



BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

JULIA DE JESUS SANTOS; MARINA TOSI DA ROCHA; BRUNO REIS MOREIRA
NACANO; FRANCO CLAUDIO BONETTI

RESUMO

Este estudo aborda o papel dos biomarcadores no diagnóstico e tratamento da Doença de Parkinson (DP), uma condição neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos e manifestações motoras e não motoras, como tremores, rigidez, alterações no padrão de sono e ansiedade. A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo e, frequentemente, é diagnosticada em estágios avançados, o que limita as opções terapêuticas. O objetivo do trabalho foi revisar a literatura científica publicada entre 2018 e 2024 sobre biomarcadores utilizados no diagnóstico precoce e manejo da DP, enfatizando sua relevância para intervenções terapêuticas mais eficazes. A metodologia baseou-se em uma revisão sistemática em bases como SciELO, PubMed e Google Acadêmico, com critérios rigorosos de seleção que resultaram na análise de dez estudos relevantes. Os resultados destacaram biomarcadores bioquímicos, como alfa-sinucleína e microRNAs, marcadores genéticos e inflamatórios, além de técnicas de imagem modernas, incluindo ressonância magnética e aprendizado de máquina. Esses métodos possibilitam a identificação de alterações neuropatológicas precoces, antes mesmo do surgimento dos sintomas motores, ampliando a precisão diagnóstica e permitindo a personalização do tratamento. Contudo, desafios permanecem, incluindo a necessidade de padronização de métodos analíticos e a realização de estudos multicêntricos com grandes amostras. A pesquisa conclui que a integração de biomarcadores e tecnologias avançadas representa um avanço promissor para o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Essa abordagem tem o potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o impacto da DP, oferecendo um prognóstico mais favorável e intervenções direcionadas às necessidades individuais.

Palavras-chave: Diagnóstico; Inflamação neurodegenerativa; Neuroimagem.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta o controle motor e está associada à perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, reduzindo os níveis de dopamina e resultando em sintomas como tremores, rigidez muscular e bradicinesia (JANKOVIC, 2008; KALIA; LANG, 2015). Além dos sintomas motores, a DP pode causar manifestações não motoras, como depressão e distúrbios do sono, impactando a qualidade de vida dos pacientes (POEWE et al., 2017). Descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817, a DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, com mais de 4 milhões de casos no mundo e cerca de 200 mil no Brasil, tendência que deve aumentar devido ao envelhecimento populacional (BRASIL, 2022).

Os biomarcadores desempenham um papel crucial no diagnóstico precoce e no manejo

da DP, especialmente aqueles relacionados a sintomas não motores, como marcadores clínicos, bioquímicos, genéticos e de imagem (SOUZA et al., 2021). Fatores genéticos, como polimorfismos no gene SNCA e mutações em LRRK2, e ambientais, como exposição a pesticidas, também influenciam na progressão da doença (CARVALHO et al., 2021). A identificação de biomarcadores sensíveis e específicos pode aprimorar o diagnóstico e possibilitar intervenções mais eficazes e personalizadas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico, com a utilização das palavras-chave: Biomarcadores; Doença de Parkinson; Diagnóstico; Inflamação neurodegenerativa; Neuroimagem, utilizando os seguintes critérios de exclusão: Artigos publicados fora do período de 2018 a 2024; Artigos que não abordam diretamente o tema e artigos sem acesso ao texto completo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 159.738 artigos com a utilização das palavras-chave. Após a utilização dos critérios de exclusão, restaram 10 artigos presentes na tabela 1.

Tabela 1.

