...continuação

**Tabela 3.** Diferenças nas áreas ativas entre grupos de pacientes com doença de Parkinson durante paradigma de fluência verbal

	Região cerebral	Lado	AB <sup>a</sup>	Coordenadas de Talairach-Tournoux <sup>b</sup>			Pico βSSQR <sup>c</sup>	Número Voxels <sup>d</sup>	Método Valor p <sup>e</sup>
				x	y	z			
ALTA DEMANDA	<b>Não levodopa</b>								
	Área motora suplementar	D/E	8, 6	1/-13	19/-2	53/63			
	Giro frontal superior	D/E	8, 32, 6	-7/9/-23	31/10	43/63			
	Giro frontal médio	D/E	48, 45, 9, 44, 6	38/48/-36/-49/-30	40/37/38/25/-1	30/43/53			
	Giro frontal inferior	D/E	48, 45	37/-46	29/30	24/30			
	Giro pré-central	E	4, 6	-55/-32	-8/-4	43/3			
	Giro pós-central	E	4	-52	-7	30			
	Ínsula	D/E	48	29/-32	22/18	6			
	Giro do cíngulo (médio)	D/E	32	7/-9	29/16	30/43			
	Giro temporal médio	E	20	-51	-34	-10	48,92	1053	0,001235
	Giro temporal inferior	D/E	37, 19	52/-48	-56/-72	-10			
	Giro angular	E	39, 7	-41	62	43			
	Córtex parietal	E	40	-40	-54	43			
	Giro occipital superior	E	19,7	-24	-85	-33			
	Giro occipital médio	E	39, 19	-36	-74	30			
	Giro occipital inferior	D	37, 19	41	62	10			
	Formação hipocampal	D	20	34	-30	-10			
	Giro fusiforme	D	37	40	-55	-17			
Cerebelo	D/E	37, 18	30/-12	-46/-53	-27/-10				
BAIXA DEMANDA	<b>Levodopa &gt; não levodopa</b>								
	Giro frontal médio	E	46	-33	18	40			
	Giro pré-central	E	6	-38	1	38	5,95	356	0,000189
	Giro do cíngulo (médio)	E	32	-14	18	38			
	<b>Não levodopa &gt; levodopa</b>								
	Área motora suplementar	D/E	6, 32	11/-12	11/-2	48			
	Giro frontal superior	E	6	-28	-10	59			
	Giro frontal médio	E	9, 45	-50/-53	33/17	32/42			
	Giro frontal inferior	E	44, 45	-55	23/20	32/ 22			
	Giro pré-central	E	44, 6, 4	-53/-29/-42	11/-5/-20	32/46/59			
	Giro do cíngulo (médio)	D/E	24	6/-6	10/9	42			
	Giro angular	E	7	-38	-63	42	2,58	131	0,001252
	Giro temporal médio	E	19, 37	-48/-56	-71/-58	-4			
	Giro occipital superior	E	19	-27	-75	22			
	Giro occipital médio	E	19,39	-36/-31	-76/-84	22/32			
	Giro occipital inferior	E	19, 37	-41/-51	-80/-65	-14			
	Giro calcarino	E	18	-18	-96	-4			
	Giro lingual	E	18	-28	-89	-14			
Cerebelo	E	19	-35	-80	-22				
ALTA DEMANDA	<b>Levodopa &gt; não levodopa</b>								
	Giro lingual	E	18	-17	-82	-10	1,26	54	0,009339
	Giro fusiforme	E	19	-28	-68	-10			
	Cerebelo	E	18, 19	-13/-26	-82/-68	16	1,31	56	0,008973
	<b>Não levodopa &gt; levodopa</b>								
	Área motora suplementar	D/E	6,8	5/6/-5/-10	-2/26/6	56/48/63			
	Giro frontal superior	E	8, 6	-7/-31	34/-3	48/63			
	Giro frontal inferior	E	48, 44, 45	-42/-52/-49	10/16/30	11/24/30			
	Giro pré-central	E	6, 4	-32/-45	-4/-12	56/63			
	Giro pós-central	E	4, 3	-11/-52	-4/-21	30/56			
Giro angular	E	39, 7	-41/-39	-61/-71	30/48				
Giro occipital médio	E	19	-34	-79	24				

<sup>a</sup> Números referem-se aproximadamente às áreas de Brodmann (AB); <sup>b</sup> coordenadas do voxel de significância estatística máxima em cada região, de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux; <sup>c</sup> pico da razão das somas dos quadrados (SSQR) para o voxel de significância estatística máxima em cada região; <sup>d</sup> número total de voxel contíguos em cada região que teve significância estatística ( $p < 0,005$ ); <sup>e</sup> nível de significância estatística para cada cluster de voxel.

