

Teorias causais, sintomas motores, sintomas não-motores, diagnóstico e tratamento da Doença de Parkinson: uma revisão bibliográfica

Causal theory, motor symptoms, non-motor symptoms, diagnosis, and treatment of Parkinson's Disease: a bibliographic review

Teoría causal, síntomas motores, síntomas no motores, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson: una revisión bibliográfica

Recebido: 29/04/2022 | Revisado: 06/05/2022 | Aceito: 13/05/2022 | Publicado: 17/05/2022

Francisco Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8542-4245>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: fisiofranciscoxavier@gmail.com

Valécia Natália Carvalho da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5739-0722>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: valeciacs@gmail.com

Jacks Renan Neves Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7868-0673>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: jacks.renan@ifpi.edu.br

Antonio Thomaz de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0277-6833>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: thomaz159@gmail.com

Thayaná Ribeiro Silva Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6590-4620>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: thayana.fernandes@hotmail.com

Silmar Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9240-1228>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: silmateixeira@ufpi.edu.br

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) apresenta-se na senescência, limitando o movimento e progredindo para demência, sendo assim a segunda doença neurodegenerativa no mundo relacionada a idade. Desse modo, esta revisão bibliográfica tem como objetivo reunir informações relevantes sobre a DP para direcionar novas abordagens científicas que favorecerão à aplicação clínica, e assim, a qualidade de vida dos pacientes da DP. Foram selecionados e analisados 80 estudos publicados nos últimos 20 anos em base de dados com descritores indexados. O resultado observado direciona para a compreensão de teorias causais, sintomas motores e não-motores, diagnóstico e tratamento. Concluiu-se que o estudo norteia, a partir das informações levantadas, novos estudos experimentais para a melhora da qualidade de vida de pacientes da DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Sintomas clínicos; Diagnóstico clínico; Levodopa; Ensino em Saúde.

Abstract

Parkinson's Disease (PD) presents in senescence, limiting movement and progressing to dementia, thus being the second age-related neurodegenerative disease in the world. Thus, this literature review aims to gather relevant information about PD to direct new scientific approaches that will favor the clinical application, and thus, the quality of life of PD patients. Eighty studies published in the last 20 years were selected and analyzed in a database with indexed descriptors. The observed result leads to the understanding of causal theories, motor and non-motor symptoms, diagnosis, and treatment. It was concluded that the study guides, from the information gathered, new experimental studies to improve the quality of life of PD patients.

Keywords: Parkinson's disease; Clinical symptoms; Clinical diagnosis; Levodopa; Health Teaching.

Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) se presenta en senescencia, limitando el movimiento y progresando a demencia, siendo así la segunda enfermedad neurodegenerativa relacionada con la edad en el mundo. Por lo tanto, esta revisión de la literatura tiene como objetivo recopilar información relevante sobre la EP para orientar nuevos enfoques científicos que favorecerán la aplicación clínica y, por lo tanto, la calidad de vida de los pacientes con EP. Se seleccionaron y analizaron 80 estudios publicados en los últimos 20 años en una base de datos con descriptores indexados. El resultado observado conduce a la comprensión de teorías causales, síntomas motores y no motores, diagnóstico y tratamiento. Se concluyó que el estudio orienta, a partir de la información recopilada, nuevos estudios experimentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EP.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson; Síntomas clínicos; Diagnóstico clínico; Levodopa; Enseñanza en Salud.

1. Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva complexa de impacto expressivo na qualidade de vida, apresenta-se como o transtorno do movimento mais frequente em todo mundo, a segunda doença neurodegenerativa mais comum do envelhecimento, afetando cerca de 1% dos indivíduos com mais entre 65 anos (Simon et al., 2020; Aarsland *et al.*, 2021). Além disso, as projeções de senescência pela Organização Mundial da Saúde são para 1,4 bilhão de indivíduos acima dos 60 anos em 2030, com destaque à DP (Janiri *et al.*, 2020; OMS, 2022).

A DP foi descrita por James Parkinson em sua publicação de 1817 e, desde então, houve um grande progresso nas últimas décadas (Simon et al., 2020) na compreensão das teorias causais (neuropatológica, mitocondrial, *dual-hit*, neuroinflamatória e genética) (Burré et al., 2018; Lunati et al., 2018; Vázquez-Vélez; & Zoghbi, 2021; Nuzum *et al.*, 2022), sintomas motores (tremores, rigidez, bradicinesia, instabilidade postural e dificuldade na marcha) (Barbosa e Sallem, 2005; Rodríguez-Violante, 2016; Reichmann, 2017), sintomas não-motores (disfunção autonômica, comprometimento cognitivo, distúrbios neurocomportamentais e alterações do sono) (Beitz, 2014; Sveinbjornsdottir, 2016; McKeith *et al.*, 2020; Aarsland *et al.*, 2021), diagnóstico (clínico, exames de imagem) (Graebner *et al.*, 2017; Rhodes, 2017; Politis et al., 2017; Zhou *et al.*, 2018) e tratamento (Levodopa, estimulação e fisioterapia) (Sharma *et al.*, 2016; Lozano *et al.*, 2018; Lee & Yankee, 2021; Kwok *et al.*, 2022).

No entanto, mesmo após décadas de avanços, ainda buscamos alcançar mais respostas quanto a doença. Desse modo, esta revisão bibliográfica objetivou reunir informações relevantes sobre a DP para direcionar novas abordagens científicas que favorecerão à aplicação clínica, e assim, a qualidade de vida dos pacientes da PD.

