

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

GERAMILTON MARTINS DA SILVA  
SUANY MILLENA BARRETO DA SILVA

**DIFICULDADES DO DIAGNÓSTICO E POSSÍVEIS  
BIOMARCADORES DA DOENÇA DE PARKINSON**

RECIFE

2023

**GERAMILTON MARTINS DA SILVA**  
**SUANY MILLENA BARRETO DA SILVA**

# **DIFICULDADES DO DIAGNÓSTICO E POSSÍVEIS BIOMARCADORES DA DOENÇA DE PARKINSON**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em  
Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro -  
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão  
do curso.

Orientador: Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

RECIFE

2023

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S586d Silva, Geramilton Martins da.  
Dificuldades do diagnóstico e possíveis biomarcadores da doença de Parkinson/ Geramilton Martins da Silva; Suany Millena Barreto da Silva. - Recife: O Autor, 2023.  
2 p.  
  
Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.  
  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2023.  
  
Inclui Referências.  
  
1. Doença de Parkinson. 2. Diagnóstico. 3. Biomarcador. 4. Doença neurodegenerativa. I. Silva, Suany Millena Barreto da. II. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. III. Título.

CDU: 616-071

## **AGRADECIMENTOS**

Ao nosso orientador, Dr. Andriu dos Santos Catena, por toda a disponibilidade, paciência e dedicação com o nosso projeto.

Aos nossos colegas de curso que nos auxiliaram direta ou indiretamente a vencer todos os obstáculos.

A Deus, por ter sido nossa base em todos os momentos de dificuldade e nos ter concedido força e discernimento para estar concluindo este curso.

Às nossas famílias, por todo apoio durante esses quatro anos de curso.

*“Todas as vitórias ocultam uma  
abdicação”.*

*(Simone de Beauvoir)*

## RESUMO

A Doença de Parkinson é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns, que acomete a região conhecida como substância negra. A degeneração dos neurônios dopaminérgicos resulta principalmente em alterações de movimento. A Doença de Parkinson é diagnosticada prioritariamente pela análise clínica do paciente e na descrição dos sintomas. Entretanto, apenas o exame clínico não é suficiente para finalizar o diagnóstico sendo ainda pouco específico. Diante da dificuldade do diagnóstico laboratorial e da complexidade do diagnóstico clínico, os exames de imagem e a utilização de novos biomarcadores servem como ferramenta significativa para o diagnóstico precoce e mais específico da Doença de Parkinson. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos relevantes ao tema, com o objetivo de informar o atual conhecimento sobre a Doença de Parkinson, desde como ocorre a patologia aos métodos possíveis para seu diagnóstico preciso, destacando o uso de possíveis biomarcadores úteis ao diagnóstico. Tendo como base artigos científicos disponíveis em sites e revistas como Scielo e Pubmed, utilizando critérios de exclusão como ano de publicação, duplicados e que não estão consoantes com o tema. Com o avanço do conhecimento da Doença de Parkinson e biomarcadores, o diagnóstico será não apenas clínico, mas também apoiado e confirmado por seus biomarcadores, tendo um resultado diagnóstico mais preciso e fidedigno. Podem ser destacados biomarcadores como o ATP13A2 e  $\alpha$ -sinucleína para uso diagnóstico, o 8-OHdG pode ser útil para avaliar progressão da DP, e métodos da ressonância magnética podem ser usados no diagnóstico de DP, diferenciando de outros parkinsonismos.

**Palavras-chave:** Parkinson's disease; Diagnosis; Biomarker; Neurodegenerative disease.

## ABSTRACT

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative diseases, which affects the region known as substantia nigra. Degeneration of dopaminergic neurons mainly results in movement disorders. Parkinson's disease is primarily diagnosed by clinical analysis of the patient and the description of symptoms. However, clinical examination alone is not enough to finalize the diagnosis and is still not very specific. Faced with the difficulty of laboratory diagnosis and the complexity of clinical diagnosis, imaging tests and the use of new biomarkers serve as a significant tool for the early and more specific diagnosis of Parkinson's disease. The present study is a bibliographical review based on scientific articles relevant to the subject, with the objective of informing the current knowledge about Parkinson's Disease, from how the pathology occurs to the possible methods for its accurate diagnosis, highlighting the use of possible useful biomarkers for diagnosis. Based on scientific articles available on websites and journals such as Scielo and Pubmed, using exclusion criteria such as year of publication, duplicates and that are not subordinated to the theme. With the advancement of knowledge of Parkinson's disease and biomarkers, the diagnosis will not only be clinical, but also supported and confirmed by its biomarkers, having a more accurate and reliable diagnostic result. Biomarkers such as ATP13A2 and  $\alpha$ -synuclein can be highlighted for diagnostic use, 8-OHdG can be useful to assess PD progression, and magnetic resonance methods can be used in diagnosing PD, differentiating it from other parkinsonisms.

**Keywords:** Parkinson's disease; Diagnosis; Biomarker; Neurodegenerative disease.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	<b>10</b>
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>10</b>
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1 Doenças Neurodegenerativas</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2 Doença de Parkinson</b> .....	<b>11</b>
<b>3.3 Epidemiologia</b> .....	<b>12</b>
<b>3.4 Sintomas</b> .....	<b>14</b>
<b>3.5 Diagnóstico</b> .....	<b>16</b>
3.5.1 Diagnóstico de Imagem .....	16
3.5.2 Biomarcadores no diagnóstico de DP .....	17
<b>3.6 Tratamento</b> .....	<b>18</b>
3.6.1 Tratamento Farmacológico .....	18
3.6.2 Estimulação Cerebral Profunda .....	19
<b>3.7 Biomedicina e biomarcadores</b> .....	<b>20</b>
<b>4 METODOLOGIA CIENTÍFICA</b> .....	<b>21</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>22</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>32</b>



## 1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são as principais responsáveis pelo déficit dos domínios cognitivos, sendo incuráveis e debilitantes de início insidioso e progressão crônica. Dentre essas patologias destacam-se a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a esclerose múltipla pois são as que mais acometem adultos e idosos (GUEDES *et al.*, 2021).

Considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum na população idosa, a Doença de Parkinson (DP), ou mal de Parkinson como é chamada popularmente, é uma doença degenerativa de origem neurológica, acometendo a região conhecida como substância negra, que se encontra no sistema nervoso central, atualmente com causa idiopática (GOMES *et al.*, 2021).

Foi nomeada em honra a James Parkinson, médico inglês e o primeiro pesquisador a descrever os sintomas desta patologia, em 1817. Sabe-se que a DP é a que mais cresce em taxas prevalência, incapacidade e mortes dentre os distúrbios neurológicos conhecidos e estudados, apresentando-se de forma crônica e progressiva, devido a diminuição do neurotransmissor dopamina nos gânglios da base (GOMES *et al.*, 2021).

O envelhecimento é uma etapa natural do desenvolvimento humano que leva ao declínio da fisiologia e conseqüentemente aumenta a chance de desenvolvimento de doenças, como as doenças neurodegenerativas, sendo o envelhecimento contínuo, heterogêneo, universal e irreversível (SANTOS, 2021).

O Brasil passa pelo chamado período de transição demográfica, onde o número de jovens tende a cair e o de idosos a crescer, resultando em um aumento do surgimento de doenças crônico-degenerativas, sobrecarregando o sistema de saúde (OLIVEIRA, 2019). É estimado que em 2060 aproximadamente cerca de 33,7%, um terço da população brasileira, será formada por idosos acima dos 60 anos de idade (IBGE, 2013).

A notificação da DP não é obrigatória no Brasil, trazendo dificuldade para a estimativa de sua prevalência no país, porém segundo o IBGE em 2000, estimava-se uma prevalência de 200 mil indivíduos com DP (FERREIRA *et al.*, 2022).

De acordo com o estudo Global Burden of Disease, os distúrbios neurológicos são atualmente a principal fonte de incapacidade em todo o mundo, onde de 1990 a 2015 o número de indivíduos com doença de Parkinson aumentou globalmente em 118%, para 6,2 milhões (DORSEY *et al.*, 2018).