Ano/Ano	Título	Objetivo	Metodologia	Conclusão	
2018 Maria Fernanda Bacchi Almeida de Souza Ferreira Reis Silva Kämpfer Garcia Machado Ferreira Araújo Ferreira Garcia De Lencastre	Validação diagnóstica de biomarcadores na doença de Parkinson: uma revisão sistemática e metanálise	Identificar biomarcadores para a doença de Parkinson. Revisão sistemática e metanálise.	Os estudos foram publicados nas bases de dados: Cochrane, LILACS, PubMed, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, Open Access, ProQuest e Google Scholar, com data inicial de 3 de maio de 2018 e atualização em 20 de março de 2019. Ao todo, 22 estudos foram incluídos utilizando a ferramenta Quality Assessment para Estudos de Diagnóstico e o Gráfico de Borello 1.1.	Anticorpos séricos e citocinas podem ser usados como biomarcadores diagnósticos na doença de Parkinson.	
2020 Mário Garcia Garcia Garcia Garcia	Análise dos biomarcadores da doença de Parkinson.	Avaliar os biomarcadores da doença de Parkinson. Revisão sistemática e metanálise.	A revisão de literatura abordou os estudos relacionados à "doença de Parkinson" e "biomarcadores", com a seleção de artigos publicados nas bases de dados MEDLINE e Scopus, publicados entre 2010 e 2020. Foram definidos critérios de inclusão: que os artigos fossem completos, disponíveis em português ou inglês. No total, 10 artigos foram incluídos na revisão.	As alterações bioquímicas da doença de Parkinson variam conforme o gene mutado. Tanto o gene PARK1, PARK2 e LRRK2, quanto o gene LRRK2, estão envolvidos na evolução da doença. O gene PARK1 e PARK2 estão associados a formas recessivas e o gene LRRK2 a formas dominantes. Biomarcadores podem ser usados para diagnóstico precoce, permitindo o tratamento.	
2022 Wanderley Toledo Santos.	O estudo O estudo O sangue dos os resultados metabolômico buscou para identificar descoberta biomarcadores e o soro obtido. As de e vias amostras foram biomarcado metabólicas res no sororeguladas na de pacientesdoença decromatografia com doençaParkinson, on de analisando Parkinson variações nos metabólitos do soro por	O estudo O estudo O sangue dos os resultados metabolômico buscou para identificar descoberta biomarcadores e o soro obtido. As de e vias amostras foram biomarcado metabólicas res no sororeguladas na de pacientesdoença decromatografia com doençaParkinson, on de analisando Parkinson variações nos metabólitos do soro por	O estudo O estudo O sangue dos os resultados metabolômico buscou para identificar descoberta biomarcadores e o soro obtido. As de e vias amostras foram biomarcado metabólicas res no sororeguladas na de pacientesdoença decromatografia com doençaParkinson, on de analisando Parkinson variações nos metabólitos do soro por	O estudo O estudo O sangue dos os resultados metabolômico buscou para identificar descoberta biomarcadores e o soro obtido. As de e vias amostras foram biomarcado metabólicas res no sororeguladas na de pacientesdoença decromatografia com doençaParkinson, on de analisando Parkinson variações nos metabólitos do soro por	O estudo O estudo O sangue dos os resultados metabolômico buscou para identificar descoberta biomarcadores e o soro obtido. As de e vias amostras foram biomarcado metabólicas res no sororeguladas na de pacientesdoença decromatografia com doençaParkinson, on de analisando Parkinson variações nos metabólitos do soro por

	estratégias <u>metabolômicas</u>	QTOF- MS).	diagnóstico e alvos terapêuticos
2021 Robson Arruda Souza; Ivannão Victor Torresna Vieira; Jairo de Pereira da Silva.	Biomarcado o objetivo res clínicos deste trabalho de sintomas foi identificar e discutir as características dos principais bio marcadores clínicos de sintomas não motores na doença de Parkinson.	Realizou-se uma busca sistemática por artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Science Direct por artigos publicados entre 2008 e 2018.	Os sintomas não motores da doença de Parkinson podem auxiliar na identificação de grupos de risco, na compreensão da etiologia precoce e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Contudo, isoladamente esses sintomas carecem de especificidade e sensibilidade para qualificar o rastreamento do risco de DP na população.
2022 Alicia Rafaela Martinez Accioly.	O objetivo deste trabalho consistiu em desenvolver modelos de ressonância de predição magnética do diagnóstico precoce da máquina, a partir de características em fase precoce radiômicas extraídas de imagem de ressonância magnética do neostriado em indivíduos na fase precoce da doença de Parkinson.	Foi conduzido um estudo caso-controle com 70 pacientes de Parkinson de início precoce e 22 controles, utilizando imagens ponderadas em T1 para segmentação do neostriado e extração de 108 características radiômicas. Foram testados 11 algoritmos de aprendizado de máquina, e os quatro melhores foram usados para criar modelos de classificação com validação cruzada k-fold JO e dados normalizados e reduzidos.	Conclui-se que o diagnóstico por aprendizado de máquina apresentou boa performance na detecção da doença de Parkinson em fase precoce a partir de características radiômicas de ressonância magnética do neostriado.
2019 Verônica Cabreira; João Massano.	Doença de Parkinson: aborda Revisão doença de Parkinson, Clínica e Atualização destacando fisiopatologia, diagnóstico, tratamentos	O artigo A revisão bibliográfica foi baseada em artigos publicados na Pubmed/Medline e em informações do International Parkinson Movement Disorder	Apesar dos marcadores patológicos da doença serem bem conhecidos nomeadamente a deposição progressiva de alfa-sinucleína no sistema nervoso central, a fisiopatologia

