

## Diagnóstico e influência da dopamina na doença de Parkinson

Diagnosis and influence of dopamine in Parkinson's disease

Diagnóstico e influencia de la dopamina en la enfermedad de Parkinson

Déborah Ellen Alves Vieira Santos<sup>1</sup>, Emílio Conceição de Siqueira<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar o diagnóstico e as repercussões dos problemas relacionados à Doença de Parkinson (DP) e o papel desempenhado pela dopamina. **Revisão bibliográfica:** A DP é uma doença neurodegenerativa que, classicamente, manifesta sintomas motores, como tremores, enrijecimento muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Além disso, podem estar presentes sintomas não motores, como declínio cognitivo, distúrbios do sono, depressão e distúrbios gastrointestinais. Sua causa é considerada idiopática, mas está associada à perda de células liberadoras de dopamina na substância negra do mesencéfalo, levando à depleção desse neurotransmissor, o qual desempenha um papel fundamental nas funções motoras do corpo. O diagnóstico e a terapia precoces são vitais, mas, nessa fase, nenhum exame é suficientemente preciso, de modo que a análise dos sintomas e o histórico médico anterior são os fatores determinantes para o diagnóstico. **Considerações finais:** A DP é um distúrbio neurológico e é mais frequente na população geriátrica. Apesar dos avanços da medicina, ainda é uma condição irreversível, para a qual o manejo farmacológico se baseia na reposição de dopamina, representada pela levodopa/carbidopa, para estabilizar os sintomas, embora não impeça a evolução desfavorável.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson, Diagnóstico, Dopamina.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the diagnosis and repercussions of problems related to Parkinson's Disease (PD) and the role played by dopamine. **Literature review:** PD is a neurodegenerative disease, which, classically, manifests motor symptoms such as tremors, muscle stiffening, bradykinesia and postural instability. In addition, non-motor symptoms may be present such as cognitive decline, sleep disorders, depression and gastrointestinal disorders. Its cause is considered idiopathic, but it is associated with loss of dopamine-releasing cells in the substantia nigra of the midbrain, leading to depletion of this neurotransmitter, which plays a key role in the body's motor functions. Early diagnosis and therapy are vital, but, at that stage, no test is sufficiently accurate, in such a way that symptom analysis and previous medical history are the determining factors for diagnosis. **Final considerations:** PD is a neurological disorder and is more frequent among the elderly. Despite medical advances, it is still an irreversible condition, for which the pharmacological management is based on replenishing dopamine, represented by levodopa/carbidopa, in order to stabilize the symptoms, although it does not prevent the unfavorable evolution.

**Keywords:** Parkinson's disease, Diagnosis, Dopamine.

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar el diagnóstico y las repercusiones de los problemas relacionados con la Enfermedad de Parkinson (EP) y el papel que juega la dopamina. **Revisión bibliográfica:** La EP es una enfermedad neurodegenerativa que, clásicamente, manifiesta síntomas motores como temblores, rigidez muscular, bradicinesia e inestabilidad postural. Además, pueden presentarse síntomas no motores como deterioro cognitivo, trastornos del sueño, depresión y trastornos gastrointestinales. Su causa se considera idiopática,

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS), Vassouras - RJ.

pero se asocia a la pérdida de células liberadoras de dopamina en la sustancia negra del mesencéfalo, lo que conduce a la depleción de este neurotransmisor, que desempeña un papel clave en las funciones motoras del organismo. El diagnóstico y la terapia precoz son vitales, pero, en esa fase, ningún examen es suficientemente preciso, de tal forma que el análisis de los síntomas y la historia clínica previa son los factores determinantes para el diagnóstico. **Consideraciones finales:** La EP es un trastorno neurológico, con especial incidencia en el grupo geriátrico. A pesar de los avances médicos, sigue siendo una enfermedad irreversible, cuyo tratamiento farmacológico se basa en la reposición de dopamina, representada por la levodopa/carbidopa, para estabilizar los síntomas, aunque no evita la evolución desfavorable.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson, Diagnóstico, Dopamina.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurológica crônica e progressiva, acompanhada de sintomas motores (SM) e sintomas não motores (SNM). Esse distúrbio é ocasionado devido à perda de neurônios nigroestriatais dopaminérgicos, em conjunto com disfunções nos neurotransmissores colinérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos. A DP tem como consequência uma série de deficiências motoras, cognitivas e comportamentais, com a redução da capacidade de execução de programas inibitórios, podendo levar a comportamentos impulsivos.