AB: áreas de Brodmann; ANOVA: análise de variância; D: direito; E: esquerdo.

Pacientes recebendo levodopa tiveram maior efeito BOLD nas áreas frontais mediais, incluindo área mo-

tora suplementar e porção média do giro do cíngulo; giros frontais bilaterais, incluindo superior, médio e in-

ferior; área perirrolândica esquerda, incluindo giros pré e pós-central; ínsula e estriado bilaterais; tálamo; áreas parietal esquerda e têmporo-occipital direita; e cerebelo direito.

Os pacientes que não usaram levodopa mostraram maior efeito BOLD nas áreas frontais mediais bilaterais; giros frontais esquerdos; áreas perirrolândicas esquerdas; ínsula bilateral e áreas têmporo-parietais esquerdas; occipitais bilaterais; e cerebelo direito.

O contraste direito (ANOVA) entre os grupos com e sem levodopa foi similar para tarefas de alta e baixa demandas cognitivas somente para as áreas mais ativas do grupo sem uso de levodopa, como mostrado na figura 2 e na tabela 3.

Os pacientes que não usavam levodopa tiveram mais *clusters* identificados que aqueles que usavam levodopa, nas áreas frontais mediais; giros frontais esquerdos; áreas parieto-occipitais esquerdas; e cerebelo esquerdo. Além disso, os pacientes que não usavam levodopa também apresentaram maior efeito BOLD nas áreas temporais esquerdas para a tarefa de baixa demanda cognitiva e nas áreas perirrolândicas para tarefa de alta demanda cognitiva. Pacientes que usavam levodopa tiveram maior efeito BOLD que aqueles que não usavam levodopa em poucas áreas: para tarefa de baixa demanda na substância branca frontal esquerda, e para tarefa de alta demanda no cerebelo esquerdo.

O grupo de voluntários saudáveis teve mais efeito BOLD nos giros frontais esquerdos, estendendo-se para o estriado esquerdo e áreas frontais mediais, e nas áreas têmporo-occipitais inferiores direitas, estendendo-se ao cerebelo, como mostrado na figura 2.

## DISCUSSÃO

De acordo com os dados deste estudo, o circuito cerebral envolvido na fluência verbal para geração de palavras é levemente diferente em pacientes em uso ou não de levodopa. Quando a levodopa não foi utilizada, mais neurônios corticais foram recrutados para realizar a tarefa, especialmente no hemisfério esquerdo. Tais áreas fronto-parietais esquerdas estiveram presentes nos dois grupos, porém o contraste direto, mostrou que o efeito BOLD foi mais intenso e extenso no grupo que não usava levodopa. Essas áreas podem ser nomeadas como relacionadas à linguagem, já que elas também foram ativadas nos voluntários saudáveis durante paradigmas de fluência verbal, não apenas neste estudo, mas em outras populações avaliadas<sup>(8,9)</sup>. A ativação mais intensa e extensa nas áreas esquerdas da linguagem no grupo não levodopa pode indicar que, quando não há mais resposta à dopamina, ocorrem adaptações cerebrais para desempenhar o mesmo esforço, que, neste

caso para linguagem, foi mostrado, recrutando áreas vizinhas. Os resultados obtidos neste estudo seguem a mesma direção de trabalho anterior com tarefas de memória<sup>(14)</sup>. Estudando a resposta à levodopa em pacientes antes e depois do uso do medicamento, observou-se maior ativação durante o estado hipodopaminérgico, inferindo que o sistema dopaminérgico mesocortical facilita a função da memória operacional via impulsos diretos ao córtex pré-frontal.