A degeneração neuronal leva a deficiências no circuito de áreas corticais motoras e gânglios da base resultando principalmente em alterações de movimento que são as principais manifestações, caracterizadas principalmente por tremor em repouso, rigidez e bradicinesia. Ainda de etiologia pouco conhecida, porém reconhecida multifatorial, levando em consideração fatores genéticos e ambientais, tem se dado bastante atenção a outros sintomas não motores da doença, que se manifestam em um período mais precoce. Além do desenvolvimento de diversas pesquisas sobre fatores epidemiológicos e possibilidades de diagnóstico precoce como biomarcadores (NOGUEIRA; CALMON, 2022).

O diagnóstico é essencialmente clínico, dificilmente obtido em estágios precoces da doença. É necessário que o paciente apresente pelo menos três dos sinais cardinais (sintomas motores) e é confirmado após descartar outras alterações cerebrais por exames laboratoriais e de imagem (LIMA *et al.*, 2019).

Em relação ao tratamento, este objetiva a melhoria da qualidade de vida, pois apesar de ocorridos avanços significativos na terapia médica e cirúrgica, como a introdução da levodopa em 1960 que segue sendo a mais relevante no tratamento da sintomatologia e a estimulação cerebral profunda (DBS) como terapia invasiva para casos mais avançados, ainda há falta de uma terapia definitiva (NOGUEIRA; CALMON, 2022).

Atualmente, a base do manejo da DP é a terapia farmacológica; no entanto, essas terapias sintomáticas têm grandes limitações na doença avançada (RADHAKRISHNAN; GOYAL, 2018)

O intuito desta revisão de literatura é informar sobre o conhecimento atual da Doença de Parkinson em relação a como ocorre a patologia, sintomas, tratamento, com destaque no diagnóstico e evidenciando possíveis biomarcadores úteis para o diagnóstico.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Descrever os métodos de diagnóstico e possíveis biomarcadores da doença de Parkinson e sua potencialidade para diagnóstico e predição.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Evidenciar as limitações e desafios dos atuais métodos de diagnósticos utilizados na doença de Parkinson.
- Enfatizar a importância do diagnóstico fidedigno.
- Descrever o conhecimento atual em relação à doença de Parkinson, sobre o mecanismo fisiopatológico, sintomas e tratamento.

## **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **3.1 Doenças Neurodegenerativas**

As doenças neurodegenerativas são condições extremamente debilitantes, ainda sem cura, que afetam pessoas de todas as idades e dentre as suas patologias têm em comum a degeneração progressiva e a morte de neurónios (KRITSILIS *et al.*, 2018).

O envelhecimento é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e, normalmente, a maioria dos distúrbios neurodegenerativos se manifesta em idosos, pois o envelhecimento humano é acompanhado por um acúmulo gradual de comprometimento cognitivo e físico, tendo um risco aumentado de desenvolver inúmeras doenças, incluindo câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, musculoesqueléticas e neurodegenerativas (KRITSILIS *et al.*, 2018).

Por volta de 50 milhões de pessoas no mundo tinham uma doença neurodegenerativa em 2019, muitas vezes resultando em demência, sendo previsto

que em 2060 esse número esteja aproximadamente entre 152 milhões (ARMSTRONG, 2020).

### 3.2 Doença de Parkinson

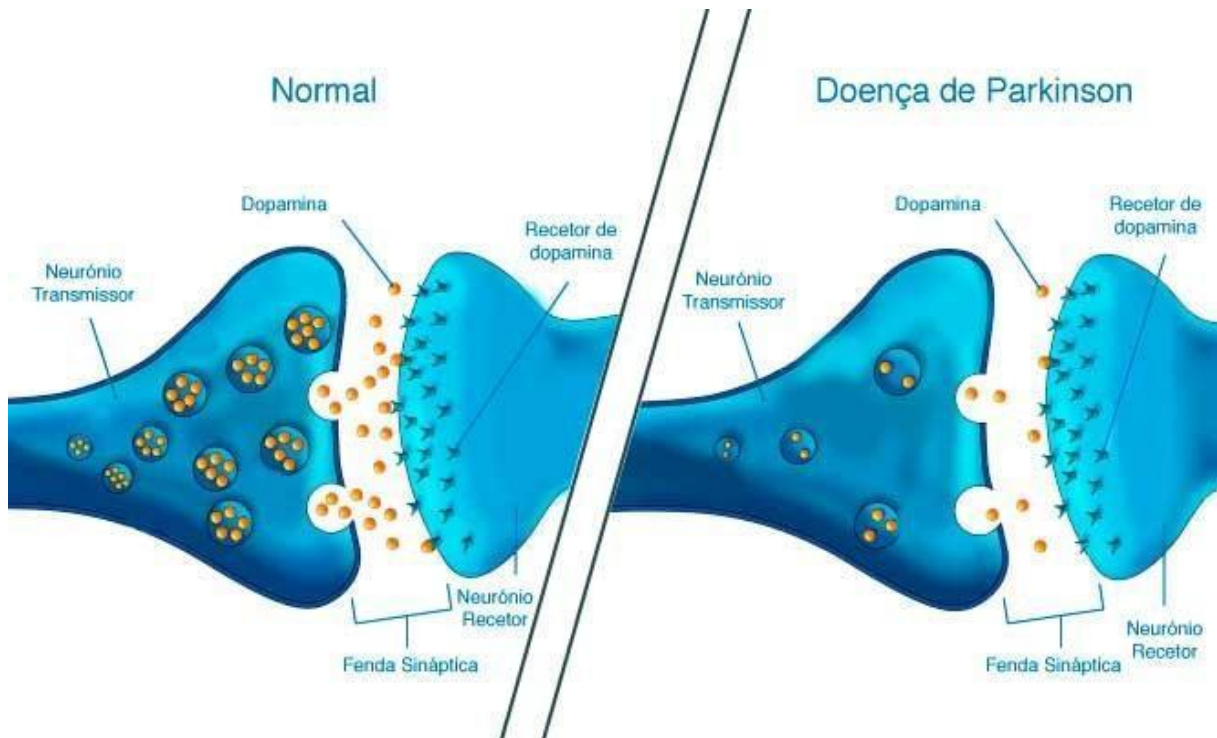
A doença de Parkinson é caracterizada pela perda progressiva de neurônios produtores de dopamina nos gânglios da base, localizados na substância *nigra pars compacta* (SNpc), associado ao acúmulo da proteína intracelular alfa-sinucleína (aSyn) na região do cérebro, também chamado de corpos de Lewy, que é a marca patológica da doença de Parkinson. No entanto, os corpos de Lewy não são específicos para a doença de Parkinson e estão presentes em uma variedade de doenças neurodegenerativas (HALLI-TIERNEY *et al.*, 2020).

Os gânglios da base ou núcleos da base (NB) correspondem a núcleos encontrados nos hemisférios cerebrais, são estruturas telencefálicas subcorticais que juntamente com estruturas do diencéfalo, mesencéfalo e ponte recebem aferências de todo o córtex cerebral e enviam eferências ao córtex frontal via tálamo e aos núcleos motores do tronco encefálico. Os NB são formados por estruturas chamadas caudado e putâmen, que dão origem ao corpo estriado, considerado o ponto de entrada dos impulsos glutamatérgicos que vão em direção aos núcleos basais responsáveis pelo planejamento e execução dos movimentos (BRITO; SOUZA, 2019).

O sistema de dopamina do mesencéfalo é composto por duas vias principais com diferentes funções, a via nigroestriatal origina-se de neurônios dopaminérgicos na SNpc, projeta-se para o estriado dorsal e está principalmente associada ao controle motor. Já a via mesolímbica consiste em somas de neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral e se projeta para o estriado ventral, para o controle do processamento de recompensa (LIU; KAESER, 2019).

A dopamina é um importante neurotransmissor, responsável também pela estimulação do movimento intencional, a deficiência da dopamina no estriado (núcleo caudado e putâmen), na DP, vem da degradação de neurônios dopaminérgicos, resultando em aumento dos sinais excitatórios enviados para o sistema de controle motor (LIMA *et al.*, 2018).

**Figura 1** - Ilustração do neurônio saudável e neurônio na Doença de Parkinson



Fonte: VELON (2019).