Essa impulsividade é definida como a tendência de agir prematuramente sem planejamento e pode ser dividida em impulsividade cognitiva e motora. A impulsividade cognitiva baseia-se na incapacidade de inibir as demandas cognitivas que levam a gratificação imediata, enquanto a impulsividade motora refere-se à inibição prejudicada reativa (sem a inibição motora) e proativa (deficiência na retenção da resposta (ASSOGNA F, et al., 2020).

Essa patologia neurológica foi descrita em 1817 por James Parkinson, o qual descreveu os sinais e sintomas desta doença que mais tarde foi batizada com seu nome (GOETZ CG, 2011; KEMPSTER PA, et al., 2007). Atualmente, é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, com prevalência de 0,3% de toda a população e cerca de 1% em pessoas com mais de 60 anos. Cerca de um milhão de americanos encontram-se afetados pela DP e por volta de 60 mil novos casos são diagnosticados a cada ano. Em todo o mundo, aproximadamente 7 a 10 milhões de pessoas são consideradas afetadas pela doença. Estima-se que homens são 1,5 vezes mais propensos a desenvolverem DP quando comparados com as mulheres (BRANDÃO PRP e GRIPPE TC, 2017).

A fisiopatologia da DP é explicada pela perda ou degeneração de neurônios na substância negra e o desenvolvimento de Corpos de Lewy, um sinal característico da doença que é definido como agregados intracelulares anormais (BEITZ JM, 2014). Essas agregações de proteínas contêm, principalmente, alfa-sinucleína, que prejudica o funcionamento ideal dos neurônios e são consideradas o principal relato neuropatológico do comprometimento motor na DP (LATIF S, et al., 2021). Nesse sentido, os sintomas da doença são caracterizados de acordo com os estágios da doença e com a perda de neurônios nigroestriatais dopaminérgicos e, estima-se que 80% desses neurônios encontram-se degenerados antes das manifestações motoras se iniciarem (GONÇALVES IG e SOUZA MCA, 2023).

A apresentação clínica clássica de sintomas motores inclui bradicinesia, tremor de repouso e rigidez além de instabilidade postural e alterações na marcha. Esses distúrbios motores causam incapacidade progressiva com prejuízo nas atividades da vida diária e redução da qualidade de vida. Embora os sintomas motores clássicos sejam os pilares dos critérios diagnósticos atuais, o desenvolvimento de instabilidade postural e dificuldades crescentes de marcha, bem como disfagia e disartria, impulsionam a progressão da incapacidade motora (TOLOSA E, et al., 2021; BRANDÃO PRP e GRIPPE TC, 2017).

No que tange sintomas não motores, estão presentes as alterações na cognição, comportamentais, falha do sistema nervoso autônomo, distúrbios sensoriais e do sono. Além disso, existem apresentações classificadas como pródromos, as quais podem ocorrer antes do início dos sintomas motores clássicos como hiposmia, depressão, transtorno comportamental de movimento rápido dos olhos, ansiedade, sonolência

diurna excessiva e constipação. No geral, eles podem ser classificados em distúrbios de função autonômica, distúrbios do sono, distúrbios cognitivos e psiquiátricos e sintomas sensoriais (BRANDÃO PRP e GRIPPE TC, 2017; MARTINS NIM, et al., 2019).

Um dos principais fatores que prejudicam a qualidade de vida em indivíduos com DP em seu estágio inicial são os sintomas não motores (SNM), os quais prejudicam a funcionalidade diária do indivíduo e geram a deterioração da saúde mental resultado das mudanças impostas para adaptar-se ao contexto da perda autonomia e ao cenário da doença (ZHAO N, et al., 2021). Alguns desses sintomas podem se manifestar dez ou mais anos antes do diagnóstico da doença e precedem as manifestações motoras além de se tornarem mais graves para os pacientes do que os sintomas motores (BRANDÃO PRP e GRIPPE TC, 2017).

