

Revisão

Manifestações Não Motores da Doença de Parkinson: Um Novo Estado da Arte Clínica

Isadora Vergamini Lamana ^{1, #}, Ana Carolina Gomes de Oliveira ^{1, #}, Larissa Tarraf Bertazzo ¹, Natália Balbo Arantes Nogueira ¹, Júlio César Claudino dos Santos ^{2, 3, *}, Luana Stangherlin ³

¹ Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

² Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

³ Centro Universitário Unifacvest (UNIFACVEST), Lages, Santa Catarina, Brasil.

* Contribuição igual destes dois autores.

* Correspondência: julio.santos@alu.ufc.br.

Resumo: A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio multissistêmico e progressivo caracterizado pela degeneração neuronal dopaminérgica, com envolvimento da substância negra e, consequentemente, o desenvolvimento de sintomas pré-motores, não motores e motores, levando a dificuldades na qualidade de vida do paciente. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão narrativa da literatura para atualizar o estado da arte sobre os sintomas não motores da DP. Foi realizada uma revisão da literatura dos últimos 10 anos, destacando principalmente as manifestações prodrômicas da DP, como sintomas do sono, sintomas sensoriais, neuropsiquiátricos e autonômicos em suas fases iniciais, e sua relação com os sintomas motores. Assim, reiteramos que as manifestações pré-motoras precedem os sintomas motores em até 20 anos e, consequentemente, o diagnóstico desta doença neurodegenerativa de prognóstico reservado. Dessa forma, são necessários mais estudos longitudinais focados nos sintomas prodrômicos da DP, a fim de obter uma compreensão ampla e um consequente diagnóstico precoce da doença, fornecendo biomarcadores e suporte para um tratamento antecipado, melhorando o prognóstico dos indivíduos que convivem com essa condição neurodegenerativa.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Sintomas Não Motores; Sintomas Pré-Motores; Prodrômicos.

Citação: Lamana IV, Oliveira ACG, Bertazzp LT, Nogueira NBA, Santos JCC, Stangherlin L. Manifestações Não Motores da Doença de Parkinson: Um Novo Estado da Arte Clínica. Brazilian Journal of Clinical Medicine and Review. 2025;Jan-Dec;03(1):bjcmr29.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcmr.2025.3.1.bjcmr29>

Recebido: 24 Novembro 2024

Aceito: 28 Dezembro 2024

Publicado: 15 Março 2025



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é a segunda patologia neurodegenerativa mais prevalente, de etiologia desconhecida, resultante da degeneração progressiva e insidiosa dos neurônios dopaminérgicos na substância negra. Essa degeneração caracteriza seus sintomas clássicos: bradicinesia, rigidez, instabilidade postural e tremor em repouso. Além das manifestações motoras, como parte do quadro clínico da DP, muitos sintomas não motores podem estar presentes, como disfunção olfatória, distúrbios do sono, constipação, desregulações autonômicas, depressão e ansiedade [1-5].

Diante da relevância dessas informações, estudos epidemiológicos indicam que, com aproximadamente um novo diagnóstico por hora, essa patologia possui uma prevalência global de 200 casos por 100.000 indivíduos. Além disso, sua incidência aumenta de 5 a 10 vezes entre a sexta e a nona década de vida, resultando em um crescimento de 5 para mais de 35 novos casos por 100.000 habitantes, com uma projeção de duplicação no número de diagnósticos até 2040. Destaca-se ainda a significativa morbidade e mortalidade associadas à doença, sendo que a maioria dos pacientes evolui para óbito devido a

complicações relacionadas à DP. Desde seu início, a patologia se desenvolve de maneira progressiva e contínua, apresentando-se em três fases: pré-clínica, prodrômica e clínica, correspondendo, respectivamente, ao início assintomático da neurodegeneração, ao surgimento dos sintomas não motores e, posteriormente, aos sintomas motores [3,6,7].

Nesse contexto, as manifestações não motoras (MNM) podem surgir antes mesmo das alterações motoras e comprometer significativamente a qualidade de vida dos pacientes [8]. Entre elas, incluem-se sintomas psiquiátricos, disfunções urinárias e sexuais, problemas gastrointestinais, déficits sensoriais, distúrbios do ciclo circadiano, hiposmia, perda de peso não intencional e osteosarcopenia, entre outras alterações [9,10]. Quase todos os pacientes relatam a presença de MNM, sendo os sintomas psiquiátricos os mais prevalentes [6]. Além disso, como são consideradas alterações patológicas intrínsecas à fisiopatologia da DP, essas condições podem se manifestar também como efeitos adversos induzidos pela terapia medicamentosa, de origem genética, dopaminérgica ou não dopaminérgica [9,11].