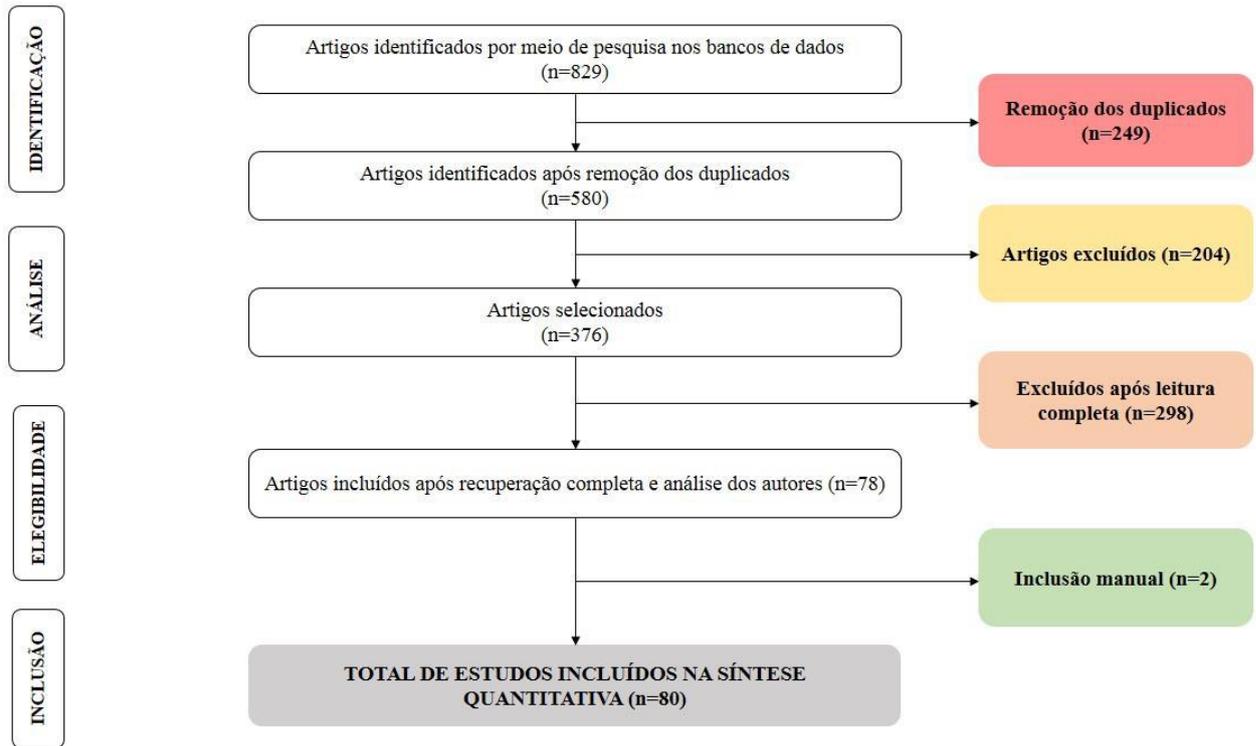
2. Metodologia

O estudo consiste em uma revisão bibliográfica, que se constitui do levantamento de outras revisões e discursões de outros autores acerca da temática abordada (Sousa; Oliveira; Alves, 2021), a partir das pesquisas *online*, na língua inglesa, nas bases de dados Science Direct, Pubmed/Medline e ISI Web of Knowledge (2001 a 2022) e usando descritores relevantes indexados no DeCS e MeSH: [Parkinson's Disease], [mitochondrial dysfunction], [neuropathology] [neuroinflammation], [Parkinson's disease symptoms], [Parkinson's disease diagnosis], [Parkinson's disease treatment], [L-DOPA], [Parkinson's disease therapeutics].

Como critérios preestabelecidos de elegibilidade, foram incluídos em nosso estudo: “revisões, meta-análises, relatos de casos e artigos originais”. E, quanto aos critérios de exclusão, foram: “dissertações, revisões de livros, conferências, trabalhos editoriais e artigos duplicados”.

Através da combinação dos descritores, foram recuperados um total de 829 artigos. Destes, foram removidos 249 artigos duplicados. Foram analisados 580 artigos por meio dos títulos e resumos e selecionados 376 para leitura completa. Nesta etapa, os autores tornaram elegíveis 78 artigos para a revisão bibliográfica e acrescentados mais 2 artigos manualmente. Destarte, o resultado foi a seleção de 80 artigos para desenvolvimento deste estudo de revisão conforme (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma para identificação, análise, elegibilidade e inclusão dos artigos na revisão bibliográfica.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Na análise dos 80 artigos selecionados, foi observado o direcionamento para a compreensão de evidências científicas sobre as teorias causais, os sintomas motores, os sintomas não-motores, o diagnóstico, predominantemente clínico e exames de imagem, e tratamentos da DP, ao longo dos anos, com destaque dos últimos dois anos de acordo com a (Tabela 1).

Tabela 1. Síntese do resultado de artigos selecionados nos últimos dois anos (2020-2022).

AUTOR	TIPO DE ESTUDO	RESULTADO
Janiri <i>et al.</i> , 2020	Estudo transversal e analítico (sociodemográfico e clínico)	Indivíduos com DP e histórico de sintomas psiquiátricos ao longo da vida podem estar expostos a maior vulnerabilidade ao efeito estressante do surto de COVID-19.
Lee; & Yankee, 2020	Revisão Bibliográfica	Discute as possibilidades estabelecidas e novas para o tratamento da DP que podem fornecer cuidados específicos ao paciente e mitigar os efeitos colaterais dos tratamentos comuns.
McKeith <i>et al.</i> , 2020	Revisão Bibliográfica	O diagnóstico de demência com corpos de Lewy depende da identificação de características clínicas centrais, que podem ser leves ou ausentes no estágio prodromático, quando a evidência de biomarcadores também pode ser mais fraca.
Pfeiffer, 2020	Revisão Bibliográfica	A disfunção autonômica pode impactar significativa e negativamente a qualidade de vida de pacientes com DP.
Simon <i>et al.</i> , 2020	Revisão Bibliográfica	A DP é uma doença neurodegenerativa complexa. Muitos fatores ambientais e genéticos influenciam o risco de DP. O tratamento pode se concentrar em terapias direcionadas para subtipos.
Aarsland <i>et al.</i> , 2021	Revisão Bibliográfica	Desafios incluem a identificação de terapias modificadoras da doença, bem como encontrar biomarcadores para melhor prever o declínio cognitivo e identificar pacientes com alto risco de comprometimento cognitivo precoce.
Vázquez-Vélez; & Zoghbi, 2021	Revisão Bibliográfica	A genética da DP solidificou o papel da disfunção mitocondrial na fisiopatologia da DP. E, relata as vias afetadas pela α -sinucleína e como esse conhecimento pode ser aproveitado para o desenvolvimento de terapias.
Kwok <i>et al.</i> , 2022	Meta-análise (comparar a eficácia de diferentes intervenções)	Treinamento de obstáculos, treinamento de marcha em esteira, exercícios gerais, treinamento de observação de ação e fisioterapia convencional demonstraram benefícios imediatos nos sintomas de entre pacientes com DP.
Nuzum <i>et al.</i> , 2022	Revisão Bibliográfica	A maioria das pesquisas indica que aqueles com DP têm um microbioma intestinal alterado.

Fonte: Autores.

3.1 Teorias causais da Doença de Parkinson

3.1.1 Neuropatológica

Na teoria neuropatológica da DP, o acúmulo proteico inadequado é defendida que as mutações do gene *SNCA*, que resultam na superexpressão da proteína alfa-sinucleína, apontada como principal marcador do DP (Burré *et al.*, 2018; Lunati *et al.*, 2018). A alfa-sinucleína é um dos achados mais relevantes em estudos experimentais e clínicos, correlacionado ao quadro neurodegenerativo da DP pelo acúmulo anormal de sinucleína em corpos de Lewy, os quais são neurofilamentos que desempenham um papel essencial no desenvolvimento, sobrevivência e manutenção da função dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo (Yan *et al.*, 2018). Outra relação causal da alfa-sinucleína é a ligação às mitocôndrias e participação do processo de oxidação celular, inibindo assim a neurotransmissão dopaminérgica (Burré *et al.*, 2018).

3.1.2 Mitocondrial

A teoria mitocondrial do envelhecimento, resultante da disfunção dessa subunidade celular, é amplamente considerada como uma das principais contribuintes para os processos relacionados à idade. As mitocôndrias são a principal fonte e alvo de reações que levam ao aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO), mutações do DNA mitocondrial (DNAMt) e oxidação de proteínas mitocondriais, as quais resultam na indução subsequente de eventos apoptóticos, comprometimento da capacidade de fosforilação oxidativa, dinâmica mitocondrial, biogênese e autofagia (Moon & Paek, 2015; Cedikova *et al.*, 2016). As espécies reativas livres por meio das reações de óxido-redução, principalmente a oxidação da dopamina no estriato, gera neurodegeneração a partir de lesões ao longo da vida, e conseqüentemente, possibilita falhas na neurotransmissão dopaminérgica (Bose e Beal, 2016).

3.1.3 Dual-hit

Outra teoria associada as causas da DP é do “*dual-hit*”. Uma das explicações aplicadas a teoria é a comunicação bidirecional do eixo cérebro - intestino que por estreitas relações filogenéticas, entre a microbiota intestinal e os sistemas do corpo humano, resulta em perturbação que podem levar à disfunção do Sistema Nervoso Central (SNC), bem como ao desenvolvimento da DP (Alifirova *et al.*, 2016). A rede neural para o controle das funções gastrintestinais envolve os sistemas nervoso intrínseco e extrínseco de forma organizada e integrada (Mulak & Bonaz, 2015, Yan *et al.*, 2018).

Os sítios iniciais da patogênese são o bulbo olfatório e os plexos entéricos do intestino anterior, possibilitando duas vias: nasal, com progressão anterógrada no lobo temporal; e gástrico, secundário à deglutição de secreções nasais na saliva. Devido à falta de uma barreira hematológica nesses tecidos, um patógeno neurotrópico poderia penetrar no revestimento epitelial, atingir axônios do plexo de Meissner e neurônios motores parassimpáticos pré-ganglionares do nervo vago. Isso permitiria ainda o transporte para a medula e posteriormente para ponte e mesencéfalo até atingir substância nigra e desencadear os aspectos típicos iniciais da DP (Hawkes *et al.*, 2007; Nuzum *et al.*, 2022).