A deficiência de dopamina acarreta os sintomas motores característicos da DP, onde se tem a perda de cerca de 60-70% dos neurônios na SNpc antes que os sintomas ocorram. Também possui relação com sintomas não-motores, que podem preceder os sintomas motores em mais de uma década, sendo os sintomas não-motores problemáticos nos estágios posteriores da DP (RADHAKRISHNAN; GOYAL, 2018).

### 3.3 Epidemiologia

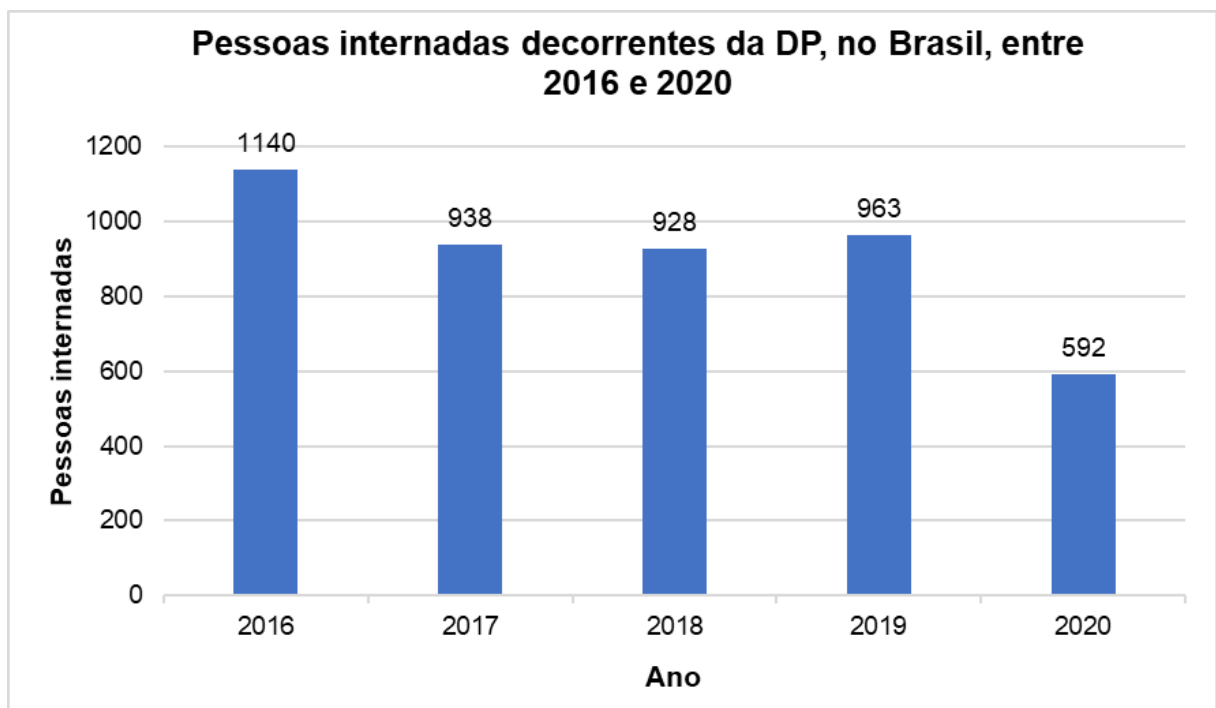
A segunda patologia neurodegenerativa mais comum é a doença de Parkinson, com uma estimativa global de mais de 6 milhões de indivíduos, 2,5 vezes maior que a prevalência em relação a geração passada, o que torna a DP uma das principais causas de incapacidade neurológica. Sendo esse aumento de casos não apenas explicado pelo envelhecimento da população, também por outros fatores como um melhor reconhecimento da doença, fatores sociais ou ambientais (TOLOSA *et al.*, 2021).

Sua epidemiologia é variável de acordo com a localização geográfica e a metodologia dos estudos. Estima-se 257 a 1400 casos por 100 mil habitantes na Europa. Já em Portugal, um estudo com uma amostra populacional acima dos 50 anos de idade, foi obtido a prevalência de 180 casos por 100 mil habitantes (CABREIRA; MASSANO, 2019).

É mais prevalente em indivíduos do sexo masculino (3:2), destacando certos fatores ambientais e sociais na DP e a interação com outras variáveis, como níveis hormonais, genes, efeitos da gravidez e diferentes profissões ou exposições ambientais (DORSEY *et al.*, 2018).

Apesar de no Brasil a DP não ser uma doença de notificação obrigatória, no período de 2016 a 2020 pode ser observado 4637 casos de internação decorrentes da DP, onde mais de 70% dos casos foram de pessoas com mais de 60 anos de idade, consequência direta da inversão da pirâmide etária (que está acontecendo no Brasil) propiciando o surgimento de patologias associadas a processos neurodegenerativos relacionados a idade, como a doença de Parkinson (SANTOS *et al.*, 2021).

**Figura 2** - Gráfico com número de internações decorrentes da DP, no Brasil, entre 2016 e 2020



Fonte: Adaptado de Santos et al. (2021)

É esperado que a prevalência da DP aumente drasticamente com o envelhecimento da população global, dobrando nos próximos 20 anos. Com esse aumento o peso social e econômico da DP aumentará, a menos que curas, tratamentos ou meios de prevenção mais eficazes sejam identificados (SIMON *et al.*, 2020).

### 3.4 Sintomas

Os sintomas clínicos presentes na DP são de uma síndrome motora caracterizada por bradicinesia (movimentos lentos), tremor em repouso e rigidez, bem como alterações na postura e na marcha. Embora a DP seja caracterizada como um distúrbio do movimento, a maioria, se não todos, os pacientes com a doença apresentam sintomas não-motores (SNM), que são diversos e numerosos e incluem distúrbios do sono, disfunção autonômica, distúrbios neuropsiquiátricos, disfunção cognitiva e demência, sendo possível ser observado alguns dos SNM anos antes dos sintomas motores (NIELSEN; SKOVIBOLLING, 2021).

**Quadro 1** - Características dos sintomas motores e não-motores da Doença de Parkinson

<b>Características motoras. Consideradas as características motoras “clássicas ou cardinais” da doença de Parkinson</b>	
Bradicinesia	Lentidão geral e escassez de movimentos espontâneos. Redução progressiva da velocidade e amplitude do movimento repetitivo voluntário.
Rigidez	Aumento do tônus muscular por uma resistência de movimentos passivos de igual grau em grupos musculares opostos.
Tremor	Tremor de repouso 4–6 Hz comum nos membros, lábios, queixo ou mandíbula, mais raro na cabeça.
Alterações da marcha	Diminuição do balanço do braço; arrasto de uma perna; postura ligeiramente curvada ao caminhar.

<b>Características não motoras</b>	
Hiposmia	Perda de olfato relatada por até 70% dos pacientes e quando testada formalmente presente em quase 90%.
Distúrbios do sono	Parassonia caracterizada clinicamente por sonhos vívidos e geralmente desagradáveis (socar, gritar, rir). Também insônia, movimentos periódicos dos membros, sonolência diurna excessiva.
Características neuropsiquiátricas	Apatia proeminente. Ansiedade: ansiedade generalizada, ataques de pânico e fobias sociais. Depressão, geralmente leve, associada a anedonia e apatia.
Disfunção autonômica	Constipação. Esvaziamento gástrico retardado. Urgência ou incontinência urinária. Disfunção erétil. Hipotensão ortostática. Intolerância ao calor
Comprometimento cognitivo leve	Declínio cognitivo leve nos domínios executivo e de atenção
Dor e distúrbios somatosensoriais	Dor, parestesias, sensações de queimação
Demência	Cerca de 30% dos pacientes com DP desenvolvem demência, afetando o reconhecimento e construção visual espacial, e a memória semântica e episódica. A prevalência aumenta com a duração da doença. Apresentada em estágios avançados.

Fonte: Adaptado de Tolosa et al. (2021).

Enquanto os sinais motores clássicos da doença de Parkinson estão ligados à degeneração nigral e à depleção de dopamina estriatal, os SNM provavelmente



estão relacionados à neurodegeneração de outras estruturas, incluindo o sistema nervoso autônomo periférico (TOLOSA *et al.*, 2021).