Nas últimas décadas, a terapia farmacológica e cirúrgica para os sintomas motores da DP tem se baseado em estratégias de reposição dopaminérgica. No entanto, devido à inespecificidade dos sintomas não motores, seu manejo ainda é limitado. Embora o diagnóstico da DP seja baseado nos efeitos clínicos da deficiência desse neurotransmissor, os sintomas motores só aparecem quando aproximadamente 70% do sistema dopaminérgico já estão comprometidos. Isso ressalta a importância de identificar pacientes com potencial para desenvolver essa doença neurodegenerativa. Estima-se que sintomas não motores estejam presentes em pelo menos um terço dos pacientes com DP. Notavelmente, déficits olfatórios, distúrbio comportamental do sono REM (RBD), fadiga e depressão podem servir como marcadores nos estágios pré-clínicos da DP [7,12]. Diante dessas considerações e da importância das manifestações não específicas da condição, o objetivo deste estudo é explorar a relação entre os sintomas prodrômicos, pré-motores e não motores na doença de Parkinson.

2. Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura na base de dados Medline (PubMed), abrangendo o período de 2014 a 2024, com foco no papel das manifestações não motoras na doença de Parkinson. Utilizou-se o descritor MeSH: "(((parkinson disease[text word]) and (parkinson disease[title/abstract])) and (signs[title/abstract] and symptoms[title/abstract])) and (signs[text word] and symptoms[text word])", resultando na identificação de 221 artigos. Após a aplicação do primeiro critério de exclusão – eliminação de títulos que não abordavam o papel das manifestações não motoras na DP, artigos fora do período de 2014-2024 e aqueles que não estavam originalmente em inglês – 117 artigos foram incluídos. Em seguida, um segundo critério de exclusão foi aplicado, eliminando resumos que não abordavam o tema proposto, o que resultou na exclusão de 209 artigos. Após essa triagem, 7 novos artigos foram manualmente selecionados e adicionados devido à sua relevância para o estudo. Finalmente, visando enriquecer a discussão, foram adicionados 32 artigos originalmente em inglês, selecionados de acordo com sua importância na síntese da evidência qualitativa.

3. Resultados e Discussões

Diante do grande número de diagnósticos de DP, a maioria dos quais ocorre após o surgimento dos sintomas motores clássicos, é essencial discutir os pródromos e os sintomas não motores associados a essa doença. A partir da revisão da literatura atual, observa-se a presença de sintomas sensoriais (hiposmia, dor, perturbação visual e disfunção gustativa), sintomas do sono (insônia, síndrome das pernas inquietas, distúrbios comportamentais do sono REM), sintomas neuropsiquiátricos (disfunção cognitiva, psicose, disfunção na linguagem, ansiedade, depressão) e sintomas autonômicos (disfagia, disfunção urinária, disfunção sexual e distúrbios do trato gastrointestinal). Esses sintomas

são fundamentais para a investigação da doença em sua progressão clínica (Figura 1 e Tabela 1).

Figura 1. Sintomas da doença de Parkinson.

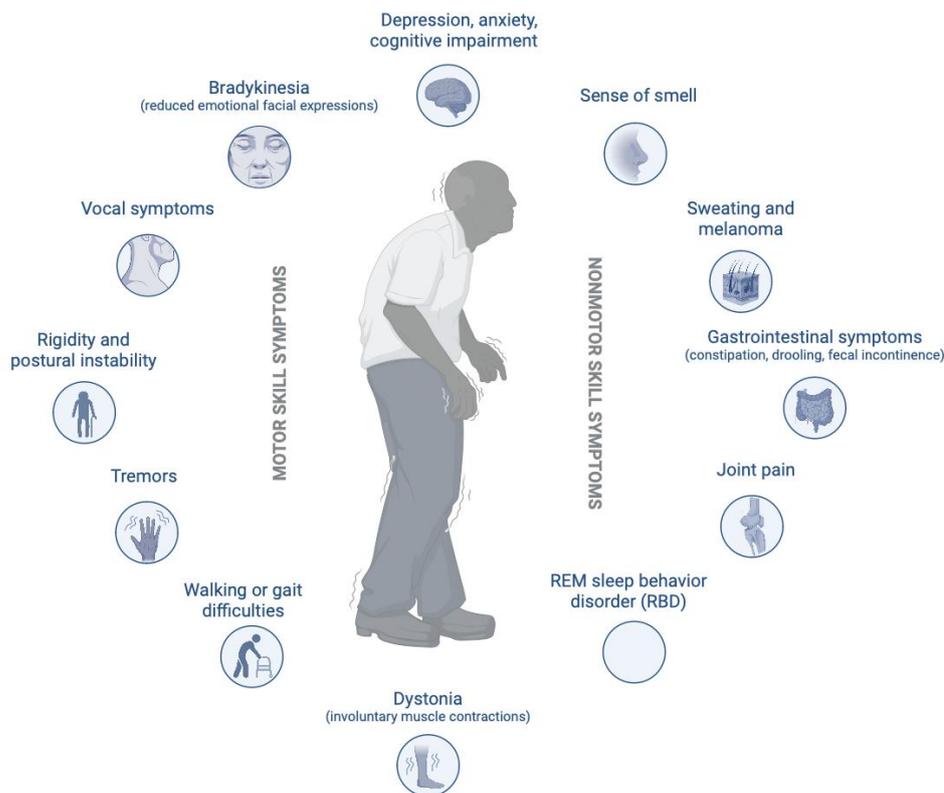


Tabela 1. Resumo dos principais estudos e resultados no Tratamento da Artrite Crônica Pós-Chikungunya.