3.1.4 Neuroinflamatória

A teoria causal neuroinflamatória, resultante da senescência imunológica é caracterizada pelo aumento dos níveis sistêmicos de mediadores inflamatórios cerebrais e periféricos. A inflamação crônica gera estresse oxidativo e liberação de citocinas pró-inflamatórias, que podem contribuir para a morte celular neuronal, e assim, a degeneração dos neurônios dopaminérgicos, contribuindo para o aparecimento e progressão de um amplo espectro de doenças neurodegenerativas do envelhecimento, dentre elas a DP (Stojkowska *et al.*, 2015; Jiao *et al.*, 2019).

3.1.5 Genética

Na teoria causal genética, a DP familiar é a responsável por 5-10% dos pacientes, distribuída a partir de achados genéticos, clínicos e neuropatológicos e associadas como autossômica dominante (*LRRK2*, *SNCA*, *VPS35*, *GCH1*, *ATXN2*, *DNAJC13*, *TMEM230*, *GIGYF2*, *HTRA2*, *RIC3*, *EIF4G1*, *UCHL1*, *CHCHD2* e *GBA*), ou herança autossômica recessiva (*PRKN*, *PINK1*, *DJI*, *ATP13A2*, *PLA2G6*, *FBXO7*, *DNAJC6*, *SYNJ1*, *SPG11*, *VPS13C*, *PODXL* e *PTRHD1*), ou por transmissão ligada ao cromossomo X (*RAB39B*) (Lill, 2016; Lunati *et al.*, 2018; Vázquez-Vélez & Zoghbi, 2021). Estudos em série representativa de casos de famílias com DP com carga hereditária, enfatizam a contribuição das mutações *LRRK2*, *G2019S* e *GBA* (L444P e N370S) ao parkinsonismo em famílias brasileiras (Abreu *et al.*, 2016).

A variabilidade clínica e neuropatológica entre os genes é grande, portadores de mutação *LRRK2* apresentam um fenótipo semelhante àqueles com DP idiopática, enquanto, dependendo das mutações no gene *SNCA*, apesar da baixa frequência, o fenótipo varia desde o início típico da DP à demência com corpos de Lewy, incluindo muitas outras formas atípicas. O *GBA* é um dos principais fatores de risco de DP, frequentemente associado à demência (Lunati *et al.*, 2018).

3.2 Sintomas motores

Os sintomas clínicos da DP são geralmente definidos pelos distúrbios motores: tremores, rigidez, bradicinesia, instabilidade postural e dificuldade na marcha. Quando os sintomas da doença se tornam mais pronunciados, o paciente experimenta dificuldades com a função da mão e com a marcha e está propenso a quedas. O comprometimento motor basal e o comprometimento cognitivo são prováveis preditores de declínio e incapacidade motora mais rápidos. Uma dificuldade adicional é a variabilidade dos sintomas causados por efeitos adversos de drogas, especialmente levodopa. Motor Avaliação de Parkinson's Disease pode ser dividido em clinimétrica, avaliação de equilíbrio e postura, braço e mão função, e marcha / caminhada. Estes são muitas escalas clinimétricas utilizados em Parkinson's Disease, sendo as mais populares as etapas Hoehn

e Yahr de progressão da doença e Escala *Unified Parkinson's Disease* de classificação (Barbosa & Sallem, 2005; Rodríguez-Violante, 2016; Opara *et al.*, 2017; Reichmann, 2017).

3.2.1 Tremor

Entre os sintomas clássicos da DP, o tremor é um dos distúrbios de movimento de manifestação inicial mais frequentes da doença. É descrito geralmente como sendo tremor de repouso, porém este se classifica em 3 tipos: tipo I, repouso puro tremor; tipo II, ação mista e tremor de repouso com frequências (subdivididas em reemergentes e contínuas tremores); tipo III, tremor de ação pura; e tipo IV, misto tremor de ação e repouso com diferentes frequências; que se exacerba durante a marcha, no esforço mental e em situações de tensão emocional. Está presente preferencialmente nas extremidades, quase sempre distalmente, e sua frequência varia de 4 a 6 Hz (Gironell *et al.*, 2018).

Esta distonia do movimento, termo usado para nível fenomenológico, sindrômico e etiopatológico, é utilizado para o diagnóstico clínico nos pacientes da DP (Fois *et al.*, 2017). A nova classificação publicada recentemente na *Movement Disorder Society*, separa a descrição clínica das síndromes de tremor. A terminologia usada nesta classificação é precisamente definida e, portanto, é uma linguagem padronizada e necessária, para a comunicação médica. Frequentes síndromes de tremor, como distônica e tremor parkinsoniano, bem como tremores focais específicos de tarefa e posição, são discutidos com relação à fenomenologia e a terapia atual (Gövert *et al.*, 2018).

Além disso, há dois distintos tremores denominados posturais na DP, que têm uma fisiopatologia diferente e requerem tratamento diferente. Estes são classificados em tremor reemergente que é uma continuação do tremor em repouso durante postura estável e possui uma base dopaminérgica. O tremor postural puro que é um tipo menos comum de tremor que é inerente à DP, mas que possui uma base não dopaminérgica (Dirkx *et al.*, 2018).

3.2.2 Rigidez

A rigidez é outra anormalidade psicomotora, que quase sempre está presente na síndrome parkinsoniana. Desse modo, temos a rigidez por hipocinesia e hipertonia plástica (motora), que resulta em redução da mobilidade e alteração na movimentação do membro afetado configurando o fenômeno “roda denteada”, respectivamente; e a rigidez de percepção (não motora), com alterações do cognitivo e da personalidade, podendo ser um precursor da inflexibilidade cognitiva no curso da doença. Os pacientes com DP são incapazes de mudar seus comportamentos motores e não motores para considerar a melhor resposta a eventos ambientais. Este sinal clínico é, também, resultante de depleção e/ou de reduzida captação de dopamina no estriato de pacientes acometidos com DP (Mcnamara, 2011; Díaz-Santos *et al.*, 2015; Pikstra *et al.*, 2016; Lotankar *et al.*, 2017).

3.2.3 Instabilidade postural

A instabilidade postural é decorrente da perda de reflexos de readaptação postural. Esta característica é mais presente em estágios avançados da DP, sendo assim evidente em mudanças bruscas de direção durante a marcha, por alterações do centro de gravidade, ocasionando a redução das respostas para estabilizar o equilíbrio; na excursão das articulações e flexão de quadril, modificando assim a excursão do calcanhar e com uma progressão de calcanhar-dedo, resultando em uma marcha com pé plano; e, posteriormente, agravando-se com quedas frequentes e sequelas, conforme a progressão da doença (Barbosa & Sallem, 2005; Fukunaga *et al.*, 2014).

3.2.4 Deformidade postural

As deformidades posturais características da DP afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes, visto que está relacionado a quedas e progride junto a evolução da doença. Estas alterações na postura podem ser decorrentes de dois componentes: equilíbrio e orientação postural. Ao relacionarmos ao equilíbrio, os parkinsonianos apresentam anormalidades angulares que podem ser explicadas pela compensação corporal para manter a postura equilibrada. Enquanto à componente orientação, a deformidade postural típica do Parkinson é a postura flexora: queda da cabeça, flexão lateral e para frente, com cotovelos, joelhos e tronco flexionados e braços aduzidos (Yoshii *et al.*, 2016; Deitos & Trippo, 2017; Mikami *et al.*, 2017).