### **3.5 Diagnóstico**

A DP é diagnosticada prioritariamente pela análise clínica do paciente e na descrição dos sintomas. Embora alguns sintomas sejam clássicos da doença, apenas o exame clínico não é suficiente para finalizar o diagnóstico sendo ainda pouco específico. Existem outras patologias que reproduzem alguns sinais e sintomas clínicos semelhantes ao do Parkinson, sendo assim um desafio para os médicos interpretá-los de forma mais precisa. Diante da dificuldade do diagnóstico laboratorial e da complexidade do diagnóstico clínico, os exames de imagem servem como ferramenta significativa para o diagnóstico precoce e mais específico da DP (FILGUEIRA, 2018).

#### **3.5.1 Diagnóstico de Imagem**

Diante da dificuldade do diagnóstico laboratorial e da complexidade do diagnóstico clínico, os exames de imagem servem como ferramenta significativa para o diagnóstico precoce e mais específico da DP. Os mais utilizados são: Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT-CT), tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) e tomografia por emissão de pósitron associada a ressonância magnética (PETRM) (GUIMARÃES, 2018).

O exame de tomografia computadorizada por emissão de fóton único, denominado como SPECT, oferece dados tridimensionais em relação à distribuição de um radiofármaco administrado no paciente. Os radiofármacos SPECT possuem como característica a emissão de raios gama a partir de múltiplos radionuclídeos, que são átomos instáveis e quando liberam energia em forma de radiação voltam a ser estáveis com diferentes energias de fótons gama (GUIMARÃES, 2018).

A tomografia por emissão de pósitron associada à ressonância magnética é uma técnica recente e possui futuro promissor na área de medicina nuclear no diagnóstico de doenças neurodegenerativas e outras diversas patologias. O princípio desta técnica possibilita a aquisição de dados da região cerebral de forma simultânea

da ressonância magnética e da PET promovendo principalmente um melhor contraste de tecidos moles dando melhor visualização na imagem final, sendo esta uma das suas vantagens na área de diagnóstico em diversos distúrbios neurológicos. A exposição do paciente a radiação é reduzida em relação ao procedimento de PET, visto que uma parte do exame requer radiação ionizante e a outra utiliza o campo magnético como princípio do exame, o qual não gera potenciais danos ao paciente e ao operador (POLITIS, 2019).

A PET consiste, assim como a SPECT, em um exame de neuroimagem in vivo que concede a identificação da fisiologia e anatomia neural. O princípio deste exame se fundamenta no uso de radiofármacos emissores de pósitrons ligados a uma biomolécula que tenha afinidade com a região cerebral, geralmente usa-se uma molécula de glicose por ser rapidamente absorvida pelas células neurais. No momento da administração endovenosa do radiofármaco no paciente, o local que absorve maior quantidade do radiotraçador indica que há maior número de células ativas, uma vez que elas possuem metabolismo acelerado e consomem mais energia. A energia liberada pelos fótons quando neste exame é de aproximadamente 511 keV sendo que possuem mesma direção, mas sentidos opostos (PENG *et al.*, 2020).

### **3.5.2 Biomarcadores no diagnóstico de DP**

A definição básica de um biomarcador é de uma característica definida que é medida como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a uma exposição ou intervenção. É importante ressaltar que um único biomarcador pode atender a vários critérios para diferentes usos, mas é importante desenvolver evidências para cada definição. Um biomarcador diagnóstico detecta ou confirma a presença de uma doença ou condição de interesse, ou identifica um indivíduo com um subtipo da doença (CALIFF, 2018).

Mesmo com avanços importantes, o diagnóstico da DP continua sendo um desafio. Apesar de todo critério e neurologistas especializados em distúrbios do movimento no diagnóstico clínico, a precisão diagnóstica é de cerca de 80%. Esse cenário melhorará na próxima década, à medida que novos biomarcadores específicos da DP se tornarem disponíveis. Esses estágios “pré-diagnósticos” da DP só serão diagnosticados por meio de biomarcadores, e várias abordagens candidatas,

incluindo imagens, ensaios de sinucleína, biópsias de tecido e biomarcadores genéticos, estão sendo estudadas atualmente (TOLOSA *et al.*, 2021).

A doença de Parkinson evoluirá de uma entidade diagnóstica puramente clínica para uma entidade diagnóstica apoiada por biomarcadores, e novas oportunidades para diagnóstico precoce surgirão, e a precisão diagnóstica na primeira consulta será significativamente maior do que hoje (TOLOSA *et al.*, 2021).

### **3.6 Tratamento**

O principal objetivo da pesquisa em DP é desenvolver uma terapia modificadora da doença que possa retardar ou interromper o processo neurodegenerativo. No entanto, não existe nenhuma terapia modificadora da doença definitiva para atingir esse objetivo (RADHAKRISHNAN; GOYAL, 2018).

O tratamento da DP é estabelecido de acordo com os sintomas e quadro clínico do paciente sendo direcionado para amenizar principalmente os sintomas motores da doença (FILGUEIRA, 2018).

#### **3.6.1 Tratamento Farmacológico**

As terapias médicas disponíveis para o tratamento dos sintomas motores incluem levodopa/carbidopa, agonistas da dopamina (ambos os tipos ergot e não ergot), inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B), agonista injetável da dopamina (apomorfina), catecol-O-metiltransferase (inibidores da COMT), inibidores do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e anticolinérgicos. Nos estágios posteriores da DP, a administração de medicamentos pode ser complementada por vias alternativas (por exemplo, infusões intrajejunais, injeções subcutâneas ou adesivos transdérmicos). Flutuações motoras contínuas e discinesias indicam a candidatura do paciente à Estimulação Cerebral Profunda (DBS - Deep Brain Stimulation) (CHURCH, 2021).

### 3.6.2 Estimulação Cerebral Profunda

O tratamento cirúrgico é preferido quando as flutuações motoras e as discinesias tornam-se incapacitantes, apesar da responsividade dos sintomas motores à levodopa. O tempo médio antes da realização da DBS é de cerca de 10 a 13 anos após o diagnóstico da doença de Parkinson ter sido estabelecido. A DBS é a cirurgia usada para o tratamento da DP, tipicamente em pacientes com Parkinson que sofrem complicações de longo prazo da terapia com carbidopa/levodopa. Atualmente, a cirurgia de DBS para DP é considerada reversível, pois o tecido cerebral não é destruído, a estimulação pode ser ajustada à medida que a doença progride e a DBS pode ser realizada bilateralmente sem aumento significativo de eventos adversos (BRITO; SOUZA, 2019).

O refinamento da técnica DBS levou a uma maior compreensão da conexão entre os gânglios da base e a fisiopatologia da DP normalmente, e tem como alvo três estruturas no cérebro, especificamente o tálamo, globo pálido e núcleo subtalâmico. Pacientes são recomendados para a cirurgia por causa de complicações motoras que não respondem mais à terapia médica. Deve-se notar que o paciente com DP ainda apresenta uma boa resposta à carbidopa/levodopa, mas isso é complicado pela discinesia excessiva (FERREIRA *et al*, 2022).

A cirurgia de implante de DBS é realizada por uma equipe de profissionais de saúde, incluindo um neurocirurgião, um neurologista e um especialista em DBS. O procedimento é realizado sob anestesia geral e envolve a colocação dos eletrodos em áreas específicas do cérebro usando imagens de ressonância magnética ou tomografia computadorizada para o monitoramento neurofisiológico (HARIZ; BLOMSTEDT, 2022).

Alicerçado no Art. 1º da resolução Nº 245, 19 de setembro de 2014 do Conselho Federal de Biomedicina (2014), é atribuição dos Profissionais Biomédicos, atuar sob supervisão médica no Monitoramento Neurofisiológico Transoperatório, operando equipamentos específicos para a atividade e utilizando métodos eletrofisiológicos como eletroencefalografia, eletromiografia e potenciais evocados para monitorar a integridade de estruturas neurais específicas durante as cirurgias.