Neste estudo a área parieto-occipital teve menor efeito BOLD no grupo de pacientes com levodopa do que no grupo sem levopoda. Na mesma direção, estudando o aprendizado de sequência motora com PET, Feigin et al. correlacionaram um desempenho problemático com ativação alterada nas vias corticais de associação, mais evidente na região parieto-occipital, após o uso da levodopa em pacientes com DP<sup>(15)</sup>. A presença de maior efeito BOLD nessas áreas também pode representar as mudanças adaptativas. Provavelmente, naqueles pacientes que não usavam levodopa, as áreas visuais foram recrutadas para realizar a mesma atividade.

Considerando os mapas de grupo, a ativação estriatal detectada em voluntários saudáveis foi vista somente em pacientes com DP em uso de levodopa. Assim, pode-se dizer que a ativação estriatal nos pacientes em uso de levopoda é similar ao padrão da atividade “normal”. Foi mostrado que a levodopa “normaliza” a ativação nas áreas motoras, após administração em pacientes com DP com resposta a esse medicamento<sup>(16,17)</sup>.

Até onde os autores deste trabalho conhecem, este é o primeiro estudo comparando as áreas cerebrais de pacientes com DP usando levopoda com aqueles que não usam. Essa abordagem foi escolhida para avaliar a adaptação da atividade cerebral ao ambiente quando os complexos receptores de levodopa/dopamina estão em funcionamento e quando não estão. A maioria dos estudos relacionados à modulação medicamentosa focam nos efeitos agudos/subagudos da levodopa no seu circuito de ação. Com frequência, essas pesquisas examinam os mesmos pacientes realizando as tarefas sem a levodopa circulante e após sua injeção<sup>(14-19)</sup>. Infelizmente, não existem modelos ideais para estudar as diferenças nos circuitos cerebrais de linguagem induzidas por medicamentos.

Os dados deste estudo devem ser interpretados levando em consideração os possíveis efeitos de interação entre os medicamentos, não quantificados, nem mesmo identificáveis. Para minimizar esse viés, nesta pesquisa, optou-se por excluir um terço da amostra, já examinada, de modo a garantir um grupo mais homogêneo na estratificação da DP. Foi realizado o cálculo das doses equivalentes de dopamina, como recomendado na literatura, porém como a fórmula incluiu IMAO, o valor

dos pacientes que não usaram levodopa não foi nulo. Além disso, é interessante notar que a amantadina não é considerada na dose equivalente da fórmula da dopamina<sup>(20)</sup>, apesar de melhorar a liberação da catecolaminas (dopamina) armazenadas nos terminais dopaminérgicos e inibe a reabsorção das catecolaminas no terminal pré-sináptico.

O efeito da levodopa também tem sido estudado em voluntários saudáveis, estando associada à diminuição da ativação nas amígdalas<sup>(21)</sup>, porção anterior do giro de cíngulo e, córtex pré-frontal dorsal<sup>(22)</sup>. Todavia, os resultados não são comparáveis com o objetivo deste estudo, já que os pacientes com DP possuem defeito cerebral específico devido à deficiência de dopamina, e a levodopa não tem o mesmo efeito em circuitos normais e alterados.

O foco deste trabalho foi na ação da levodopa na linguagem devido ao seu papel duvidoso na melhora das funções cognitivas<sup>(6)</sup>. Os benefícios provados são relacionados à vocalização, melhorando a variabilidade do timbre e altura da voz<sup>(10)</sup>. O paradigma escolhido, geração de palavras, mostrou a mais alta reprodutividade inter e intraindivíduos, como relatado por Harrington et al.<sup>(23)</sup>. Para garantir a adesão à atividade, foi utilizada sequência EPI comprimida, portanto as respostas sonoras da tarefa puderam ser verificadas no intervalo de silêncio do equipamento.

A comparação de graus diferentes de demandas cognitivas resultou em áreas cerebrais não tão diferentes nos dois grupos. Somente a ANOVA mostrou áreas mais ativas no grupo que usava levodopa do que no grupo que não usava levodopa para baixa e alta demandas cognitivas, porém nenhuma delas foi surpreendente.

Se o padrão é mais similar no grupo não levodopa, os neurologistas podem considerar reduzir as tentativas de otimização da dose de levodopa, substituindo a diretamente por outros medicamentos. Constatou-se, portanto, outra aplicação clínica da RMf na DP.