Referências	Tipo de Estudo	Sintomas Não Motores	Definição
[13]	Revisão	Hiposmia	Redução da capacidade de sentir e detectar odores, sendo um sintoma altamente prevalente e podendo preceder as características motoras em vários anos.
[16]	Revisão	Dor	Um sintoma não motor muito comum, com prevalência entre 40 e 85%, aumentando progressivamente com o avanço da doença. Pode ser classificada em cinco tipos: dor radicular ou neuropática, dor musculoesquelética, dor relacionada à distonia, desconforto acatisico e dor parkinsoniana primária ou central.
[19]	Revisão	Perturbação Visual	Aparecimento de queixas visuais manifestas em 70% dos casos de DP, incluindo perturbação visual, diminuição da sensibilidade e da discriminação das cores.
[21]	Revisão	Disfunção Gustativa	O comprometimento da função gustativa foi elucidado, embora com menos ênfase e percepção devido ao seu reduzido impacto no cotidiano dos pacientes.
[23]	Revisão	Insônia	Sendo um sintoma subjetivo, é uma queixa frequente, com

			60% dos pacientes relatando problemas de sono e 76% afirmando possuir um sono de má qualidade.
[27]	Revisão	Síndrome das Pernas Inquietas	Apesar da dificuldade no diagnóstico devido a múltiplos fatores semelhantes, a prevalência da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) foi de 15,74%, havendo uma associação entre a disfunção dopaminérgica na DP e a SPI.
[26]	Caso-Controlle	Distúrbio Comportamental do Sono REM	Considerado um transtorno do tipo parassonia, os pacientes apresentam comportamentos episódicos indesejáveis que ocorrem no início do sono, durante o sono ou ao despertar.
[30]	Revisão Narrativa	Disfunção Cognitiva	Sendo um dos sintomas não motores mais prevalentes, a disfunção cognitiva se apresenta em taxa de 20-33% nos casos com comprometimento cognitivo leve (CCL); mais de 40% dos pacientes desenvolvem CCL dentro de seis anos após o diagnóstico, e 60-80% progridem para demência na DP.
[33]	Revisão	Psicose	Com uma prevalência estimada de 43-63% nos estágios mais avançados da doença, a psicose apresenta um aumento progressivo ao longo do tempo. Vale ressaltar que o padrão dos sintomas psicóticos na DP é diferente do padrão de outras doenças psicóticas.
[36]	Caso-Controlle	Disfunção na Linguagem	A disfunção de linguagem nos pacientes envolve comprometimento de palavras, aumento da frequência de erros gramaticais e dificuldades para interpretar linguagem figurativa e ambiguidades semânticas.
[39]	Revisão	Ansiedade	O impacto na qualidade de vida do paciente é significativo, pois a interação entre sintomas motores e a ansiedade resulta em um ciclo vicioso. A taxa de prevalência de determinadas manifestações varia entre 20-46%.
[41]	Revisão	Depressão	De acordo com estudos, nos estágios iniciais da DP, 90-95% dos pacientes apresentaram sintomas pré-motores, sendo a depressão o mais comum. É considerada um dos marcadores não motores do desenvolvimento da doença na fase pré-clínica.
[42]	Revisão Narrativa	Disfagia	A disfagia, uma condição que afeta de 40-80% das pessoas com DP, é um ponto de alerta significativo em relação à deglutição funcional, pois depende de uma função cognitiva adequada, além das funções sensório-motoras somáticas e autonômicas.

[45]	Revisão	Disfunção Urinária	Os sintomas do trato urinário inferior ocorrem em aproximadamente 27-85% dos pacientes com DP, incluindo noctúria, aumento da frequência urinária e urgência miccional. Além disso, observa-se hiperatividade do músculo detrusor da bexiga em 58% dos pacientes com DP não tratados.
[49]	Revisão Narrativa	Disfunção Sexual	Os dados epidemiológicos mostram que a diminuição da libido, a deficiência ou a falta de desejo por atividades sexuais em mulheres com DP variam de 46,9% a 84%, enquanto a dificuldade em atingir o orgasmo ocorre em 75% desses pacientes.