	atuais e Society (MOS). Ada DP está longe de avanços comoseleção dos artigos,estar esclarecida. em biomarcadores feita com base em sua parte porque múltiplas e novasrelevância evias estão envolvidas terapias. atualidade.inclui no processo publicações em inglêsneurodegenerativo. ou português, datadas entre 1988 e 2018.	
2005 FlávioDoença deEste artigo temNa Atrofia Muhi ssisO diagnóstico da Augusto Parkinson por objetivotêmica (AMS), aDoença de Parkinson Sekeff fornecer uma resposta a agentes(DP) é geralmente Sallem; visão geral das dopaminérgicos pode simples nos casos ser si milar úpicos, mas		

Epifanio Barbosa, Rêis		discutindo as dificuldades que podem ocorrer no diagnóstico da doença de Parkinson.	A literatura da Doença de Parkinson (DP) tem sido permeada por avanços e desafios. No entanto, embora a base genética e fisiológica seja conhecida, a DP continua sendo uma das doenças neurológicas mais desafiadoras, com sintomas que variam significativamente entre indivíduos, o que dificulta o diagnóstico preciso.	tem-se uma avaliação quanto à validade de alguns biomarcadores e a importância de diagnósticos alternativos. Com o avanço das tecnologias, sobre condições genéticas e biomarcadores que podem ser usados para detectar a doença de Parkinson, há uma necessidade de padronização e validação de métodos de diagnóstico e monitoramento da doença, bem como a necessidade de mais pesquisas para entender melhor a fisiopatologia da doença.
2022 André Moura Paes, Maria José, Rafaela Ignotski, Alina Oliveira Aguiar, Luciana Lima Louf Silva, Laís Mendes, Marlene Ferreira, Marcela Oliveira Ribeiro, Daniel Amorim Souza.	Marcadores em fluidos biológicos para diagnóstico e prognóstico da doença de Parkinson: uma revisão integrativa	Revisão integrativa sobre diagnósticos em fluidos biológicos (sangue e líquido cefalorraquidiano) relacionados à Doença de Parkinson.	Foi realizada uma revisão integrativa de artigos entre 2017 e 2022 sobre biomarcadores na Doença de Parkinson, selecionados em PubMed, Scielo e Google Acadêmico. A análise de 18 artigos indica que biomarcadores no sangue e no líquido cefalorraquidiano podem auxiliar no diagnóstico precoce e no prognóstico da doença, com destaque para a proteína alfa-sinúcleína, cuja presença no sangue está relacionada ao comprometimento cognitivo.	Os biomarcadores presentes no fluido cefalorraquidiano (FCR) são mais precisos para detectar a doença de Parkinson do que os presentes no sangue.
2022 Ismael, Lian Ching, Wei Chen (in press), Seng-Huan Chang, Han-Huan Chang.	Revisão de Neurodegeneração e Parkinson Doença.	O objetivo do trabalho é revisar o papel de neurodegeneração na doença de Parkinson, destacando biomarcadores alternativos para diagnóstico e monitoramento, e discutir a potencialidade de diagnósticos alternativos como ferramenta.	O objetivo é revisar as descobertas de estudos recentes sobre os biomarcadores relacionados à DP e correlacioná-los com os desafios atuais de diagnóstico e prognóstico, com foco na utilização de fluidos biológicos e na detecção precoce da doença.	A conclusão sugere que biomarcadores relacionados à DP podem ajudar no diagnóstico precoce e no monitoramento da doença de Parkinson, mas mais estudos são necessários para validar esses biomarcadores e para entender melhor a fisiopatologia da DP.
2021 Sepura U, Rymaszewska H, Polowinski P.	Revisão de Neurodegeneração e Parkinson Doença.	Foi realizada uma revisão integrativa de artigos sobre biomarcadores em fluidos biológicos (sangue e líquido cefalorraquidiano) relacionados à Doença de Parkinson.	Foram analisados artigos científicos sobre biomarcadores em fluidos biológicos (sangue e líquido cefalorraquidiano) relacionados à Doença de Parkinson, com foco na detecção precoce e no prognóstico da doença.	Sugerem-se, portanto, mais pesquisas para validar esses biomarcadores e para entender melhor a fisiopatologia da DP.