3.2.5 Freezing

O termo *freezing*, ou congelamento, conhecido ainda por acinesia súbita, caracteriza-se pela perda abrupta da capacidade de iniciar ou sustentar uma atividade motora específica. Manifesta-se mais frequentemente durante a marcha, e pode, portanto, ocorrer como uma hesitação no seu início ou determinar uma frenagem súbita dos movimentos dos membros inferiores, às vezes levando à queda, já que a inércia tende a manter o corpo em movimento (Barbosa & Sallem, 2005; Heremans *et al.*, 2016).

O congelamento da marcha é imprevisível, pode surgir quando o paciente se depara com um obstáculo real, como uma pequena elevação do solo, ou visual, como uma faixa pintada no solo. Outra possibilidade, em uma situação de tensão emocional ou em estado ansioso e/ou deprimido, que pode desencadear o fenômeno. Esse tipo de quadro motor, e neurocomportamental, é incomum nos primeiros anos de evolução DP, mas tende a surgir com a progressão da mesma, podendo agravar consideravelmente a incapacidade motora (Vercruyse *et al.*, 2014).

3.3 Sintomas não motores

Na DP, pode-se haver distúrbios em várias outras funções do sistema nervoso. Os sintomas são categorizados em não motores, ou seja, disfunção autonômica, comprometimento cognitivo, distúrbios neurocomportamentais e alterações do sono, que afetam um número substancial de pacientes (Högl *et al.*, 2010; Beitz, 2014; Sveinbjornsdottir, 2016; Targa *et al.*, 2016; Albers *et al.*, 2017; Fields, *et al.*, 2017; Jost, 2017; Falup-Pecurariu & Diaconu, 2017; Lopes *et al.*, 2018; Magalhães *et al.*, 2018; Tokushige *et al.*, 2018; McKeith *et al.*, 2020; Pfeiffer, 2020; Aarsland *et al.*, 2021).

3.3.1 Disfunção autonômica

Quanto aos distúrbios autonômicos da DP, os cardiovasculares, os termorregulatórios, os gastrointestinais e os urogenitais são particularmente os mais relevantes. Dentre as alterações cardiovasculares, observa-se uma hipotensão ortostática, muitas vezes assintomática, e o comportamento de não-extrator, resultante da medicação cardiovascular. Na alteração termorreguladora, observa-se ausência de sudorese no tronco e membros, hiper-hidrose compensatória na face e transpiração noturna. Já nas alterações do trato gastrointestinal, sialorréia, disfagia e constipação intestinal são comumente relatadas. E, quanto aos problemas do trato urogenital, noctúria e incontinência são de particular importância, dentre os relatos mais frequentes entre os pacientes. Outros distúrbios autônomos também observados entre os pacientes são: alterações pupilares, como o tempo de contração pupilar prolongado; alterações do apetite e alterações no humor (Pfeiffer, 2020).

Portanto, devem ser realizados anamneses, diagnósticos e terapias apropriados ao quadro clínico, em todas as fases da doença, visando minimizar devido ao impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes com DP (Jost, 2017).

3.3.2 Comprometimento cognitivo e neurocomportamental

De acordo com o modelo de deposição de α -sinucleína, a fisiopatologia e formação de corpos de Lewy começa no sistema nervoso autônomo periférico antes de se estender ao tronco cerebral, ascendendo ao sistema límbico e, finalmente, ao neocórtex (Braak *et al.*, 2003). Assim, nos estágios iniciais, ocorrem distúrbios autonômicos e olfativos, seguidos de distúrbios do sono e motores e, finalmente, distúrbios emocionais e cognitivos (Fields, *et al.*, 2017). McDermott *et al.*, (2018), aplicaram os critérios de classificação do comprometimento cognitivo leve da DP, da *Movement Disorders Society* (MDS), e compararam os diagnósticos, na linha de base e ao longo do tempo, e assim observaram que o comprometimento cognitivo leve é frequente, aumenta o risco de demência da DP e afeta múltiplos domínios cognitivos.

O comprometimento cognitivo caracterizado pela demência tem relação fisiopatológica com a formação de corpos de Lewy na DP, dessa forma, evidências recentes indicam um estado podrômico, uma fase que os corpos de Lewy e os déficits cognitivos estão presentes (Fields, *et al.*, 2017; Aarsland *et al.*, 2021), como comprometimento da atenção, funções executivas, funções visuoespaciais, memória e linguagem amplamente preservada; e neurocomportamental, como apatia, mudança de personalidade ou humor (depressão, ansiedade), alucinações, delírios, pensamentos confusos e sonolência diurna excessiva (McKeith *et al.*, 2020).

3.3.3 Distúrbio do sono

Os distúrbios do sono afetam cerca de 75% dos pacientes que incluem insônia, fragmentação do sono, sonolência diurna, distúrbio de comportamento dos movimentos oculares rápidos, síndromes da apneia do sono, distúrbios neuropsiquiátricos, incapacidades motoras, síndrome das pernas inquietas ou movimentos periódicos dos membros e noctúria (Högl *et al.*, 2010). Os principais mecanismos envolvidos na ocorrência de distúrbios do sono na DP são: degeneração das vias tálamo-corticais e comprometimento dos sistemas de neurotransmissores. Em destaque, o sistema dopaminérgico desempenha um papel importante na regulação do ciclo sono-vigília na DP (Targa *et al.*, 2016; Falup-Pecurariu & Diaconu, 2017).

O sistema dopaminérgico apresenta circuitos que inervam o córtex pré-frontal (CPF) e o núcleo accumbens (NAc), que são referidos como as vias mesocortical e mesolímbico, respectivamente. Estas vias estão relacionadas com o controle da motivação, das emoções e do sistema de recompensa. O fenótipo de DP está associado ao aumento dos níveis de DA no circuito mesolímbico da via dopaminérgica resultante da atividade reduzida da monoamina oxidase (MAOA). A MAOA, que desempenha um papel importante no metabolismo da dopamina no PFC e no NAc, alterando assim a regulação do ciclo circadiano (Chung *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2017). Além disso, na progressão da DP, a fisiopatologia também pode interromper indiretamente o ciclo sono-vigília e assim aumentar a suscetibilidade a desenvolver distúrbios do sono, consequência de alterações respiratórias, movimentos involuntários dos membros e comportamento de desordem do sono REM (Albers *et al.*, 2017).

Para diagnóstico de distúrbio do sono na DP, utiliza-se na clínica Escalas que priorizam aspectos de sonolência diurna e qualidade do sono. Recomenda-se a triagem regular usando escalas validas: o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP) ou a Escala de Sono do Estudo de Resultados Médicos (ERM); e para avaliar a sonolência diurna, sugere-se utilizar a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), o Escore Composto Inadequado do Sono (ECIS) ou a Escala de Sonolência de Stanford (ESS). Uma avaliação adicional pode ser feita usando técnicas de gravação do sono, como actigrafia ou polissonografia (Falup-Pecurariu & Diaconu, 2017).

3.3.4 Comprometimentos sensitivos

Outras manifestações relacionadas a DP são caracterizados por alterações sensitivas, em que o comprometimento neurobiológico dos pacientes é consequência de processos comuns ao envelhecimento e ao processo neurodegenerativo

progressivo de doenças associadas a idade. Dentre os comprometimentos sensitivos, alterações visuais (Ridder *et al.*, 2017), auditivas (Lopes *et al.*, 2018), olfativas (Reichmann, 2017) e hipersensibilidade a dor (Sung *et al.*, 2018), são características relatadas e, sendo assim, essas alterações sensoriais devem ser listadas a fases clínicas de paciente com DP, já que são decorrentes de danos neuronais em regiões que extrapolam as vias nigroestriatais (Lopes *et al.*, 2018).