Atualmente, existem duas condições patológicas com semelhança na nomenclatura, mas que devem ser devidamente diferenciadas. O quadro de parkinsonismo se refere ao conjunto de sintomas motores que são semelhantes aos manifestados na Doença de Parkinson, mas que podem ter determinantes distintos. O parkinsonismo pode ser oriundo de uma variedade de condições, abordando doenças neurodegenerativas, efeitos colaterais de medicamentos, injúrias cerebrais ou demais condições médicas (MARQUES DS, et al., 2023). Os sintomas típicos do parkinsonismo abrangem tremor, rigidez muscular, bradicinesia, instabilidade postural e distúrbios de marcha. Assim como na Doença de Parkinson, o parkinsonismo pode prejudicar a qualidade de vida e incapacitar o portador (ROCHA NP, et al., 2023).

É transcendente relatar que o parkinsonismo não é obrigatoriamente equivalente à Doença de Parkinson. Enquanto a Doença de Parkinson é uma condição específica com particularidades distintas, o parkinsonismo é uma condição mais abrangente que engloba uma variedade de condições que podem cursar com sintomas semelhantes (BRANDÃO PRP e GRIPPE TC, 2017). O diagnóstico específico do parkinsonismo exige uma avaliação médica abrangente para estabelecer o determinante dos sintomas. O tratamento do parkinsonismo será direcionado ao fator específico e pode envolver o uso de medicamentos para manejar os sintomas motores, terapia física e ocupacional, e abordagens terapêuticas voltados à causa subjacente (GONÇALVES IG e SOUZA MCA, 2023).

O parkinsonismo vascular é desencadeado por diminutos e vários acidentes vasculares na porção cerebral que codifica informações sobre a posição e movimento e podem cursar com os sintomas do Parkinson, tais como a rigidez, lentidão, marcha com passos curtos e lentos e a afasia. O diagnóstico diferencial é difícil, mas os sintomas da isquemia, diferentemente do Parkinson, tendem a surgir espontaneamente e não evoluem (BRANDÃO PRP e GRIPPE TC, 2017). A degeneração corticobasal é uma forma incomum de parkinsonismo, que implica a região psíquica e aparenta os mesmos sintomas da doença. A condição tem caráter ipsilateral e pode resultar na síndrome do “membro estranho”, caracterizado pela falsa impressão de mobilidade independente dos membros inferiores e superiores (SCALZO PL, et al., 2018).

A demência com corpos de Lewy implicam prejuízos à memória e pensamento. A sintomatologia cursa com alucinações visuais, rigidez muscular, bradicinesia e tremores. Normalmente, é rara na faixa etária inferior aos 65 anos, mas torna-se mais comum após os 75 anos (MARQUES DS, et al., 2023). No parkinsonismo desencadeado por medicações, os acometidos desenvolvem a doença com todo o quadro clínico citado após a administração de drogas atuantes no bloqueio da ação da dopamina, dentre as quais pode-se citar os antipsicóticos, a metoclopramida e o proclorperazina (BANG Y, et al., 2021).

A atrofia de múltiplos sistemas é um desequilíbrio neural originado pela síntese excessiva do proteico alfa-sinucleína, o qual ocasiona atrofia celular do sistema nervoso. As regiões mais atingidas são os gânglios, o cérebro basal e o cerebelo. As implicações são acometimento motor, perda de equilíbrio e também em funções involuntárias (MARTINS NIM, et al., 2019).

O tremor essencial é uma forma de distúrbio mais visível durante as ações, ou seja, quando as mãos estão engajadas em realizar uma ação, como segurar um copo ou manusear um objeto. Este, na maioria das vezes, é confundido com o Parkinson, em virtude da frequência do tremor nas atividades diárias. Contudo, pode ser empregado para se obter um diagnóstico diferencial, pois na doença o tremor encontrado é detectado no repouso e quase inexistente durante a movimentação (POEWE W, 2008).

A paralisia supranuclear progressiva manifesta-se na terceira idade, acompanhada de instabilidade postural e quedas, redução dos movimentos oculares e lentificação cognitiva. Majoritariamente, devido à trajetória clínica, é associada com o mal de Parkinson e demais moléstias parkinsonianas atípicas. Se caracterizam neuropatologicamente por gliose com placas astrocíticas, depósitos de emaranhados neurofibrilares imunorreativos a tau e perda neuronal em zonas especiais do cérebro, principalmente o núcleo subtalâmico e a substância negra (MARQUES DS, et al., 2023).