### 3.7 Biomedicina e biomarcadores

A biomedicina é um dos pilares dos modernos cuidados em saúde e diagnóstico laboratorial, definida como vários ramos relacionados (bioquímica, biologia molecular, biologia celular, citogenética, neurociência, microbiologia, imunologia, fisiologia etc.), que geralmente dizem respeito à detecção, prevenção e tratamento de anormalidades em escala molecular. Compreender os mecanismos moleculares de doenças como câncer, inflamação, acidente vascular cerebral e a DP são alguns exemplos de aplicações da biomedicina (PASHAZADEH-PANAHI; HASANZADEH, 2019).

Atualmente, uma grande variedade de aplicações tem sido conduzida em biomedicina, como a pesquisa de novos biomarcadores, prevenção e tratamento de anormalidades, compreensão dos mecanismos moleculares da doença, administração de medicamentos e bioimagem. Portanto, estudos e pesquisas avançadas são necessários para aumentar a precisão e eficácia da biomedicina nessas áreas (TANG *et al.*, 2022).

O aprendizado de máquina ajudará a concretizar um futuro de cuidados de saúde aprimorados, liberando o potencial de grandes conjuntos de dados biomédicos e de pacientes. O aprendizado de máquina utiliza algoritmos sofisticados que operam em conjuntos de dados heterogêneos em grande escala para descobrir padrões úteis que seriam difíceis ou impossíveis de identificar, mesmo para indivíduos bem treinados (GOECKS *et al.*, 2020).

Esses dados coletados fornecem a matéria-prima para um futuro de diagnósticos precoces e mais precisos, tratamentos personalizados e monitoramento contínuo para apoiar a saúde geral. É necessário desenvolver conjuntos de dados bem selecionados e de alta qualidade, sendo essa também uma atribuição da biomedicina (GOECKS *et al.*, 2020).

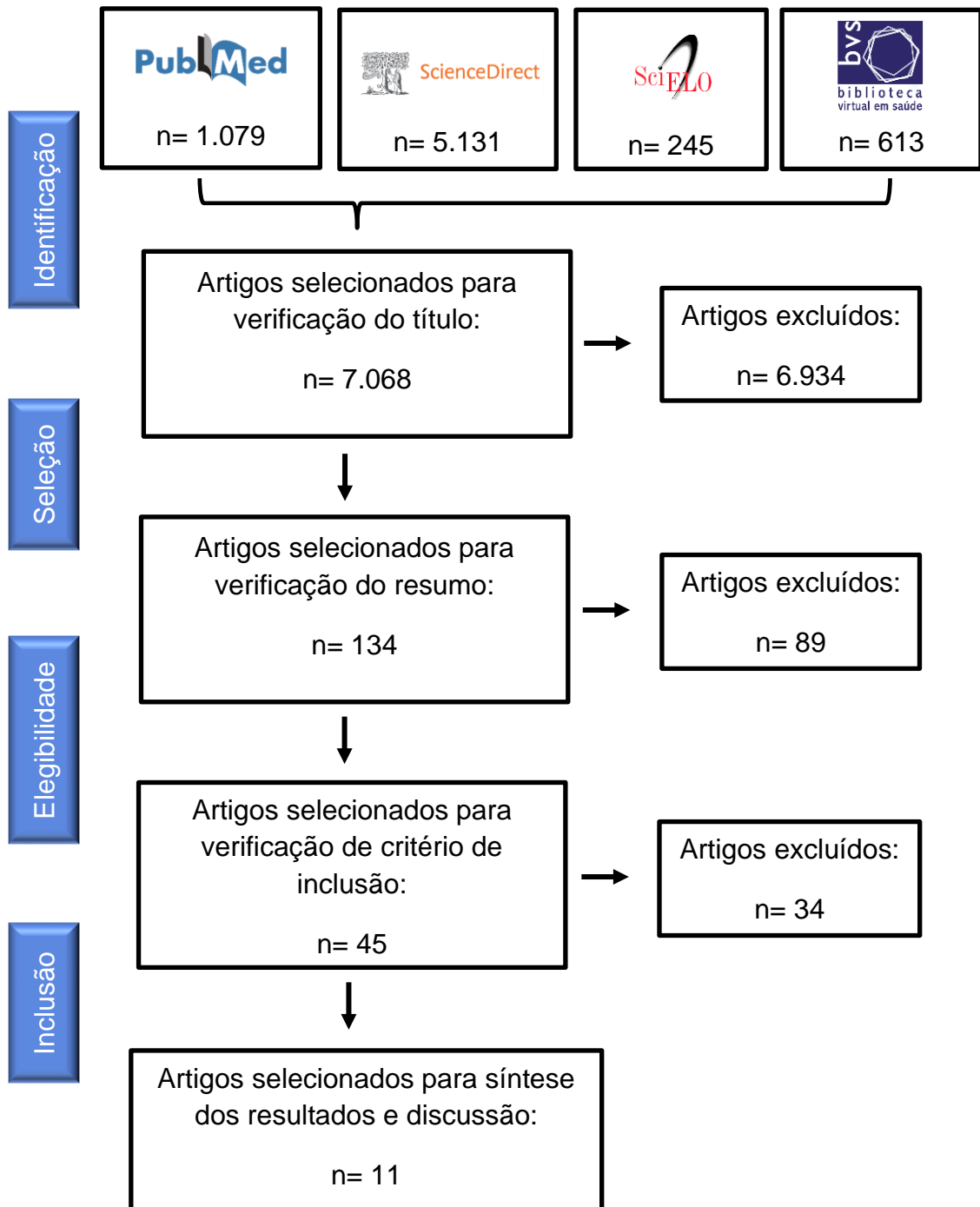
De acordo com a resolução Nº 346, de 4 de abril de 2022 do Conselho Federal de Biomedicina (2022), fica estabelecido a habilitação informática da saúde para o biomédico, que denomina-se Bioinformática, e o profissional habilitado considera-se Bioinformata, podendo atuar em empresas públicas e particulares, hospitais, laboratórios públicos e privados, realizando pesquisa científica e industrial, que dentre

as modalidades de sua atividade, está a criação de algoritmos da área da inteligência artificial (aprendizagem de máquinas).

#### **4 METODOLOGIA CIENTÍFICA**

O presente estudo trata-se de uma pesquisa realizada através de revisão bibliográfica com base em artigos científicos de maior relevância sobre o tema, disponíveis em sites e revistas como: Scientific Electronic Library Online (Scielo), National Library of Medicine (Pubmed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e ScienceDirect, entre os anos de 2018 e 2023. Utilizando as seguintes palavras e expressões chaves, em inglês: Parkinson's disease; Diagnosis; Biomarker; Neurodegenerative disease. Sem restrição de idiomas. O estudo foi conduzido no primeiro semestre de 2023. Como critério de inclusão foram utilizados artigos com abordagem sobre métodos de diagnóstico da doença de Parkinson e possíveis biomarcadores, e como critério de exclusão artigos duplicados, artigos publicados antes de 2018 e os que não estavam em consonância com o tema.

**Figura 3** - Fluxograma da metodologia adotada de acordo com os critérios de exclusão e inclusão na seleção dos artigos.



Fonte: Os Autores (2023).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O quadro 2 foi elaborado descrevendo as considerações dos autores de 11 artigos científicos selecionados, sobre os meios de diagnóstico para a DP, métodos de diagnóstico por imagem e biomarcadores promissores.