Dentre as evidências relacionadas as alterações sensitivas, a degeneração de neurônios dopaminérgicos e depleção de dopamina também podem afetar as células de extensão nigrostriatal, e entre estas, estudos relatam as células amácrinas dopaminérgicas da retina, acarretando assim a retinopatia parkinsoniana. Dentre as alterações visuais resultantes, observa-se prejuízos na sensibilidade ao contraste e discriminação de cores, e alterações nas propriedades eletrofisiológicas da retina, devido à insuficiência do sistema dopaminérgico da retina. Além disso, alterações da função visual estão associadas a comprometimentos cognitivos, afetando ainda funções executivas, por alterações visuoespaciais e visuoperceptivas; além de alterações de movimento ocular e ciclo circadiano (Ming *et al.*, 2016; Ridder *et al.*, 2017).

Já para alterações de acuidade auditiva na DP, o declínio da sensibilidade é observado para tons puros e consequentemente está relacionado à diminuição da capacidade de entender a fala. Estudos mais recentes descreveram pior sensibilidade aos tons puros e de alta frequência, sendo comum a perda auditiva em pacientes com DP. Além disso, as habilidades de processamento temporal dos sons da fala são prejudicadas, reforçando a ideia de que alterações no relógio interno (Magalhães *et al.*, 2018; Tokushige *et al.*, 2018), pois a fisiopatologia da DP comprometeria toda a engrenagem envolvida na percepção do tempo, resultando assim na degradação de aspectos temporais gerando impacto significativo na inteligibilidade da fala dos pacientes (Lopes *et al.*, 2018).

Alterações na percepção olfatória também é uma alteração relevante, já que é observada em mais de 90% dos pacientes com DP (Haehner *et al.*, 2014). Sendo assim, esta característica sensitiva e pré-motora, definida por hiposmia, foi recentemente incluída pela *Movement Disorder Society* (MDS) como um sintoma clínico primário (Berg *et al.*, 2014). Dentre as hipóteses relacionadas a essa dessensibilização olfatória, relata-se que existe correlação entre a patogênese da α -sinucleína e formação de corpos de Lewy que se acumulam em neurônios do bulbo olfatório, e o sintoma clínico da hiposmia. Além disso, o aumento da dopamina pode bloquear a transdução de sinal e assim prejudicar a percepção do odor, principalmente, após a introdução medicamentosa (Reichmann, 2017).

3.4 Diagnóstico

O diagnóstico clínico é o padrão ouro da DP e é baseado principalmente em características motoras, como um tremor de repouso assimétrico lentamente progressivo, rigidez de roda dentada e bradicinesia, embora características não motoras, que incluem anosmia, constipação, depressão e distúrbio comportamental do sono REM, possam se desenvolver anos antes déficits cognitivos da DP. Durante os estágios mais avançados da doença, características não motoras adicionais, como disfunção autonômica, dor e declínio cognitivo, podem aparecer. Quanto ao diagnóstico por exames de imagem para a confirmação do clínico, destaca-se para DP a ressonância magnética, ressonância magnética funcional, tomografia computadorizada, tomografia por emissão de prótons e DaTscan (Glover, 2012; Seifert & Wiener, 2013; Lima *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2015; Graebner *et al.*, 2017; Heim *et al.*, 2017; Rhodes, 2017; Politis *et al.*, 2017; Zhou *et al.*, 2018; Noyce *et al.*, 2018).

3.4.1 Ressonância Magnética

A imagem por Ressonância Magnética (RM), é o resultado de um campo magnético produzido pelo equipamento, por meio de pôr um ímã, com os prótons de hidrogênio, da água presente nos tecidos do corpo humano. Criando, assim, uma condição para enviar um pulso de radiofrequência, que será coletado, modificado e processado. Esse sinal é convertido em imagem. Os núcleos de hidrogênio são o melhor alvo para ressonância magnética *in vivo* porque, entre todos os tipos de

núcleos nos tecidos, estes fornecem o maior sinal de ressonância magnética e alcançam um bom contraste entre diferentes tecidos *in vivo* (Berger, 2002; Heim *et al.*, 2017).

Desse modo, a RM é uma ferramenta de auxílio diagnóstico por imagem aplicado na prática clínica e na pesquisa, que está em crescente desenvolvimento. É um método que fornece imagens em contraste com qualidade e tem sido utilizada em uma variedade de domínios, como para anatomia, fisiologia, patologia e farmacologia, realizando assim ensaios que simulam condições clínicas, em experimentos com animais. Devido à alta capacidade de diferenciar tecidos, o espectro de aplicações se estende a todas as partes do corpo humano, explorando aspectos anatômicos e funcionais (Wang *et al.*, 2015). Portanto, a RM sem dúvida aumentou a acurácia diagnóstica no diagnóstico diferencial da DP ao longo do tempo (Heim *et al.*, 2017).

3.4.2 Ressonância Magnética Funcional

A ressonância magnética funcional (RMf) se destaca como uma das técnicas de imagem permite explorar funções cerebrais como a memória, linguagem e motricidade. Portanto, a RMf é um método bem estabelecido e amplamente utilizado para o mapeamento da função cerebral, sem o uso de radiação ionizante. A obtenção de imagens do tecido cerebral que possibilitam localizar regiões que estão envolvidas com a realização de determinadas tarefas. Uma aplicação clínica da RMf é de auxiliar no planejamento neurocirúrgico ou radioterápico de tumores cerebrais (Lima *et al.*, 2015; Rhodes, 2017).

As informações geradas podem ser sobrepostas nas imagens anatômicas e correlacionadas com a provável abordagem cirúrgica ou terapêutica a ser adotada, visando evitar ou reduzir possíveis complicações decorrentes da mesma. A capacidade de monitorar *in vivo* a distribuição fisiológica e a dinâmica do oxigênio dos níveis subcelular a macroscópico (efeito *blod*) é um pré-requisito para entender melhor os mecanismos associados aos estados normais e da DP (Glover, 2012; Zhou *et al.*, 2018).

3.4.3 Tomografia Computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) é uma técnica está baseada em raio-x, com isso, torna possível examinar o encéfalo de forma mais clara, demonstrando os limites do sistema ventricular e as partes ósseas do crânio. Entretanto, apesar dos avanços tecnológicos, ainda é limitada a capacidade de diferenciar entre substância branca e cinzenta, principalmente em regiões do cerebelo e núcleos da base (Amaro e Yamashita, 2001). Visando superar essas limitações e direcionar a aplicação a doenças neurodegenerativas, outra possibilidade é a tomografia computadorizada de emissão de fóton único (TCEFU), que é uma das técnicas de imagem *in vivo* que permite o rastreamento não invasivo dos processos fisiopatológicos do cérebro subjacentes a vários distúrbios neurológicos, como a DP (Politis *et al.*, 2017; Noyce *et al.*, 2018).

3.4.4 Tomografia por emissão de prótons

A tomografia por emissão de prótons (TEP) é uma técnica de imagem por radioligantes marcados por sondas, que podem ser marcadas com um isótopo emissor de pósitron, para avaliar a integridade da DA (STARK e CLAASSEN, 2017). Por definição, o potencial de ligação é uma medida fundamental no uso da TEP para mensurar a densidade dos receptores disponíveis de D3/4. Os dados coletados pelos detectores são transformados para gerar mapas tomográficos tridimensionais que mostram a distribuição regional da radioatividade emitida pelo cérebro. A TEP é útil para o auxílio diagnóstico, a avaliação da terapia e o grau da progressão patológica de transtornos associados à α -sinucleína, o constituinte principal dos corpos de Lewy, e sabe-se que estes interagem com várias proteínas envolvidas na neurodegeneração da DP (Benadiba *et al.*, 2012; Politis *et al.*, 2017).

3.4.5 DaTscan

Visando o diagnóstico diferencial para DP para auxílio da análise dos aspectos clínico, já que se trata de uma doença heterogênea e de comprometimento sistêmico, utiliza-se o DaTscan, uma técnica de imagem de transportador de DA (TDA) para medir diretamente a degeneração do terminal pré-sináptico da DA nigroestriatal. Esse tipo de imagem usa ¹²³I-Ioflupane para se ligar ao TDA no estriado. O TDA desempenha um papel crucial na manutenção do neurônio pré-sináptico e é reduzido em 50-70% em pacientes com Parkinson. As imagens do DaTscan podem ter múltiplas aplicações clínicas: diagnosticar estágios iniciais, caracterizar a gravidade e progressão da doença, prever a bilateralização da DP em pacientes em um estágio muito inicial, avaliar a eficácia dos agentes que retardam o curso da doença e diferenciar um distúrbio idiopático de outras formas de síndromes parkinsonianas (Seifert & Wiener, 2013; Graebner *et al.*, 2017).