Nesse sentido, o objetivo desta revisão de literatura foi analisar o diagnóstico e as repercussões dos problemas relacionados à doença de Parkinson, buscando apresentar a relevância da dopamina nessa doença, além das opções terapêuticas.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O diagnóstico da DP é atualmente baseado em critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Doença de Parkinson do Reino Unido (*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria*). De acordo com esses critérios, os sintomas para diagnosticar a DP são bradicinesia e pelo menos um dos seguintes: rigidez muscular, tremor de repouso de 4-6 Hz e instabilidade postural não ocasionada por disfunção visual primária, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva. Também de acordo com esse critério, o início unilateral, tremor de repouso, progressão dos distúrbios, assimetria, boa resposta a levodopa, curso clínico de 10 anos ou mais, são algumas características que servem como critérios positivos prospectivos de suporte para a DP, sendo que pelo menos três deles precisam ser evidenciados para diagnosticar definitivamente a doença (MONTEIRO D, et al., 2017).

Os exames convencionais de neuroimagem são responsáveis por medir a perda de tecido cerebral devido à morte de neurônios, contudo não são usados rotineiramente porque são menos sensíveis aos estágios iniciais e por isso, possui um pequeno papel no diagnóstico (SOUZA RA, et al., 2021). Não está claro que alguns exames, como ressonância magnética (RM), ultrassonografia, tomografia por emissão de pósitrons (PET), são significativos para o diagnóstico. Técnicas mais avançadas mostraram ser mais específicas e com um maior potencial para identificação de tecidos degenerados, como o Mapeamento de Susceptibilidade Quantitativa (MSQ).

Para mapear o declínio cognitivo nos pacientes afetados pela DP, os testes neuropsicológicos desempenham um importante papel e podem ser utilizados desde o estágio inicial da doença, conseguindo-se, com isso, obter um mapeamento e análise mais precisa dos resultados com o passar do tempo (MONTEIRO D, et al., 2017).

Atualmente, os resultados demonstram uma alta prevalência e uma mudança significativa ao longo do tempo, porém com gravidade leve. Além disso, a associação de mais SNM com o avanço da idade foi estabelecida como um fator de risco para taxa geral de progressão e foi evidenciada que, em pessoas que não receberam o tratamento no início, teve uma piora e aumento da progressão dos SNM da DP (SIMUNI et al., 2018). Os SNM normalmente não respondem a terapia de dopamina, além de precederem os sintomas motores da doença, impactando precocemente a qualidade de vida dos indivíduos com DP. Sabe-se que, aproximadamente, 90% dos pacientes com DP apresentam sintomas não motores durante o curso da doença (GONÇALVES IG e SOUZA MCA, 2023).

A demência afeta mais da metade de todos os pacientes dentro de 10 anos após o diagnóstico, e é considerada um dos sinais mais debilitantes evidenciados na DP e possui influência na qualidade de vida dos indivíduos afetados, com implicações no ramo social e econômico (SUNG S, et al., 2018). A progressão da demência na DP está relacionada ao acúmulo de alfa-sinucleína, amiloide-beta e proteína TAU e suas interações. Diante da evidência significativa desta síndrome na DP, uma análise e compreensão de dados da evolução da doença em pacientes com risco elevado de demência é importante, pois com isso pode-se obter a identificação precoce da demência nesses indivíduos. Os eventos pioneiros na progressão da DP em pacientes com risco de demência incluem comportamento de sono, REM e disfunção olfativa, seguidos por mudanças visuais e disfunção cognitiva (DEUEL LM e SEEBERGER LC, 2020; SEZGIN M, et al., 2019).

Um dos sintomas motores da doença é o tremor parkinsoniano, o qual ocorre na maioria das vezes quando o paciente se encontra em repouso, podendo também apresentar tremor postural. É imprescindível o conhecimento da "família de tremores" relacionados a DP para a clínica, pois o reconhecimento e classificação dos tremores posturais podem auxiliar na escolha do melhor tratamento farmacológico para o paciente. Nele, observou-se uma maior frequência de tremores posturais e tremores reemergentes em relação aos tremores de repouso. Alguns tremores podem não apresentar mudança clínica ao ser administrada a levodopa, enquanto outros pacientes relatam melhora no tremor após a administração do medicamento (CHAUDHURI KR, et al., 2010).