**QUADRO 2** - Registros de pesquisas com base no diagnóstico

<b>AUTOR/ANO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>SÍNTESE/RESULTADO</b>
TOLOSA et al., 2021	Desafios no diagnóstico da doença de Parkinson	Descreve as características da doença de Parkinson e as questões envolvidas na identificação dos subtipos atualmente reconhecidos e o papel da genética no diagnóstico. Os desafios encontrados ao diagnosticar, e também analisa criticamente os biomarcadores de imagem, fluidos e tecidos que melhor apoiam o diagnóstico da doença de Parkinson.	Os sintomas clínicos característicos da DP são relevantes para o diagnóstico, porém os sintomas motores podem ser confundidos com distúrbios parkinsonianos e outras patologias alternativas. Ainda não existem biomarcadores para se obter um diagnóstico fidedigno precoce. A ressonância magnética estrutural (MRI) tem baixa sensibilidade, mas deve fazer parte do diagnóstico de rotina para diferenciar a DP de síndromes parkinsonianas secundárias ou atípicas. O Teste Genético pode ser usado para confirmação da DP. Porém, a ausência da mutação do gene não descarta DP.
WALLER et al., 2021	O diagnóstico inicial e tratamento da doença de Parkinson	O objetivo deste artigo é fornecer uma visão prática para o clínico geral do diagnóstico inicial e tratamento da doença de Parkinson.	O portador da DP pode ser diagnosticado erroneamente, podendo ser apenas ao envelhecimento. O papel do clínico geral é de extrema importância, pois além da dificuldade do diagnóstico da doença devido aos SNM é necessário ter uma boa



			<p>comunicação com o paciente, pois a falta dela afeta diretamente o diagnóstico negativamente. A satisfação do paciente está associada a uma entrega mais sensível do diagnóstico clínico, embora alguns exames devam ser realizados, eles geralmente desempenham um papel de suporte do diagnóstico clínico.</p>
ALUDIN; SCHMILL, 2021	<p>Sinais na ressonância magnética da doença de Parkinson e parkinsonismo atípico</p>	<p>Discute os diferentes sinais de ressonância magnética da doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva. A patogênese dos sinais de ressonância magnética é descrita e exemplos de imagem são fornecidos. Os aspectos técnicos da aquisição de imagem são brevemente definidos, e os diferentes sinais são discutidos e comparados quanto ao seu significado de diagnóstico de acordo com a literatura atual.</p>	<p>A Ressonância magnética (RM) desempenha um papel importante no diagnóstico da DP tendo em vista que diferentes tipos de parkinsonismo têm uma manifestação clínica semelhante. Embora a DP só foi associada a sinais inespecíficos de RM na rotina clínica, pesquisas estudos recentes têm conseguido definir e determinar novos sinais devido às inovações nas técnicas e sequências de RM. Métodos como DaTSCAN e FDG-PET podem ter potencial em relação ao diagnóstico de DP bem como à diferenciação do parkinsonismo atípico. Um aspecto futuro interessante é o desenvolvimento e aplicação de inteligência artificial neste campo, o que aumentará a confiabilidade do diagnóstico precoce com base na interpretação multifatorial de imagens.</p>

ESPEJO et al., 2022	O ATP13A2 salivar é um potencial marcador de complicações motoras induzidas pela terapia e é expresso por inclusões em glândulas submandibulares em Mal de Parkinson	Estudar a concentração e expressão histológica de ATP13A2 na saliva e nas glândulas submandibulares em pacientes com DP idiopática e controles; Explorar a relação do nível de ATP13A2 salivar com características clínicas da doença. Para análise histológica, a glândula submandibular foi selecionada por ser a glândula salivar mais ativa	ATP13A2 salivar foi detectado em todos os pacientes com complicações motoras, onde foi encontrada uma relação direta entre concentração de ATP13A2, dose diária equivalente de levodopa e MDS-UPDRS. Portanto, o ATP13A2 salivar pode ser um índice confiável de complicações motoras induzidas pela terapia.
CHANG; CHEN, 2020	O papel do estresse oxidativo na Doença de Parkinson	Vários biomarcadores de estresse oxidativo, como DJ-1, CoQ10, ácido úrico, 8-OHdG, homocisteína, ácido retinóico, vitamina E e produtos da peroxidação lipídica têm como objetivo melhorar o diagnóstico precoce da DP, prever sua progressão e monitorar a eficácia terapêutica.	Os níveis de ATP13A2 são reduzidos em neurônios dopaminérgicos em SN de pacientes com DP. Linhas de evidência também sugerem que o ATP13A2 atenua a disfunção mitocondrial.
ESPEJO et al., 2021.	$\alpha$ -sinucleína nativa, proteínas 3-nitrotirosina e	Estudar a expressão de $\gamma$ Syn nativa e nitrada na saliva e	Um estudo recente mostrou que a saliva de pacientes com DP idiopática apresenta uma

	padrões de Inclusões imunorreativas de nitro- $\gamma$ sinucleína na saliva e Glândula Submandibular na Doença de Parkinson	na glândula submandibular em pacientes com DP idiopática (DPI) e controles; Detectar a presença de estresse nitrativo na saliva de pacientes e controles por meio da quantificação de proteínas 3-NT; Explorar a relação das proteínas $\gamma$ Syn e 3-NT salivares com características motoras e não motoras específicas da doença. Entre as glândulas salivares, a glândula submandibular humana é a mais ativa, produzindo aproximadamente 65% do volume salivar total.	concentração de $\gamma$ Syn nativa e 3- nitrotirosina-proteínas semelhante à dos controles, e não foram encontradas correlações com as características clínicas. Esses achados excluem a utilidade do $\gamma$ Syn nativo como biomarcador e indicam a ausência de estresse nitrativo na saliva e no soro dos pacientes. No que diz respeito à $\gamma$ Syn nitrada, inclusões do tipo "Lewy" expressando 3- NT- $\gamma$ Syn são observadas em pacientes, não em controles.
COSTA et al., 2018	Validade diagnóstica de biomarcadores na doença de Parkinson: revisão sistemática e meta-análise	Identificar os biomarcadores para a doença de Parkinson, no líquido cefalorraquidiano, sangue, saliva e urina.	O presente estudo demonstra que a DP está também ligada a alterações nos perfis de expressão de anticorpos no soro. Essas alterações permitem a identificação imparcial e a seleção de anticorpos específicos que podem funcionar eficazmente como biomarcadores de diagnóstico.
HERMOSO, 2021.	Análise de proteínas relacionadas ao estresse	Investigar diferentes substâncias que se encontram na	Existe uma correlação direta entre os níveis de $\alpha$ -sinucleína salivar nativa e a sintomatologia motora e

	oxidativo em saliva e soro de pacientes com Parkinson idiopático	saliva e no soro e que participam nos processos. A fisiopatologia da Doença de Parkinson idiopática está relacionada com diversos processos oxidativos.	medida global pela escala UPDRs. Existindo um paralelo aumenta dois níveis de $\alpha$ -sinucleína em relação à gravidade da DP. Os níveis salivares de $\alpha$ -sinucleína são significativamente menores em pacientes com sintomas não motores do que naqueles sem tais sintomas, independentemente do estágio da DP. Portanto, o nível salivar de $\alpha$ -sinucleína seria um indicador de fácil acesso, útil para discernir a gravidade clínica motora e a presença/ausência de sintomas não motores. Sendo os sintomas não motores mais correlacionados com seus níveis, segundo nosso estudo, ou constipação e depressão.
EMAMZADE H; SURGUCHO V, 2018.	Doença de Parkinson: Biomarcadores, tratamento e Fatores de Risco	Esta revisão cobre moléculas que podem atuar como biomarcadores da DP. Então, fatores de risco de DP (incluindo fatores genéticos e não genéticos) e opções de tratamento de DP são discutidas.	8-Hidroxi-2-Desoxiguanosina Espécies reativas de oxigênio (ROS) (como $O_2^{\cdot-}$ , $H_2O_2$ e $\cdot OH$ ) podem danificar moléculas biológicas basicamente por meio de reações irreversíveis, causando processos degenerativos associados ao envelhecimento. Uma das lesões de DNA causadas por ROS é uma forma oxidada de 8-hidroxiguanina (8-OHG) conhecida como 8-OHdG, que pode ser usada como um biomarcador de dano ao DNA. Da mesma forma, um aumento nos níveis

			séricos de 8-OHdG foi medido em pacientes com DP em comparação com indivíduos normais.
COSTA; SILVA, 2021.	Associação de antioxidantes para inibição do estresse oxidativo: uma revisão da literatura	Avaliar, a partir do levantamento bibliográfico, a inibição do estresse oxidativo por intermédio da associação de antioxidantes como estratégia de diminuição dos efeitos oxidativos no organismo.	Em casos de danos no DNA, a guanina é mais susceptível ao ataque de ROS, resultando na formação de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), sendo muito comum os níveis aumentados no cérebro de pacientes com Doença de Parkinson.
COSTA, 2021.	A utilização do eletroencefalograma como biomarcador na Doença de Parkinson	Identificar a natureza e extensão das evidências de pesquisas quanto aos efeitos das NIBS na atividade cortical medida pelo EEG em indivíduos com DP.	Técnicas de estimulação cerebral não-invasiva (NIBS) têm sido sugeridas como uma terapia alternativa com efeitos reabilitadores relatados e potencial de aliviar sintomas motores e não motores na DP. Apesar dos benefícios associados ao emprego de NIBS no tratamento de indivíduos com DP, como melhora motora e não motora, ainda são pouco esclarecidas as modificações neurofisiológicas associadas a estas técnicas. Nesse sentido, o eletroencefalograma (EEG) é uma ferramenta de interesse devido à possibilidade de identificação de um potencial biomarcador neurofisiológico e prognóstico para o manejo clínico da DP. As NIBS podem, por exemplo, modificar a atividade