3.5 Tratamento

O tratamento crônico ainda hoje é considerado padrão ouro para DP é a farmacoterapia a partir do precursor de dopamina, Levodopa (L-DOPA), pois continua a ser o mais eficaz da lentidão dos movimentos, aumento do tônus muscular e tremor que são típicos da DP (Mercuri & Bernardi, 2005; Lee & Yankee, 2021), este ainda associa-se a outras terapias estimulatórias, como a Estimulação Cerebral Profunda, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (Frenkel-Toledo *et al.*, 2005; Sharma *et al.*, 2016; Lozano *et al.*, 2018; Kwok *et al.*, 2022).

3.5.1 Precursor da dopamina: L-DOPA

A L-DOPA continua sendo o medicamento de principal escolha para a DP. Porém, vale ressaltar que todos os benefícios clínicos do tratamento são a longo prazo minimizados com a continuação da morte neuronal dopaminérgica, pois a administração de levodopa não interrompe a progressão da doença, frequentemente associado a flutuações da resposta motora e discinesias. No entanto, apesar dessas limitações, a melhora motora e cognitiva observada em pacientes é tão pronunciada que essas desvantagens não impedem seu uso (Mercuri & Bernardi, 2005; Lee & Yankee, 2021).

3.5.2 Estimulação cerebral profunda

O tratamento cirúrgico para reduzir os sintomas da DP chamado estimulação cerebral profunda (DBS) foi estabelecido. Apesar de sua natureza altamente invasiva, a DBS levou a melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes com DP avançada e consiste na eletroestimulação direta do núcleo subtalâmico (STN) que são hiperativados devido à diminuição dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo. Em geral, A resposta à DBS é igual às melhores respostas da L-DOPA, melhorando os sintomas responsivos à levodopa de tremor, bradicinesia e rigidez (Lee e Yankee, 2021). Embora seja eficaz no alívio dos sintomas motores, a DBS também pode induzir efeitos colaterais adversos, como a piora da fluência verbal (Foley *et al.*, 2017).

Os tratamentos com L-DOPA e DBS são frequentemente aplicados em conjunto para potencializar seus efeitos benéficos (Sharma *et al.*, 2016; Lozano *et al.*, 2018). Dito isto, embora esses tratamentos possam reduzir eficazmente a sintomatologia da DP, eles são ineficazes para interromper a progressão da DP. Ainda assim, L-DOPA e DBS têm sido amplamente utilizados há algumas décadas, melhorando assim a vida de pacientes com DP onde poucas outras opções estão disponíveis (Timpka *et al.*, 2016).

3.5.3 Fisioterapia

Mesmo com tratamento clínico medicamentoso e/ou cirúrgico, os sintomas motores podem não ser controlados ao logo da progressão da DP. Portanto, diferentes terapias estão podem auxiliar pacientes no controle dos sintomas. A fisioterapia

dar suporte na mobilidade e dos sintomas motores, sendo um necessário no tratamento e manutenção da saúde dos pacientes de DP. Os movimentos rítmicos realizados ao tratamento fisioterapêutico podem auxiliar na regularização da marcha, melhorando a variabilidade da passada e o equilíbrio, sendo um dos principais indicadores de risco de quedas em idosos com DP (Frenkel-Toledo *et al.*, 2005; Kwok *et al.*, 2022).

4. Considerações Finais

As teorias causais apontam a necessidade de estudos que direcionem a compreensão ainda limitada quanto a heterogeneidade da patogenia, dos mecanismos de neurodegeneração na DP e variações polimórficas associadas. Quanto aos sintomas motores e não-motores, diagnóstico e tratamento, apesar dos avanços, o padrão-ouro é o diagnóstico clínico associado a técnicas de exame de imagem e farmacoterapia com L-DOPA, e tratamentos associados (DBS, fisioterapia e terapia ocupacional). Além disso, observa-se que a DP é desafiadora quanto ao direcionamento de novos ensaios experimentais devido à complexidade de estudos multidisciplinares para desenvolver metodologias assertivas para biomarcadores para auxílio diagnóstico precoce, visando assim evitar danos neuronais irreversíveis e qualidade de vida para os pacientes.

Desse modo, esta revisão traz o levantamento de informações que direcionam novas perspectivas para o desenvolvimento de estudos futuros experimentais, em modelo animal e/ou clínico, e de revisões de metanálise, abordando estatisticamente resultados de estudos clínicos relevantes, que visam melhora da qualidade de vida dos pacientes, visto que a DP é uma doença crônica e neurodegenerativa, ou seja, debilitante e que pode levar a demência.

Referências

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Chaudhuri, K. R. & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>.
- Abreu, G. M., Valença, D. C., Campos, M. Júnior, da Silva, C. P., Pereira, J. S., Araujo, Leite M. A., Rosso, A. L., Nicaretta, D. H., Vasconcellos, L.F., da Silva, D. J., Della Coletta, M. V., Dos Santos, J. M., Gonçalves, A. P., Santos-Rebouças, C. B. & Pimentel, M. M. (2016). Autosomal dominant Parkinson's disease: Incidence of mutations in LRRK2, SNCA, VPS35 and GBA genes in Brazil. *Neurosci Lett*. 635, 67-70. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.040>.
- Albers, J. A., Chand, P. & Anch, A. M. (2017). Multifactorial sleep disturbance in Parkinson's disease. *Sleep medicine*. 35(41), 48. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.026>.
- Alifirova, V. M., Zhukova, N. G., Zhukova, I. A., Latypova, A. V., Titova, M. A., Mironova, Y. S., Izhboldina, O. P., Nikitina, M. A. & Petrov, V. A. (2016). A role of the gastrointestinal tract microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 116(11),174-179. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611174-179>.
- Amaro, E. JR. & Yamashita, H. (2001). Aspectos básicos de tomografia Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância computadorizada e ressonância, magnética. *Rev Bras Psiquiatr*. 23(1), 2-3. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462001000500002>.
- Barbosa, E. R. & Sallem, F. A. S. (2005). Parkinson's Disease – Diagnosis. *Rev Neurociencias*, 13(3), 158-165. <https://doi.org/10.34024/rnc.2005.v13.8827>.
- Beitz, J. M. (2014). Parkinson's disease: a review. *Frontiers in bioscience*. 6(1), 65-74. <https://doi.org/10.2741/s415>.
- Benadiba, M., Luurtsema, G., Wichert-Ana, L., Buchpigel, C. A. & Filho, G. B. (2012). New molecular targets for PET and SPECT imaging in neurodegenerative diseases. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 34(2), s125-s148. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.08.002>.
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G. M., Hardy, J., Lang, A. E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M. & Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 29(4), 454-62. <https://doi.org/10.1002/mds.25844>.
- Berger, A. (2002). Magnetic resonance imaging. *BMJ (Clinical research ed.)*, 324(7328), 35. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7328.35>.
- Bose, A. & Beal, M. F. (2016). Mitochondria and Parkinson's disease. *J.Neurochem*. 139 Suppl. 1, 216–231. <https://doi.org/10.1111/jnc.13731>.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., De Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 24(2), 197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9).
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H. & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 318(1), 121-34. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>.
- Burré, J., Sharma, M., & Südhof, T. C. (2018). Cell Biology and Pathophysiology of α -Synuclein. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(3), a024091. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024091>.