3.1 Sintomas Sensoriais

3.1.1. Hiposmia

A doença de Parkinson (DP) é conhecida por ser um distúrbio multissistêmico, e uma de suas principais manifestações não motoras, que afeta cerca de 90% dos pacientes, é a hiposmia. Definida como a redução da capacidade de sentir e detectar odores, é um sintoma altamente prevalente nos pacientes e pode preceder o surgimento das características motoras por vários anos. Além disso, em pelo menos 10% dos pacientes com disfunção olfatória idiopática, pode estar relacionada a um maior risco de desenvolver DP [13]. Embora se presuma que a degradação olfatória precoce seja resultado da exposição seletiva ao desenvolvimento da doença, uma hipótese contrária sugere que exposições que desencadeiam a perda olfatória podem levar à DP. Vale ressaltar a possibilidade de uso da hiposmia progressiva como biomarcador do declínio cognitivo e da denervação colinérgica em pacientes com DP, cuja qualidade de vida reduzida e aumento da taxa de mortalidade são observados [14, 15].

3.1.2. Dor

A dor é um sintoma não motor comum na DP, com uma prevalência entre 40% e 85%, aumentando progressivamente conforme a doença avança. No entanto, é constantemente subestimada e subtratada, apesar do impacto significativo que tem na qualidade de vida dos pacientes. A dor pode ser classificada em cinco tipos, de acordo com suas características clínicas: dor radicular ou neuropática, dor musculoesquelética, dor relacionada à distonia, desconforto acatisico e dor parkinsoniana primária ou central. A dor é um dos primeiros sintomas a aparecer na DP e, embora geralmente seja secundária à incapacidade motora, até 43% dos pacientes apresentam "dor primária" nos estágios iniciais, quando os sintomas motores clássicos do parkinsonismo ainda não são evidentes. Além disso, sabe-se que, posteriormente, há uma intensificação da dor no lado do corpo mais severamente afetado pela disfunção motora. Cerca de 50% dos pacientes com DP e dor associada não recebem nenhum tratamento analgésico [16-18].

3.1.3. Perturbação Visual

Deficiências oculares e visuais em pacientes com DP são manifestadas em até 70% dos casos, incluindo diminuição da sensibilidade e discriminação das cores. Como resultado, e facilmente confundidas com doenças oculares senis, queixas visuais são descritas e incluem defeitos no movimento ocular, função pupilar e comprometimento visual mais complexo. Dentro desse perfil, os pacientes sofrem de alterações na acuidade visual, reconhecimento de contraste, distúrbios de percepção espacial, reatividade pupilar, mo-

vimentos oculares, sensibilidade do campo visual e velocidade de processamento visual. Dessa forma, as funções visuais e visuoespaciais prejudicadas acabam afetando atividades essenciais da vida diária do paciente e se agravam à medida que a doença progride, resultando em menor eficiência e qualidade de vida [19, 20].

3.1.4. Disfunção Gustativa

O envolvimento do paladar na DP também foi elucidado, embora com menos ênfase e percepção devido ao impacto reduzido na vida cotidiana dos pacientes [21]. Devido ao maior risco de perda de peso involuntária, a relação entre olfato e paladar levanta hipóteses sobre o Índice de Massa Corporal (IMC) abaixo do esperado, evidenciado pelo maior número de pacientes desnutridos com DP [22].

3.2 Sintomas do Sono

3.2.1. Insônia

A insônia é um diagnóstico baseado em sintomas subjetivos do paciente, nos quais ele relata dificuldade para iniciar o sono, manter o sono ou acordar mais cedo do que o desejado, mesmo com tempo e oportunidade para dormir, associado a preocupações e distúrbios [23]. Pacientes com DP frequentemente sofrem de insônia, com 60% relatando problemas de sono e 76% afirmando ter um sono de má qualidade. Além disso, conforme a DP e a degeneração do sistema nervoso progridem, a insônia também aumenta em incidência e gravidade [24]. Vale ressaltar que a perturbação do ciclo sono-vigília pode levar à progressão da doença, resultando em hipertensão noturna, pressão arterial noturna equivalente ou superior à diurna, anormalidades metabólicas, desregulação térmica e ritmos hormonais irregulares [25].

3.2.2. Síndrome das Pernas Inquietas

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é definida como uma perturbação nos membros inferiores, especialmente à noite e em repouso, na qual o paciente busca movimento para alívio parcial ou total do sintoma. Na DP, mesmo com um diagnóstico difícil devido a múltiplos fatores semelhantes, como flutuações motoras, acatisia e neuropatia, a prevalência da SPI foi de 15,74%, havendo uma associação entre a disfunção dopaminérgica na DP e a SPI [26]. Além disso, um número significativo de pacientes com DP e SPI relata atraso no início do sono e problemas de sono mais graves do que pacientes sem SPI, sugerindo uma ligação significativa entre as duas doenças [27].