## CONCLUSÕES

Pacientes com DP sem reposição de levodopa tiveram *voxels* cerebrais ativados de forma mais difusa e intensa no hemisfério esquerdo do que aqueles que utilizaram o medicamento. O que ficou mais evidente nas áreas frontais e parieto-occipitais, representando não apenas áreas típicas da linguagem, mas também os circuitos adicionais recrutados, como o visual.

Durante a fluência verbal, o efeito BOLD no estriado dos pacientes que usavam levopoda foi similar àquele dos voluntários saudáveis.

Apesar de outros estudos neste campo serem necessários, estas são evidências iniciais do papel da levodo-

pa na inibição da atividade em áreas de compensação parieto-occipital, já que essas possuíram menos *voxels* ativados no grupo que usava levodopa do que no grupo que não usou esse medicamento.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pela *Fondation Philanthropique Edmond J. Safra*. Agradecemos a equipe do Instituto do Cérebro e do Departamento de Imagem do Hospital Israelita Albert Einstein pelo apoio.

## REFERÊNCIAS

1. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull*. 2008;86(1):109-27.
2. Frederico WS, Oga S, Pequeno ML, Taniguchi SF. Efeitos extrapiramidais como consequência de tratamento com neurolépticos. *Einstein (São Paulo)*. 2006;6(1):51-5.
3. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18(7):738-50.
4. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
5. Ferraz HB, Borges V. Como diagnosticar e tratar doença de Parkinson. *Rev Bras Med*. 2002;59(4):207-19.
6. Ho AK, Bradshaw JL, Lansak R. For better or worse: The effect of levodopa on speech in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(4):574-80.
7. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990;14(1):68-78.
8. Brannen JH, Badie B, Moritz CH, Quigley M, Meyerand ME, Haughton VM. Reliability of functional MR imaging with word-generation tasks for mapping Broca's area. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(9):1711-8.
9. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 1997;17(11):353-62.
10. De Letter M, Santens P, Estercam I, Van Maele G, Bodt M, Boon P, et al. Levodopa-induced modifications of prosody and comprehensibility in advanced Parkinson's disease as perceived by professional listeners. *Clin Linguist Phon*. 2007;21(10):783-91.
11. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
12. Brammer MJ, Bullmore ET, Simmons A, Williams SC, Grasby PM, Howard RJ, et al. Generic brain activation mapping in functional magnetic resonance imaging: a nonparametric approach. *Magn Reson Imaging*. 1997;15(7):763-70.
13. Bullmore E, Long C, Suckling J, Fadili J, Calvert G, Zelaya F, et al. Colored noise and computational inference in neurophysiological (fMRI) time series analysis: resampling methods in time and wavelet domains. *Hum Brain Mapp*. 2001;12(2):61-78.
14. Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, Bertolino A, Goldberg TE, Chase TN, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;51(2):156-64.
15. Feigin A, Ghilardi MF, Carbon M, Edwards C, Fukuda M, Dhawan V, et al. Effects of levodopa on motor sequence learning in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;60(11):1744-9.
16. Buhmann C, Glauche V, Stürenburg HJ, Oechsner M, Weiller C, Buchel C.



- Pharmacologically modulated fMRI- cortical responsiveness to levodopa in drug naive hemiparkinsonian patients. *Brain*. 2003;126(Pt 2):451-61.
17. Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*. 2001;124(Pt 3):558-70.
  18. Yang CI, Yang ML, Huang JC, Wan YL, Jui-Fang Tsai R, Wai YY, et al. Functional MRI of amblyopia before and after levodopa. *Neurosci Lett*. 2003;339(1):49-52.
  19. Cools R, Lewis SJ, Clark L, Barker RA, Robbins TW. L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(1):180-9.
  20. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649-53.
  21. Delaveau P, Salgado-Pineda P, Wicker B, Micallef-Roll J, Blin OI. Effect of levodopa on healthy volunteers' facial emotion perception: an fMRI study. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(6):255-61.
  22. Copland DA, McMahon KL, Silburn PA, de Zubicaray GI. Dopaminergic neuromodulation of semantic processing: A 4-T fMRI study with levodopa. *Cereb Cortex*. 2009;19(11):2651-8.
  23. Harrington GS, Buonocore MH, Farias ST. Intrasubject reproducibility of functional MR imaging activation in language tasks. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(4):938-44.