A busca por biomarcadores em fluidos biológicos, como sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR), é essencial para aprimorar o diagnóstico precoce e o prognóstico da Doença de Parkinson (DP), visto que os métodos clínicos atuais frequentemente detectam a doença em estágios avançados, limitando as opções de intervenção. Este estudo reforça a importância de proteínas específicas, como alfa-sinúcleína e beta-amiloide, cujas concentrações alteradas estão associadas ao comprometimento cognitivo e motor. Esses achados são consistentes com pesquisas que sugerem uma relação entre agregados de alfa-sinúcleína e a

progressão da DP. A expressão diferenciada de microRNAs, como miR-153, miR-409-3p, miR-1 e miR-19b-3p, além dos marcadores pró-inflamatórios IL-1 e PCR, também indicam processos moleculares e inflamatórios que contribuem para a evolução dos sintomas. Dessa forma, esses biomarcadores não apenas facilitam o desenvolvimento de testes não invasivos e viáveis economicamente, mas apresentam potencial para complementar os critérios clínicos tradicionais, melhorando a detecção precoce e o manejo da DP. Ainda assim, limitações como a heterogeneidade dos métodos de coleta e análise e o tamanho reduzido das amostras destacam a necessidade de estudos multicêntricos e metodologias padronizadas para consolidar sua aplicação clínica. (COSTA et al., 2018; NASCIMENTO et al., 2023).

Biomarcadores para sintomas não motores da Doença de Parkinson (DP) têm se mostrado essenciais para a identificação precoce da doença e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Biomarcadores obtidos por ressonância magnética, por exemplo, permitem capturar alterações neuropatológicas e monitorar tanto sintomas motores quanto não motores, ampliando a precisão diagnóstica. Esses achados reforçam que, quando bem validados, os biomarcadores são ferramentas promissoras para o diagnóstico precoce e para o desenvolvimento de tratamentos personalizados para a DP. A identificação de marcadores confiáveis possibilita não apenas a detecção da doença em seus estágios iniciais, mas também o acompanhamento de sua progressão e a escolha de intervenções terapêuticas mais eficazes. (SOUZA et al., 2021; RYMAN e POSTON, 2020.)

A combinação de ressonância magnética e aprendizado de máquina pode permitir a detecção precoce da Doença de Parkinson (DP), oferecendo uma nova ferramenta para o diagnóstico antes do aparecimento de sintomas. O estudo de Accioly (2022) mostrou que alterações estruturais no neocórtex, região associada à coordenação motora, podem ser identificadas por meio de 108 características radiômicas extraídas e analisadas com algoritmos de aprendizado de máquina. Com uma amostra de 70 pacientes com DP precoce e 22 controles, os modelos de predição alcançaram alta precisão, indicando que essas características podem servir como biomarcadores diagnósticos. A detecção precoce é fundamental, pois permite intervenções terapêuticas que podem retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, além de reduzir os custos associados a tratamentos avançados e à necessidade de cuidados intensivos. (ACCIOLY, 2022).

4 CONCLUSÃO

A revisão destaca a importância dos biomarcadores na Doença de Parkinson (DP) para melhorar o diagnóstico precoce e o manejo da condição. A DP, marcada pela perda de neurônios dopaminérgicos e problemas motores, carece de ferramentas diagnósticas eficazes em estágios iniciais. Biomarcadores como alfa-sinucleína, beta-amiloide, microRNAs e marcadores inflamatórios mostram potencial para monitorar sintomas e diferenciar diagnósticos.