3.2.3. Distúrbio Comportamental do Sono REM

Classificado como um distúrbio do sono, o distúrbio comportamental do sono REM (DCR) é um sintoma muito comum na DP e é um transtorno do tipo parassonia. Observa-se que o paciente apresenta comportamentos episódicos indesejáveis que ocorrem no início do sono, durante o sono ou ao despertar. Como resultado, o paciente exibe comportamentos anormais, como movimentos, gestos e vocalizações, pesadelos e perda da atonia muscular normal, incluindo contrações musculares, chutes e lutas. Este distúrbio está associado a um dos mais significativos indicadores clínicos do futuro desenvolvimento da DP, caracterizando uma fase prodrômica, maior duração da doença e estágios mais avançados da DP [28, 29].

3.3 Sintomas Neuropsiquiátricos

3.3.1 Disfunção Cognitiva

Sendo um dos sintomas não motores mais prevalentes na doença de Parkinson (DP), a disfunção cognitiva está presente em uma taxa de 20 a 33% dos casos com comprometimento cognitivo leve (CCL); mais de 40% dos pacientes desenvolvem CCL dentro de seis anos após o diagnóstico, e entre 60 a 80% evoluem para demência na DP. Nesse contexto, a disfunção cognitiva é uma característica comum e debilitante, onde se observa

um padrão heterogêneo, com perda de memória, atenção e habilidades executivas sendo as principais manifestações. Além disso, sabe-se que a atrofia do hipocampo pode servir como biomarcador do declínio cognitivo inicial na DP, incluindo dificuldades na codificação e no armazenamento da memória [30-32].

3.3.2 Psicose

A psicose em pacientes com DP é uma das manifestações mais comuns, sendo caracterizada por sua complexidade e impacto incapacitante. A prevalência estimada é de 43 a 63% nos estágios mais avançados da doença, aumentando com o avanço da idade. Vale destacar que o padrão dos sintomas psicóticos na DP difere daquele encontrado em outras doenças psicóticas, como a esquizofrenia e os transtornos do humor [33]. Nesse sentido, o aspecto da psicose na DP, conhecido como sintomas positivos da DP, inclui alucinações passageiras, delírios ou alucinações de presença [34]. Embora os sintomas psicóticos tenham sido historicamente atribuídos aos efeitos colaterais dos fármacos dopaminérgicos, estudos recentes indicam que eles decorrem de fatores intrínsecos e extrínsecos mais complexos da doença [35].

3.3.3 Disfunção na Linguagem

As disfunções linguísticas em pacientes com DP envolvem comprometimento no uso das palavras, aumento da frequência de erros gramaticais e dificuldades na interpretação de linguagem figurativa e ambiguidades semânticas. Também foi relatado um déficit significativo no processamento de verbos [36]. Sabe-se que os déficits de linguagem expressiva podem ser observados em cada fase da produção da fala, incluindo a formulação linguística, com redução severa do discurso espontâneo, tornando a comunicação verbal mais lenta e menos precisa. Diante disso, a etiologia dos déficits linguísticos na DP ainda não é totalmente definida, mas a maioria dos estudos destaca sua associação com o declínio cognitivo do paciente. Outros estudos controversos sugerem uma ligação dessa manifestação com a memória de trabalho e a função executiva [37, 38].

3.3.4 Ansiedade

Por afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com DP e ser uma das condições mais prevalentes, a ansiedade é atualmente considerada um componente essencial do tratamento da DP. Entre seus fatores predisponentes, destacam-se o sexo feminino, idade mais jovem e presença de flutuações motoras, entre outros. Assim, diferentes formas de ansiedade podem se manifestar, como transtorno de ansiedade generalizada, fobias sociais e transtornos obsessivo-compulsivos. Além disso, há um aumento significativo no que é conhecido como personalidade parkinsoniana, acompanhada por um agravamento dos distúrbios do movimento e progressão da doença. Também é importante destacar o impacto da ansiedade na qualidade de vida do paciente, onde a interação entre os sintomas motores e a ansiedade cria um ciclo vicioso, no qual um frequentemente desencadeia o outro. A taxa de prevalência da ansiedade em pacientes com DP varia entre 20 a 46% [9, 39, 40].

3.3.5 Depressão

Segundo estudos, nos estágios iniciais da DP, entre 90 a 95% dos pacientes apresentam distúrbios pré-motores, sendo a depressão o mais comum, podendo ser considerada um dos marcadores não motores do desenvolvimento da doença no período pré-clínico da DP. As manifestações mais frequentes incluem humor deprimido, anedonia, baixa autoestima, culpa em relação aos familiares, irritabilidade, mau humor e pessimismo, podendo ocorrer pensamentos suicidas. Sabe-se que os sintomas depressivos costumam variar ao longo do curso da doença, com manifestações afetivas mais acentuadas nos primeiros três anos e, posteriormente, devido à adaptação, observa-se uma diminuição na interação psicoemocional. Além disso, a depressão e a DP compartilham sintomas comuns, como redução da expressão facial, dificuldades no sono, fadiga, len-

tidão psicomotora e redução do apetite, o que contribui para o subdiagnóstico da depressão em pacientes com DP [39, 41].