- Cedikova, M., Pitule, P., Kripnerova, M., Markova, M. & Kuncova, J. (2016). Multiple roles of mitochondria in aging processes. *Physiological research*. 65(Suppl 5), S519-S531. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933538>.
- Chung, S., Lee, E. J., Yun, S., Choe, H. K., Park, S. B., Son, H. J., Kim, K. S., Dluzen, D. E., Lee, I., Hwang, O., Son, G. H. & Kim, K. (2014). Impact of circadian nuclear receptor REV-ERB α on midbrain dopamine production and mood regulation. *Cell*. 157(4), 858-68. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.039>.
- Deitos, M. V. & Trippo, K. V. (2017). Evaluation of posture image in Parkinson's disease: A developmental study. *Revista Pesquisa Em Fisioterapia*, 7(4), 462-469. <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v7i4.1569>.
- Díaz-Santos, M., Cao B., Yazdanbakhsh, A., Norton, D. J., Nearing, S. & Cronin-Golomb, A. (2015). Perceptual, cognitive, and personality rigidity in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 69, 183-93. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.044>.
- Dirkx, M. F., Zach H., Bloem, B. R., Hallett, M. & Helmich, R. C. (2018). The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology*. 90(13), e1095-e1103. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005215>.
- Falup-Pecurariu & Diaconu, Ș. (2017). Sleep Dysfunction in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 133, 719-742. <https://doi.org/10.1016/bs.im.2017.05.033>.
- Fields, J. A. (2017). Cognitive and Neuropsychiatric Features in Parkinson's and Lewy Body Dementias. *Arch Clin Neuropsychol*. 32(7), 786-801. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx085>.
- Fois, A. F., Briceño, H. M., Fung, V. S. C. (2017). Nonmotor Symptoms in Essential Tremor and Other Tremor Disorders. *Int Rev Neurobiol*. 134, 1373-1396. <https://doi.org/10.1016/bs.im.2017.05.010>.
- Foley, J. A., Foltynie, T., Zrinzo, L., Hyam, J. A., Limousin, P., & Cipolotti, L. (2017). Apathy and reduced speed of processing underlie decline in verbal fluency following DBS. *Behav. Neurol*. 2017, 7348101. <https://doi.org/10.1155/2017/7348101>.
- Frenkel-Toledo, S., Giladi, N., Peretz, C., Herman, T., Gruendlinger, L. & Hausdorff, J. M. (2005). Treadmill walking as an external pacemaker to improve gait rhythm and stability in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 20(9), 1109-1114. <https://doi.org/10.1002/mds.20507>.
- Fukunaga, J. Y., Quitschal, R. M., Doná, F., Ferraz, H. B., Ganança, M. M. & Caovilla, H. H. (2014). Postural control in Parkinson's disease. *Braz J Otorhinolaryngol*. 80(6), 508-14. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.032>.
- Gironell, A., Pascual-Sedano, B., Aracil, I., Marín-Lahoz, J., Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2018). Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification. *Parkinson's disease*. 2018, 4327597. <https://doi.org/10.1155/2018/4327597>.
- Glover, G. H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery clinics of North America*, 22(2), 133-vii. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>.
- Gövert F., Becktepe J. & Deuschl G. (2018). The new tremor classification of the International Parkinson and Movement Disorder Society: Update on frequent tremors. *Nervenarzt*. 89(4), 376-385. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0489-1>.
- Graebner, A. K., Tarsy, D., Shih, L. C., Vanderhorst, V., Kulkarni, O., Kaplan, S. & Simon, D. K. (2017). Clinical Impact of 123I-Ioflupane SPECT (DaTscan) in a Movement Disorder Center. *Neurodegenerative diseases*. 17(1), 38-43. <https://doi.org/10.1159/000447561>.
- Haehner, A., Hummel, T. & Reichmann, H. (2014). A clinical approach towards smell loss in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*. 4(2), 189-95. <https://doi.org/10.3233/JPD-130278>.
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K. & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and applied neurobiology*. 33(6), 599-614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>.
- Heim, B., Krismer, F., De Marzi, R. & Seppi, K. (2017). Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 124(8), 915-964. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1717-8>.
- Heremans, E., Nackaerts, E., Vervoort, G., Broeder, S., Swinnen, S. P., & Nieuwboer, A. (2016). Impaired Retention of Motor Learning of Writing Skills in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait. *PloS one*, 11(2), e0148933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148933>.
- Högl, B., Arnulf, I., Comella, C., Ferreira, J., Iranzo, A., Tilley, B., Trenkwalder, C., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Schrag, A. & Goetz, C. G. (2010). Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 25(16), 2704-16. <https://doi.org/10.1002/mds.23190>.
- Janiri, D., Petracca, M., Moccia, L., Tricoli, L., Piano, C., Bove, F., Imbimbo, I., Simonetti, A., Di Nicola, M., Sani, G., Calabresi, P. & Bentivoglio, A. R. (2020). COVID-19 Pandemic and Psychiatric Symptoms: The Impact on Parkinson's Disease in the Elderly. *Frontiers in psychiatry*, 11, 581144. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.581144>.
- Jiao, Z., Zhang, W., Chen, C., Zhu, X., Chen, X., Zhou, M., Peng, G., Liu, H., Qiu, J., Lin, Y., Huang, S., Mo, M., Yang, X., Qu, S. & Xu, P. (2019). Gene Dysfunction Mediates Immune Response to Dopaminergic Degeneration in Parkinson's Disease. *ACS Chem Neurosci*. 10(2), 803-811. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00373>.
- Jost, W. H. (2017). Autonomic Dysfunction in Parkinson's disease: Cardiovascular Symptoms, Thermoregulation, and Urogenital Symptoms. *Int Rev Neurobiol*. 134, 771-785. <https://doi.org/10.1016/bs.im.2017.04.003>.
- Kim, J., Jang, S., Choe, H. K., Chung, S., Son, G. H. & Kim, K. (2017). Implications of Circadian Rhythm in Dopamine and Mood Regulation. *Molecules and cells*. 40(7), 450-456. <https://doi.org/10.14348/molcells.2017.0065>.