Técnicas como ressonância magnética combinadas com aprendizado de máquina permitem identificar alterações cerebrais antes dos sintomas clínicos, possibilitando tratamentos antecipados que retardam a progressão da doença. No entanto, desafios como padronização de métodos e ampliação de estudos multicêntricos precisam ser superados. O avanço no uso clínico desses marcadores, integrado à tecnologia, representa um progresso significativo para diagnósticos mais precisos e intervenções personalizadas.

REFERÊNCIAS

ACCIOLY, A. R. M. Aplicação do aprendizado de máquina em imagens de ressonância magnética do neocórtex para o diagnóstico da doença de Parkinson em fase precoce. 2022. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – **Universidade Federal de Pernambuco**, Recife, 2022. Disponível

em:https://sigaa.ufpe.br/sigaa/public/programa/noticias_desc.jsf?lc=en_US&id=1910¬icia=645766. Acesso em: 10 out. 2024.

BARBOSA, E. R.; SALLEM, F. A. S. Doença de Parkinson: diagnóstico. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 158–165, 2005. DOI: 10.34024/rnc.2005.v13.8827. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8827>. Acesso em: 19 out. 2024.

BRASIL. Dia Mundial do Parkinson busca conscientizar a população sobre a doença e reduzir estigmas. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/dia-mundial-do-parkinson-busca-conscientizar-a-populacao-sobre-a-doenca-e-reduzir-estigmas>. Acesso em: 16 set. 2024.

CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 32, n. 10, p. 661, 2019. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11978>. Acesso em: 23 out. 2024.

CARVALHO, B. M. B. et al. Biomarcadores da Doença de Parkinson: uma meta-análise. **Revista de Ciências da Saúde**, São Luís, v. 22, n. 2, p. 23–34, 2021. Disponível em: <https://periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/rcisaude/article/view/15250>. Acesso em: 16 set. 2024.

COSTA, M. F. B. N. A. et al. Diagnostic validity of biomarkers in Parkinson's Disease: systematic review and meta-analysis. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 71, n. 6, p. 3074–3083, 2018. DOI: 10.1590/0034-7167-2017-0822. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0822>. Acesso em: 16 set. 2024.

GERONASSO, V. F.; DANTAS, C. F.; LÔBO, G. A. Análise dos biomarcadores da Doença de Parkinson. **Anais do Congresso de Geriatria e Gerontologia do UNIFACIG**, Manhauçu, v. 1, n. 1, 2020. Disponível em: <https://pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/congressogeriatria/article/view/2587>. Acesso em: 16 set. 2024.

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, Londres, v. 79, n. 4, p. 368–376, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18344392/>. Acesso em: 16 set. 2024.

KALIA, L. V.; LANG, A. E. Parkinson's disease. **The Lancet**, Londres, v. 386, n. 9996, p. 896–912, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25904081/>. Acesso em: 16 set. 2024.

LIU, T. W.; CHEN, C. M.; CHANG, K. H. Biomarker of neuroinflammation in Parkinson's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 23, n. 8, p. 4148, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35456966/>. Acesso em: 24 out. 2024.

NASCIMENTO JÚNIOR, Á. M. et al. Marcadores em fluidos biológicos para diagnóstico e prognóstico da Doença de Parkinson: uma revisão integrativa. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, São Paulo, v. 5, p. 22549–22566, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-285. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63314>. Acesso em:

19 nov. 2024.

OBESO, J. A. et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. **Movement Disorders**, Hoboken, v. 32, n. 9, p. 1264–1310, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887905/>. Acesso em: 16 set. 2024.

POEWE, W. et al. Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, Londres, v. 3, n. 1, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201713>. Acesso em: 16 set. 2024.

RYMAN, S. G.; POSTON, K. L. MRI biomarkers of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, Amsterdã, v. 73, p. 85–93, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629653/>. Acesso em: 26 out. 2024.

SANTOS et al. Estudo metabólico para descoberta de biomarcadores no soro de pacientes com Doença de Parkinson. **Even3**, v. 4, p. 1, 2022.

SOUZA, R. A.; VIEIRA, I. V. T.; SILVA, J. P. Biomarcadores clínicos de sintomas não motores na Doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 29, 2021. Disponível em: <https://scholar.archive.org/fatcat/release/tz4yjdi2cjaqrh6tbouqmg5pu4>. Acesso em: 16 set. 2024.