3.4 Sintomas Autonômicos

3.4.1 Disfagia

A disfagia, uma condição que afeta de 40 a 80% das pessoas com DP, representa um alerta significativo em relação à deglutição funcional, pois depende de uma função cognitiva adequada, além das funções somáticas e autonômicas sensório-motoras. Embora a disfagia geralmente piore com o tempo, os primeiros sinais podem surgir ainda na fase prodrômica, quando a doença muitas vezes ainda não foi detectada. Pacientes com essa disfunção estão sujeitos a desnutrição, desidratação e aumento da mortalidade devido à aspiração, podendo evoluir para pneumonia aspirativa, que é uma das principais causas de hospitalização e óbito na DP [42-44].

3.4.2 Disfunção Urinária

A disfunção do trato urinário inferior ocorre em aproximadamente 27 a 85% dos pacientes com DP, sendo relatada como noctúria, aumento da frequência urinária e urgência miccional. Além disso, a hiperatividade do músculo detrusor da bexiga, responsável pela contração durante a micção, é observada em 58% dos pacientes com DP não tratados [45]. A infecção do trato urinário (ITU) é uma das principais causas de hospitalização aguda em pacientes com DP, sendo um fator predisponente para a retenção urinária, dificultando o acesso ao banheiro devido aos sintomas motores [46]. Além disso, sabe-se que pacientes com sintomas urinários apresentam maior predisposição para distúrbios motores e não motores, manifestando um declínio funcional mais rápido nos primeiros anos da doença [47].

3.4.3 Disfunção Sexual

Um dos distúrbios mais negligenciados, mas que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes com DP, é a disfunção sexual, caracterizada pela redução do desejo sexual. Dados epidemiológicos indicam que a diminuição da libido, a deficiência ou a falta de desejo em atividades sexuais em mulheres com DP variam de 46,9 a 84%, enquanto a dificuldade em atingir o orgasmo ocorre em 75% dessas pacientes. Em homens com DP, as taxas variam de 27 a 83%, sendo a dificuldade em obter ou manter uma ereção a queixa mais comum, afetando entre 42,6% e 79% dos casos. Além disso, destaca-se a subnotificação desses sintomas na prática clínica diária, devido à relutância dos pacientes em relatar tais problemas [48, 50].

3.4.4 Distúrbio do Trato Gastrointestinal

O trato gastrointestinal (TGI) é dividido em superior e inferior. As principais disfunções do TGI podem incluir sintomas como disfagia, gastroparesia e constipação crônica. O TGI superior compreende estruturas da boca ao estômago. Em pacientes com DP, o esvaziamento gástrico retardado é observado em 70 a 100% dos casos, resultando em náuseas, vômitos, saciedade precoce e inchaço abdominal. Já no TGI inferior, que abrange o intestino delgado até o canal anal, entre 50 a 80% dos pacientes apresentam sintomas de constipação devido à disfunção da barreira mucosa intestinal. Esses sintomas podem surgir anos antes do aparecimento dos sintomas motores da DP [45, 51, 52].

4. Perspectivas Futuras

Sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum, a DP requer um diagnóstico precoce. Sabe-se que, quando sintomas motores como tremores em repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural estão presentes, a condição já está avançada. Dessa forma, os sintomas não motores, que muitas vezes ocorrem anos antes da doença, desempenham um papel fundamental nas investigações precoces. Assim, a identificação de biomarcadores para o diagnóstico precoce, juntamente com a associação dos sintomas

não motores, permitirá o uso antecipado de terapias modificadoras da doença na fase prodrômica [53].

5. Conclusão

Por meio dos dados expressos neste artigo, percebe-se a importância de reconhecer a progressão da DP em cada uma de suas fases pré-clínicas, demonstrada pelo aparecimento dos sintomas não motores, uma vez que muitos desses precedem os sintomas motores clínicos por anos. Assim, é essencial não apenas prestar atenção aos sintomas clássicos, mas também estudar, reconhecer e investigar os pródromos para obter diagnósticos precoces.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Nenhum.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Materiais Suplementares: Nenhum.