Sabe-se que a dopamina é um modulador crucial para efeitos no comportamento atual e no comportamento futuro, como o aprendizado. Em 1970, foram realizados estudos sobre lesões completas de vias dopaminérgicas, sendo possível observar uma redução grave dos movimentos, semelhante aos efeitos de DP em estágio avançado. O estágio da doença está intimamente relacionado aos sintomas observados e, principalmente, à perda de neurônios dopaminérgicos e, por conseguinte, à redução da liberação de dopamina (CHAUDHURI KR, et al., 2010).

Dentre as terapias médicas incluem farmacoterapia e alternativas não farmacológicas, como a prática de exercícios, grupos de apoio, fonoaudiológico e nutrição (FILIPPIN NT, et al., 2014). A escolha do melhor tratamento farmacológico depende do estágio da doença, da idade do paciente, dos sintomas observados e da relação benefício/risco de tratamentos (SCALZO PL, et al., 2018).

Atualmente está sendo analisada a eficácia da levodopa e de agonistas de dopamina (AD) após a estimulação cerebral profunda (ECP) do núcleo subtalâmico (NST). A ECP NST é um tratamento realizado com pacientes com DP grave por complicadas flutuações motoras e discinesias, e auxilia na melhora de sinais responsivos aos medicamentos. Evidências apontam que o seguimento de curto e médio prazo, a AD após ECP NST é mais segura e viável para 60% da amostra, enquanto a longo prazo, a levodopa é a única monoterapia viável, enquanto a AD não é tolerada pelos pacientes (DEUEL LM e SEEBERGER LC, 2020).

Existem dois fenótipos diferentes de tremores DP, os quais apresentam uma fisiopatologia diferente e necessitam tratamento diferenciado. O tremor reemergente é caracterizado por tratar-se de uma continuação do tremor de repouso durante postura estável e apresenta base dopaminérgica, a qual é responsiva ao tratamento medicamentoso com levodopa. Contudo, o tremor postural puro possui fisiopatologia pautada na base amplamente não-dopaminérgica sendo assim não responsiva ao tratamento com levodopa (DIRKX MF, et al., 2018).

Uma classe de medicamentos pode ser adicionada à levodopa para reduzir as complicações motoras do medicamento, como os agonistas da dopamina (AD) e os inibidores da recaptção da dopamina (IRDs); dentre eles estão os inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) e os inibidores da monoamina oxidase tipo B (MAO-B). O estudo de Souza RA, et al. (2021) tem como objetivo avaliar a eficácia desses fármacos adjuvantes em pacientes com DP. Nele, o inibidor da COMT é um agente adjuvante considerado fraco quando comparado com AD e inibidor da MAO-B. Efeitos adversos foram relatados entre os participantes da pesquisa, como confusão e psicose entre aqueles que receberam agonistas dopaminérgicos ou inibidores da MAO-B e diarreia entre aqueles que receberam inibidores da COMT, ocasionando a retirada do tratamento randomizado nos pacientes (CHESLOW L, et al., 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Parkinson (DP) é caracterizada pela degeneração de neurônios dopaminérgicos e posterior desenvolvimento de Corpos de Lewy, ocasionando uma acentuada perda de dopamina e um comprometimento do controle motor. Os sintomas da doença são caracterizados de acordo com os estágios da doença e com a perda de neurônios, e podem ser divididos em motores e não motores. Para se obter um diagnóstico definitivo da DP, uma adequada anamnese, exame físico e avaliação do paciente são fatores relevantes e que devem ser cautelosamente avaliados. Analisar a duração e evolução dos sintomas, uso de medicamentos, sintomas relacionados a DP e sua natureza, observação do tremor, marcha, tônus muscular,

postura e rigidez são algumas providências que o profissional deve se atentar ao analisar um paciente com possível DP. Evidencia-se que a dopamina é o neurotransmissor mais importante e mais afetado na DP, e que sua diminuição é altamente prejudicial aos indivíduos. Nesse sentido, medicamentos de Terapia de Reposição de dopamina (TRD), como levodopa, são altamente empregados nos estágios iniciais da doença e possuem alta eficiência nos pacientes. Outros fármacos estão sendo estudados para serem potencialmente usados em pacientes com DP, como os Agonistas de dopamina e os Inibidores da recaptção da dopamina (IRDs), entretanto os estudos evidenciam uma discrepância entre os resultados, sugerindo que mais estudos com mais participantes sejam realizados.