- Kwok, J. Y. Y., Smith, R., Chan, L. M. L., Lam, L. C. C., Fong, D. Y. T., Choi, E. P. H., Lok, K. Y. W., Lee, J. J., Auyeung, M. & Bloem, B. R. (2022). Managing freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*, 10.1007/s00415-022-11031-z. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11031-z>.
- Lee, T. K. & Yankee, E. L. (2021). A review on Parkinson's disease treatment. *Neuroimmunol Neuroinflammation*, 8, 222. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2020.58>
- Lill, C. M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Molecular and cellular probes*, 30(6), 386–396. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.11.001>.
- Lima, M. S., Mangilli, L. D., Sassi, F. C. & Andrade, C. R. F. (2015). Functional magnetic resonance and swallowing: critical literature review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 81(6), 671-680. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.006>.
- Lopes, M. S., Melo, A. S., Corona, A. P. & Nóbrega, A. C. (2018). Is there auditory impairment in parkinson's disease? *REV. CEFAC*. 20(5), 573-582. <https://doi.org/10.1590/1982-021620182052418>.
- Lotankar, S., Prabhavalkar, K. S. & Bhatt, L. K. (2017). Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neuroscience bulletin*. 33(5), 585-597. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0183-5>.
- Lozano, C. S., Tam, J., & Lozano, A. M. (2018). The changing landscape of surgery for Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 33(1), 36–47. <https://doi.org/10.1002/mds.27228>.
- Lunati, A., Lesage, S. & Brice, A. (2018). The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 174(9), 628-643. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.08.004>.
- Magalhães, F., Rocha, K., Marinho, V., Ribeiro, J., Oliveira, T., Ayres, C., Bento, T., Leite, F., Gupta, D., Bastos, V. H., Velasques, B., Ribeiro, P., Orsini, M. & Teixeira, S. (2018). Neurochemical changes in basal ganglia affect time perception in parkinsonians. *Journal of biomedical science*. 25(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0428-2>.
- McDermott, K. L., Fisher, N., Bradford, S. & Camicioli, R. (2017). Parkinson's disease mild cognitive impairment classifications and neurobehavioral symptoms. *Int Psychogeriatr*. 30(2), 253-260. <https://doi.org/10.1017/S1041610217002265>.
- McKeith, I. G., Ferman, T. J., Thomas, A. J., Blanc, F., Boeve, B. F., Fujishiro, H., Kantarci, K., Muscio, C., O'Brien, J. T., Postuma, R. B., Aarsland, D., Ballard, C., Bonanni, L., Donaghy, P., Emre, M., Galvin, J. E., Galasko, D., Goldman, J. G., Gomperts, S. N., Honig, L. S., Ikeda, M., Leverenz, J. B., Lewis, S. J. G., Marder, K. S., Masellis, M., Salmon, D. P., Taylor, J. P., Tsuang, D. W., Walker, Z. & Tiraboschi, P. (2020). Diagnostic Study Group. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 94(17), 743-755. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009323>.
- Mcnamara, P. (2011). The Cognitive Neuropsychiatry of Parkinson's Disease. *The Massachusetts Institute of Technology Press*, 87–109.
- Mercuri, N. B. & Bernardi, G. (2005). The 'magic' of L-dopa: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy? *Trends Pharmacol Sci*. 26(7), 341-344. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.05.002>.
- Mikami, K., Shiraishi, M., Kawasaki, T. & Kamo, T. (2017). Forward flexion of trunk in Parkinson's disease patients is affected by subjective vertical position. *Plos One*. 12(7), e0181210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181210>.
- Ming, W., Palidis, D. J., Spering, M. & Mckeown, M. J. (2016). Visual contrast sensitivity in early-stage Parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 57, 5696–5704. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20025>.
- Moon, H. E. & Paek, S. H. (2015). Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol*. 24(2), 103-116. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.2.103>.
- Mulak, A. & Bonaz, B. (2015). Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World journal of gastroenterology*. 21(37), 10609–10620. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10609>.
- Noyce, A. J., Dickson, J., Rees, R. N., Bestwick, J. P., Isaacs, I. U., Politis, M., Giovannoni, G., Warner, T. T., Lees, A. J. & Schrag, A. (2018). Dopamine reuptake transporter-single-photon emission computed tomography and transcranial sonography as imaging markers of prediagnostic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(3), 478-482. <https://doi.org/10.1002/mds.27282>.
- Nuzum, N. D., Loughman, A., Szymlek-Gay, E. A., Teo, W. P., Hendy, A. M. & Macpherson, H. (2022). To the Gut Microbiome and Beyond: The Brain-First or Body-First Hypothesis in Parkinson's Disease. *Front Microbiol*. 13, 791213. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.791213>.
- Pfeiffer, R. F. (2020). Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*. 17(4), 1464-1479. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00897-4>.
- Pikstra, A. R. A., Van Der Hoorn, A., Leenders, K. L. & De Jong, B. M. (2016). Relation of 18-F-Dopa PET with hypokinesia-rigidity, tremor and freezing in Parkinson's disease. *NeuroImage Clinical*. 11, 68-72. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.010>.
- Politis, M., Pagano, G. & Niccolini, F. (2017). Imaging in Parkinson's Disease. *International review of neurobiology*. 132, 233-274. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.02.015>.
- Reichmann, H. (2017). Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neuroscience bulletin*. 33(5), 526-534. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0159-5>.
- Rhodes, C. J. (2017). Magnetic resonance spectroscopy. *Science Progress*. 241-292. <https://doi.org/10.3184/003685017X14993478654307>.
- Ridder, A., Müller, M. L., Kotagal, V., Frey, K. A., Albin, R. L. & Bohnen, N. I. (2017). Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism & Related disorders*. 34, 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.10.006>.
- Rodríguez-Violante, M., Zerón-Martínez, R., Cervantes-Arriaga, A. & Corona, T. (2017). Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-motor Symptoms. *Arch Med Res*. 48(3), 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.08.005>.

- Seifert, K. D. & Wiener, J. I. (2013). The impact of DaTscan on the diagnosis and management of movement disorders: A retrospective study. *American journal of neurodegenerative disease*. 2(1), 29–34.
- Sharma, M., Naik, V. & Deogaonkar, M. (2016). Emerging applications of deep brain stimulation. *J. Neurosurg. Sci.* 60(2), 242–255.
- Simon, D. K., Tanner, C. M. & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 36(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>.
- Sousa, A. S., Oliveira, S. O., Alves, L. H. (2021). A Pesquisa Bibliográfica: Princípios e Fundamentos. *Cadernos da Fucamp*, 20(43), 64-83.
- Stojkowska, I., Wagner, B. M., & Morrison, B. E. (2015). Parkinson's disease and enhanced inflammatory response. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 240(11), 1387–1395. <https://doi.org/10.1177/1535370215576313>.
- Sung, S., Vijiaratnam, N., Chan, D. W. C., Farrell, M. & Evans, A. H. (2018). Parkinson disease: A systemic review of pain sensitivities and its association with clinical pain and response to dopaminergic stimulation. *Journal of the neurological sciences*. 395, 172-206. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.10.013>.
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 139 Suppl 1, 318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>.
- Targa, A. D., Rodrigues, L. S., Nosedá, A. C., Aurich, M. F., Andersen, M. L., Tufik, S., da Cunha, C. & Lima, M. M. (2016). Unraveling a new circuitry for sleep regulation in Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 108, 161-71. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.04.018>.
- Timpka, J., Fox, T., Fox, K., Honig, H., Odin, P. & Martinez-Martin, P. (2016). Improvement of dyskinesias with L-dopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 133, 451–458. <https://doi.org/10.1111/ane.12483>.
- Tokushige, S. I., Terao, Y., Matsuda, S., Furubayashi, T., Sasaki, T., Inomata-Terada S., Yugeta A., Hamada, M., Tsuji, S. & Ugawa, Y. (2018). Does the Clock Tick Slower or Faster in Parkinson's Disease? Insights Gained from the Synchronized Tapping Task. *Frontiers in psychology*. 11(9), 1178. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01178>.
- Vázquez-Vélez, G. E., & Zoghbi, H. Y. (2021). Parkinson's Disease Genetics and Pathophysiology. *Annual review of neuroscience*, 44, 87–108. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-100720-034518>
- Vercruyse, S., Gilat, M., Shine, J. M., Heremans, E., Lewis, S. & Nieuwboer, A. (2014). Freezing beyond gait in Parkinson's disease: a review of current neurobehavioral evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* 43, 213-27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.04.010>.
- Wang, G., Xie, H., Hou, S., Chen, W., Zhao, Q. & Li, S. (2015). Development of the 1.2 T~1.5 T Permanent Magnetic Resonance Imaging Device and Its Application for Mouse Imaging. *BioMed research international*. 2015, 858694. <https://doi.org/10.1155/2015/858694>.
- World Health Organization (WHO) (2022). *Mental health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact*. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1
- Yan, F., Chen, Y., Li, M., Wang, Y., Zhang, W., Chen, X. & Ye, Q. (2018). Gastrointestinal nervous system α -synuclein as a potential biomarker of Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 97(28), e11337. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011337>.
- Yoshii, F., Moriya, Y., Ohnuki, T., Ryo, M. & Takahashi, W. (2016). Postural deformities in Parkinson's disease - Mutual relationships among neck flexion, fore-bent, knee-bent and lateral-bent angles and correlations with clinical predictors. *J Clin Mov Disord.* 3, 1. <https://doi.org/10.1186/s40734-016-0029-8>.
- Zhou, H., Arias-Ramos, N., López-Larrubia, P., Mason, R. P., Cerdán, S. & Pacheco-Torres, J. (2018). Oxygenation Imaging by Nuclear Magnetic Resonance Methods. *Methods in molecular biology*. 1718, 297-313. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7531-0_18.