Referências

1. Baldelli L, Schade S, Jesús S, Schreglmann SR, Sambati L, Gómez-Garre P, Halsband C, Calandra-Buonaura G, Adarmes-Gómez AD, Sixel-Döring F, Zenesini C, Pirazzini C, Garagnani P, Bacalini MG, Bhatia KP, Cortelli P, Mollenhauer B, Franceschi C; PROPAG-AGEING consortium; Mir P, Trenkwalder C, Provini F. Heterogeneity of prodromal Parkinson symptoms in siblings of Parkinson disease patients. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021 Sep 7;7(1):78. doi: 10.1038/s41531-021-00219-1. PMID: 34493736; PMCID: PMC8423761.
2. Umemura A, Oeda T, Tomita S, Hayashi R, Kohsaka M, Park K, Sugiyama H, Sawada H. Delirium and high fever are associated with subacute motor deterioration in Parkinson disease: a nested case-control study. *PLoS One*. 2014 Jun 2;9(6):e94944. doi: 10.1371/journal.pone.0094944. PMID: 24887491; PMCID: PMC4041721.
3. Leite Silva ABR, Gonçalves de Oliveira RW, Diógenes GP, de Castro Aguiar MF, Sallem CC, Lima MPP, de Albuquerque Filho LB, Peixoto de Medeiros SD, Penido de Mendonça LL, de Santiago Filho PC, Nones DP, da Silva Cardoso PMM, Ribas MZ, Galvão SL, Gomes GF, Bezerra de Menezes AR, Dos Santos NL, Mororó VM, Duarte FS, Dos Santos JCC. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's disease: a new clinical state of the art. *Ageing Res Rev*. 2023;84:101834. doi: 10.1016/j.arr.2022.101834.
4. Ba F, Obaid M, Wieler M, Camicioli R, Martin WR. Parkinson disease: the relationship between non-motor symptoms and motor phenotype. *Can J Neurol Sci*. 2016 Mar;43(2):261-7. doi: 10.1017/cjn.2015.328. PMID: 26949837.
5. Abraham A, Bay AA, Ni L, Schindler N, Singh E, Leeth E, Bozorg A, Hart AR, Hackney ME. Gender differences in motor and non-motor symptoms in individuals with mild-moderate Parkinson's disease. *PLoS One*. 2023 Jan 11;18(1):e0272952. doi: 10.1371/journal.pone.0272952. PMID: 36630320; PMCID: PMC9833587.
6. Halli-Tierney AD, Luker J, Carroll DG. Parkinson disease. *Am Fam Physician*. 2020 Dec 1;102(11):679-691. PMID: 33252908.
7. Mallet D, Dufourd T, Decourt M, Carcenac C, Bossù P, Verlin L, Fernagut PO, Benoit-Marand M, Spalletta G, Barbier EL, Carnicella S, Sgambato V, Fauvelle F, Boulet S. A metabolic biomarker predicts Parkinson's disease at the early stages in patients and animal models. *J Clin Invest*. 2022 Feb 15;132(4):e146400. doi: 10.1172/JCI146400. PMID: 34914634; PMCID: PMC8843749.
8. LeWitt PA, Chaudhuri KR. Unmet needs in Parkinson disease: motor and non-motor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;80:S7-S12.
9. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008;15:14-20.
10. De Rui M, Inelmen EM, Trevisan C, Pigozzo S, Manzato E, Sergi G. Parkinson's disease and the non-motor symptoms: hyposmia, weight loss, osteosarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1211-1218.
11. Titova N, Chaudhuri KR. Non-motor Parkinson disease: new concepts and personalised management. *Med J Aust*. 2018 May 21;208(9):404-409. doi: 10.5694/mja17.00993. PMID: 29764353.
12. Schapira A, Chaudhuri K, Jenner P. Características não motoras da doença de Parkinson. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18:435-450. doi: 10.1038/nrn.2017.62.
13. Xiao Q, Chen S, Le W. Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease. *Neurosci Bull*. 2014;30(1):134-140.
14. Kim JJ, Bandres-Ciga S, Heilbron K, 23andMe Research Team, Blauwendraat C, Noyce AJ. Bidirectional relationship between olfaction and Parkinson's disease. *medRxiv*. 2023 Oct 18;2023.10.18.23297218. doi: 10.1101/2023.10.18.23297218.
15. Mao CJ, Wang F, Chen JP, Yang YP, Chen J, Huang JY, Liu CF. Odor selectivity of hyposmia and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1637-1644. doi: 10.2147/CIA.S147588.