## REFERÊNCIAS

1. ASSOGNA F, et al. Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol*, 2020; 18(4): 277-287.
2. BANG Y, et al. Recent advances in the pathology of prodromal non-motor symptoms olfactory deficit and depression in Parkinson's disease: clues to early diagnosis and effective treatment. *Arch Pharm Res*, 2021; 44(6): 588-604.
3. BEITZ JM. Parkinson's disease: a review. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 2014; 6(1): 65-74.
4. BRANDÃO PRP e GRIPPE TC. Impacto dos Sintomas não motores e qualidade de vida na doença de Parkinson. *Academia Brasileira de Neurologia*. São Paulo, 2017.
5. CHAUDHURI KR, et al. A não declaração de sintomas não motores da doença de Parkinson aos profissionais de saúde: um estudo internacional usando o questionário de sintomas não motores. *Distúrbios do Movimento*, 2010; 25(6): 704-709.
6. CHESLOW L, et al. Emerging targets for the diagnosis of Parkinson's disease: examination of systemic biomarkers. *Biomark Med*, 2021; 15(8): 597-608.
7. DEUEL LM e SEEBERGER LC. Complementary Therapies in Parkinson Disease: a Review of Acupuncture, Tai Chi, Qi Gong, Yoga, and Cannabis. *Neurotherapeutics*, 2020; 17(4): 1434-1455.
8. DIRKX MF, et al. The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology*, v. 90, n. 13, p. e1095-e1103, 2018.
9. FILIPPIN NT, et al. Qualidade de vida de sujeitos com doença de Parkinson e seus cuidadores. *Fisioterapia em Movimento*, Curitiba, 2014; 27(1): 57-66.
10. GOETZ CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2011; 1(1): a008862.
11. GONÇALVES IG e SOUZA MCA. Abordagem geral da doença de Parkinson. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2023; 44: e12557.
12. KEMPSTER PA, et al. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology*, 2007; 69: 482-485.
13. LATIF S, et al. Dopamine in Parkinson's disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 2021; 522: 114-126.
14. MARQUES DS, et al. Manifestações não motoras da doença de Parkinson. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2023; 23(8): e13684.
15. MARTINS NIM, et al. Variáveis demográficas e clínicas como preditoras diferenciais de alteração cognitiva na doença de Parkinson. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 2019; 22.
16. MONTEIRO D, et al. Prática mental após fisioterapia mantém a mobilidade funcional de pessoas com doença de Parkinson. *Fisioter Pesqui.*, 2017; 25(1): 65-73.
17. POEWE W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European J of neurology*, 2008; 15: 14-20.
18. ROCHA NP, et al. Avaliação cognitiva na doença de Parkinson: aplicando as recomendações da Movement Disorder Society em uma população com baixo nível de educação formal. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 2023; 81: 119-127.
19. SCALZO PL, et al. Caracterização da dor em pacientes com doença de Parkinson. *Revista Brasileira de Neurologia*, 2018; 54(4): 19-25.
20. SEZGIN M. et al. Parkinson's disease dementia and Lewy body disease. *Seminars in neurology*, 2019; 39(2): 274-282.
21. SIMUNI T, et al. Baseline prevalence and longitudinal evolution of non-motor symptoms in early Parkinson's disease: the PPMI cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 89, n. 1, p. 78-88, 2018
22. SOUZA RA, et al. Biomarcadores clínicos de sintomas não motores na doença de Parkinson. *Revista Neurociências*, 2021; 29.

23. SUNG S, et al. Parkinson disease: a systemic review of pain sensitivities and its association with clinical pain and response to dopaminergic stimulation. *Journal of the neurological sciences*, 2018; 395: 172-206.
24. TOLOSA E, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet neurology*, 2021; 20(5): 385–397.
25. ZHAO N, et al. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2021; 27(3): 270–279.