			<p>eletroencefalográfica e suas funções associadas, como o aumento da sincronização das bandas de frequência do EEG, diminuir a potência espectral das bandas de baixa ou alta frequência, e sugerir uma relação causal da atividade da frequência de beta e gama com os efeitos anticinéticos e procinéticos, respectivamente. No entanto, uma revisão concluiu que a modulação da atividade da frequência de beta pode ser um biomarcador consolidado para o sucesso das NIBS na DP.</p>
--	--	--	--

Fonte: Os Autores (2023).

Segundo TOLOSA (2022), os sintomas clínicos da DP são importantes para o diagnóstico, mas eles não são específicos da doença e podem ocorrer em outras condições. A ressonância magnética estrutural pode ser útil para ajudar a diferenciar a Doença de Parkinson de outras síndromes parkinsonianas. No entanto, a ressonância magnética estrutural tem baixa sensibilidade para detectar as mudanças cerebrais que ocorrem na DP.

Já ALUDIN e SCHMILL (2021) contestam TOLOSA (2022) afirmando que, embora a ressonância magnética estrutural tenha uma baixa sensibilidade na detecção da DP, novas técnicas e sequências de ressonância magnética têm permitido a identificação de sinais específicos da doença. Além disso, métodos como o DaTSCAN e o FDG-PET podem ajudar a diferenciar a DP de outras síndromes parkinsonianas atípicas. Podendo ajudar na identificação de padrões mais sutis que os médicos podem perder, o que pode levar a um diagnóstico mais precoce e preciso.

Na análise feita por WALLER (2021), o clínico geral desempenha um papel fundamental no diagnóstico DP, pois é ele quem geralmente primeiro avalia o paciente e pode encaminhá-lo para um especialista em neurologia para uma avaliação mais

aprofundada. A sensibilidade e a empatia do profissional de saúde no momento do diagnóstico são cruciais para o bem-estar e a satisfação do paciente.

O estudo realizado por ESPEJO et al. (2022) apoia o que foi dito por CHANG; CHEN (2020), pois tanto a alta concentração de ATP13A2 como a diminuição do mesmo, pode ser usado no diagnóstico e na monitoração da terapia por levodopa. Sugerindo que o ATP13A2 pode ser um marcador confiável na DP.

Nas pesquisas feitas por ESPEJO et al. (2021), revelaram que a  $\alpha$ -sinucleína nativa não pode ser usada como marcador da DP pois a concentração de  $\alpha$ -sinucleína não difere em pacientes controle, contrariando o que diz HERMOSO (2021) e COSTA et al. (2018), que afirma que os níveis de  $\alpha$ -sinucleína são maiores no líquido cefalorraquidiano em pacientes com DP. Evidenciando os níveis de duas formas de  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -sinucleína total e oligo- $\alpha$ -sinucleína) na saliva de pacientes com DP em comparação com indivíduos saudáveis são alterados. A razão entre  $\alpha$ -sinucleína total e oligo- $\alpha$ -sinucleína também foi significativamente mais elevada em pacientes com DP do que em indivíduos saudáveis, sendo também possível que a concentração reduzida de  $\alpha$ -sinucleína total detectada na saliva de pacientes com DP. Indicando que  $\alpha$ -sinucleína pode auxiliar no diagnóstico DP.

Os estudos feitos por EMAMZADEH; SURGUCHOV (2018), revelaram que os níveis de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) são significativamente maiores no cérebro e no sangue periférico de pacientes com DP em comparação com indivíduos saudáveis, sustentando o que diz COSTA; SILVA (2021), quando afirmam que a detecção de níveis elevados de 8-OHdG pode ser útil como um biomarcador para avaliar o estresse oxidativo e a progressão da DP.

As observações feitas por COSTA (2021), mostraram que o EEG pode fornecer informações valiosas sobre as modificações neurofisiológicas associadas às NIBS na DP e ajudar a identificar biomarcadores para avaliar o sucesso da terapia.

Dessa forma, é possível perceber que futuramente com maior conhecimento dos mecanismos da patologia da doença de Parkinson será capaz a análise de biomarcadores mais precisos para seu diagnóstico, tendo a biomedicina como um dos pilares para a pesquisa e desenvolvimento de dados de qualidade.

O diagnóstico primordial da DP será não apenas clínico, mas também apoiado e confirmado por seus biomarcadores, tendo um resultado diagnóstico mais preciso e fidedigno.

Instituições e indivíduos biomédicos devem ser encorajados a se engajar na padronização e compartilhamento de dados. Da mesma forma, as seguradoras, a indústria farmacêutica e as agências que apoiam a pesquisa biomédica devem estar dispostas a investir na infraestrutura, aquisição e curadoria de dados necessários para gerar dados de alta qualidade.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esta pesquisa teve como principal objetivo descrever os métodos de diagnóstico e possíveis biomarcadores da DP, ressaltando a importância do diagnóstico fidedigno. Apesar de ser uma doença incurável, o diagnóstico correto é importante para a distinção de outras síndromes parkinsonianas, pois os sintomas não são específicos da patologia.

Diante dos dados obtidos, foi observado possíveis biomarcadores que podem ser usados no diagnóstico do DP onde os mais promissores são o ATP13A2 e principalmente a  $\alpha$ -sinucleína, já o 8-OHdG pode ser útil para avaliar a progressão da DP. Tanto a alta concentração e a diminuição dos níveis de ATP13A2 e  $\alpha$ -sinucleína podem ser usados como marcadores confiáveis no diagnóstico de DP.

Todavia o uso dos biomarcadores é limitado, fazendo-se necessário novas pesquisas. É de se esperar que no futuro existam métodos menos invasivos e melhores de tratamento e diagnóstico para a melhora da qualidade de vida do paciente.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALUDIN, Schekeb; SCHMILL, Lars-Patrick Andreas. **MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism.** 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34034347/>

ARMSTRONG, Richard. **What causes neurodegenerative disease?.** Folia Neuropathologica. 2020;58(2):93-112. doi:10.5114/fn.2020.96707. Disponível em: <https://www.termedia.pl/What-causes-neurodegenerative-disease-,20,41093,1,1.html>

BELOTI, Amanda. **O que é a doença de Parkinson.** 2018. Disponível em: <https://www.acesa.com/saude/arquivo/fisioterapia/2018/02/21-que-doenca-parkinson/>

BRITO, Gessica M. Rocha de; SOUZA, Sara Raquel Garcia de. **DISTÚRBIOS MOTORES RELACIONADOS AO MAL DE PARKINSON E A DOPAMINA.** 2019. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/2866/2019>

CABREIRA, Verónica; MASSANO, João. **Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização.** 2019. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11978/5774>

CALIFF, Robert M. **Biomarker definitions and their applications.** Exp Biol Med (Maywood). 2018 Feb;243(3):213-221. doi: 10.1177/1535370217750088. PMID: 29405771; PMCID: PMC5813875. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5813875/>

CHANG, Kuo-Hsuan; CHEN, Chiung-Mei. **The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease.** 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/7/597>

CHURCH, Frank C. **Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease.** Biomolecules. 2021 Apr 20;11(4):612. doi: 10.3390/biom11040612. PMID: 33924103; PMCID: PMC8074325. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8074325/>

CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA - CFBM. **RESOLUÇÃO Nº 346, DE 4 DE ABRIL DE 2022.** Habilitação de informática da saúde. Disponível em: <https://cfbm.gov.br/wp-content/uploads/2022/04/RESOLUCAO-CFBM-No-346-DE-4-DE-ABRIL-DE-2022-1.pdf>.

CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA - CFBM. **RESOLUÇÃO Nº 245, DE 19 DE SETEMBRO DE 2014**. Dispõe sobre a atribuição do Profissional Biomédico na área de Monitoramento Neurofisiológico Transoperatório. Disponível em: <https://cfbm.gov.br/wp-content/uploads/2014/09/RESOLUCAO-CFBM-No-245-DE-19-DE-SETEMBRO-DE-2014-1.pdf>

COSTA, Thaísa Dias De Carvalho. **A UTILIZAÇÃO DO ELETROENCEFALOGRAMA COMO BIOMARCADOR NA DOENÇA DE PARKINSON**. 2021.

COSTA, Jaqueline Pereira; SILVA, Jayana Catharine Fernandes. **ASSOCIAÇÃO DE ANTIOXIDANTES PARA INIBIÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**. 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/20634/1/TCC%20%20-.pdf>

COSTA, Maria Fernanda Baeta Neves Alonso da *et al.* **Validade diagnóstica de biomarcadores na doença de Parkinson: revisão sistemática e meta-análise**. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/sGQsHrzTKWXNfQzGrszgzgDN/?lang=pt&format=pdf>

DORSEY, E Ray *et al.* **The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic**. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311367/>

EMAMZADEH, Fatemeh N; SURGUCHOV, Andrei. **Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors**. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30214392/>

ESPEJO, Emilio Fernández *et al.* **Salivary ATP13A2 is a potential marker of therapy-induced motor complications and is expressed by inclusions in submandibular glands in Parkinson's disease**. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36081833/>

ESPEJO, Emilio Fernández *et al.* **Native  $\alpha$ -Synuclein, 3-Nitrotyrosine Proteins, and Patterns of Nitro- $\alpha$ -Synuclein-Immunoreactive Inclusions in Saliva and Submandibular Gland in Parkinson's Disease**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062880/>

FERREIRA, Bárbara de Brito *et al.* **Uso de Estimulação Cerebral Profunda (DBS) para o tratamento da Doença de Parkinson: uma revisão integrativa de literatura**. 2022. Research, Society and Development, v. 11, n. 8, e40911831277.

FILGUEIRA, Luíze Foizer. **TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR UTILIZADAS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON**. 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13055/1/21501687.pdf>

GOECKS, Jeremy; JALILI, Vahid; HEISER, Laura M.; GRAY, Joe W. **How Machine Learning Will Transform Biomedicine**. Department of Biomedical Engineering, Oregon Health & Science University, Portland 2020. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302841?ref=cra\\_js\\_challenge&fr=RR-1](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302841?ref=cra_js_challenge&fr=RR-1)

GOMES, Ana Beatriz Silva *et al.* **Doença de Parkinson: revisão de literatura**. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.5, p.47677-47698, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/29678/23399>

GUEDES, Erivânia Da Paz *et al.* **Doenças neurodegenerativas em adultos e idosos: um estudo epidemiológico descritivo**. Revista Neurociências, [S. l.], v. 29, p. 1–11, 2021. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12348>

HALLI-TIERNEY, Anne D.; LUKER, Jacquelynn; CARROLL, Dana G. **Parkinson Disease**. Am Fam Physician. 2020 Dec 1;102(11):679-691. PMID: 33252908. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33252908/>

HARIZ, Marwan; BLOMSTEDT, Patric. **Deep brain stimulation for Parkinson's disease**. J Intern Med. 2022;292(5):764-778. doi: 10.1111/joim.13541. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35798568; PMCID: PMC9796446. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9796446/>

HERMOSO, Fátima Damas. **Análisis de proteínas relacionadas con estrés oxidativo en saliva y suero de enfermos de Parkinson idiopático**. 2021. Disponível em: [https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/130414/Damas%20Hermoso%2c%20F%c3%a1tima\\_tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/130414/Damas%20Hermoso%2c%20F%c3%a1tima_tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2013. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv66777.pdf>

KRITSILIS, Marios; RIZOU, Sophia V.; KOUTSOUDAKI, Paraskevi N.; EVANGELOU, Konstantinos; GORGOULIS, Vassilis G.; PAPADOPOULOS, Dimitrios. **Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease**. Int J Mol Sci. 2018 Sep

27;19(10):2937. doi: 10.3390/ijms19102937. PMID: 30261683; PMCID: PMC6213570. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213570/>

LIMA, Jacqueline A. de *et al.* **ETIOPATOGENIA, CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA DESORDEM NEURODEGENERATIVA.** 2019. Disponível em: <https://repositorio.cruzeirodosul.edu.br/jspui/bitstream/123456789/349/3/ETIOPATOGENIA%2c%20CLINICA%20E%20TERAPEUTICA%20DA%20DOENCA%20DE%20PARKINSON.pdf>

LIU, Changliang; KAESER, Pascal S. **Mechanisms and regulation of dopamine release.** *Curr Opin Neurobiol.* 2019 Aug;57:46-53. doi: 10.1016/j.conb.2019.01.001. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30769276; PMCID: PMC6629510. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629510/>

NIELSEN, Nick Schou; SKOVBØLLING, Sara Lyngby. **Nonmotoriske symptomer ved Parkinsons sygdom.** 2021. Disponível em: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/nonmotoriske-symptomer-ved-parkinsons-sygdom>

NOGUEIRA, Ritaley Dos Santos Da Conceição; CALMON, Ana Beatriz Nogueira Da Gama Pereira. **Análise Epidemiológica de pacientes com doença de Parkinson nos últimos 5 anos nas regiões brasileiras.** *Revista de Saúde*, v. 13, n. 1, 2022. Disponível em: <http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/RS/article/view/2764>

OLIVEIRA, Anderson Silva. **TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA, TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ENVELHECIMENTO POPULACIONAL NO BRASIL.** *Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, [S. l.], v. 15, n. 32, p. 69–79, 2019. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/48614>

PASHAZADEH-PANAHI, Paria; HASANZADEH, Mohammad. **Revolution in biomedicine using emerging of picomaterials: A breakthrough on the future of medical diagnosis and therapy.** *Pharmaceutical Analysis Research Center, Tabriz University of Medical Science*, 2019. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219344038?ref=cra\\_js\\_challenge&fr=RR-1](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219344038?ref=cra_js_challenge&fr=RR-1)

RADHAKRISHNAN, Divya M.; GOYAL, Vinay. **Parkinson's disease: A review.** 2018. Disponível em: <https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2018;volume=66;issue=7;spage=26;epage=35;aualast=Radhakrishnan#>

SANTOS, Bianca Ferreira. **Desenvolvimento de um biossensor eletroquímico para a detecção de um biomarcador associado a doenças neurodegenerativas.** 2021.

SANTOS, Giovanni Ferreira *et al.* **Doença de Parkinson: Padrão epidemiológico de internações no Brasil.** 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24535/21927>

SIMON, David K.; TANNER, Caroline M.; BRUNDIN, Patrik. **Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology.** Clin Geriatr Med. 2020 Feb;36(1):1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31733690; PMCID: PMC6905381. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6905381/>

TANG, Shijie; YUAN, Kai; CHEN, Luonan. **Molecular biomarkers, network biomarkers, and dynamic network biomarkers for diagnosis and prediction of rare diseases.** 2022. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667325822003065?ref=cra\\_js\\_challenge&fr=RR-1](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667325822003065?ref=cra_js_challenge&fr=RR-1)

TOLOSA, Eduardo; GARRIDO, Alicia; SCHOLZ, Sonja W.; POEWE, Werner. **Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease.** Lancet Neurol. 2021 May;20(5):385-397. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2. PMID: 33894193; PMCID: PMC8185633. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185633/>

WALLER, Sophie *et al.* **The initial diagnosis and management of Parkinson's disease.** 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34713282/>