16. Mostofi A, Morgante F, Edwards MJ, Brown P, Pereira EAC. Pain in Parkinson's disease and the role of the subthalamic nucleus. *Brain*. 2021 May;144(5):1342–1350. doi: 10.1093/brain/awab001.
17. Cattaneo C, Jost WH. Pain in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Classification and Treatment. *J Integr Neurosci*. 2023;22(5):132. doi: 10.31083/j.jin2205132.
18. Tseng MT, Lin CH. Pain in early-stage Parkinson's disease: implications from clinical features to pathophysiology mechanisms. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(8):571–581. doi: 10.1016/j.jfma.2017.04.024.
19. Ma B, Zhang J, Cui Y, Gao H. The anatomy and clinical significance of sensory disturbance in Parkinson's disease. *J Integr Neurosci*. 2023;22(3):56. doi: 10.31083/j.jin2203056.
20. Nieto-Escamez F, Obrero-Gaitán E, Cortés-Pérez I. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain Sci*. 2023 Aug;13(8):1173. doi: 10.3390/brainsci13081173.
21. Oppo V, Melis M, Melis M, Tomassini Barbarossa I, Cossu G. "Smelling and tasting" Parkinson's disease: using senses to improve the knowledge of the disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:43. doi: 10.3389/fnagi.2020.00043.
22. Roos DS, Oranje OJM, Freriksen AFD, Berendse HW, Boesveldt S. Flavor perception and the risk of malnutrition in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(6):925–930. doi: 10.1007/s00702-018-1862-8.
23. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):121–128. doi: 10.1038/s41386-019-0448-y.
24. Malhotra RK. Neurodegenerative disorders and sleep. *Sleep Med Clin*. 2018 Mar;13(1):63–70. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.09.006.
25. Hunt J, Coulson EJ, Rajnarayanan R, et al. Sleep and circadian rhythms in Parkinson's disease and preclinical models. *Mol Neurodegener*. 2022;17:2. doi: 10.1186/s13024-021-00504-w.
26. Diaconu Ș, Irincu L, Ungureanu L, Ciopleiaș B, Țiņț D, Falup-Pecurariu C. Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease. *J Pers Med*. 2023 Jun;13(6):915. doi: 10.3390/jpm13060915.
27. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Restless legs syndrome and leg motor restlessness in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:490938. doi: 10.1155/2015/490938.
28. Maggi G, Vitale C, Cerciello F, Santangelo G. Sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease: a meta-analysis on prevalence and clinical aspects of REM sleep behavior disorder, excessive daytime sleepiness and insomnia. *Sleep Med Rev*. 2023;68:101759. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101759.
29. Diaconu Ș, Falup-Pecurariu O, Țiņț D, Falup-Pecurariu C. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Aug;22(2):812. doi: 10.3892/etm.2021.10244.
30. Roheger M, Kalbe E, Liepelt-Scarfone I. Progression of cognitive decline in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(2):183–193. doi: 10.3233/JPD-181306.
31. Ryman SG, Poston KL. MRI biomarkers of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;73:85–93. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.002.
32. Das T, Hwang JJ, Poston KL. Episodic recognition memory and the hippocampus in Parkinson's disease: A review. *Cortex*. 2019 Feb;113:191–209. doi: 10.1016/j.cortex.2018.11.021.
33. Angelopoulou E, Bougea A, Papageorgiou SG, Villa C. Psychosis in Parkinson's Disease: A Lesson from Genetics. *Genes (Basel)*. 2022 Jun;13(6):1099. doi: 10.3390/genes13061099.
34. Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, Aarsland D. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Feb;13(2):81–95. doi: 10.1038/nrneuro.2016.200.
35. Hermanowicz N, Edwards K. Parkinson's disease psychosis: symptoms, management, and economic burden. *Am J Manag Care*. 2015 Oct;21(10 Suppl):s199–s206.
36. Aveni K, Ahmed J, Borovsky A, McRae K, Jenkins ME, Sprengel K, Fraser JA, Orange JB, Knowles T, Roberts AC. Predictive language comprehension in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2023 Feb;18(2):e0262504. doi: 10.1371/journal.pone.0262504.
37. Liu L, Luo XG, Dy CL, Ren Y, Feng Y, Yu HM, Shang H, He ZY. Characteristics of language impairment in Parkinson's disease and its influencing factors. *Transl Neurodegener*. 2015 Jan;4(1):2. doi: 10.1186/2047-9158-4-2.
38. Robinson GA, Campbell L, Ceslis A. A goal intervention improves language fluency: evidence from Parkinson's disease and healthy aging. *Medicines (Basel)*. 2021 Mar;8(3):15. doi: 10.3390/medicines8030015.
39. Akhmadeeva GN, Magzhanov RV, Tayupova GN, Bajtimerov AR, Hidijatova IM. Depressiia i trevozhnost' pri bolezni Parkinsona [Anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(1. Vyp. 2):54–58. doi: 10.17116/jnevro20171171254-58.
40. Upneja A, Paul BS, Jain D, Choudhary R, Paul G. Anxiety in Parkinson's disease: correlation with depression and quality of life. *J Neurosci Rural Pract*. 2021;12(2):323–328. doi: 10.1055/s-0041-1722840.
41. Wu PL, Lee M, Huang TT. Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: a systematic review. *PLoS One*. 2017 Jul;12(7):e0181515. doi: 10.1371/journal.pone.0181515.
42. Rudisch DM, Krasko MN, Burdick R, Broadfoot CK, Rogus-Pulia N, Ciucci MR. Dysphagia in Parkinson disease: Part I - Pathophysiology and diagnostic practices. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2023;11(2):176–187. doi: 10.1007/s40141-023-00392-9.
43. Umemoto G, Furuya H. Management of dysphagia in patients with Parkinson's disease and related disorders. *Intern Med*. 2020;59(1):7–14. doi: 10.2169/internalmedicine.2373-18.
44. Cosentino G, Avenali M, Schindler A, Pizzorni N, Montomoli C, Abbruzzese G, Antonini A, Barbiera F, Benazzo M, Benarroch EE, Bertino G, Cereda E, Clavè P, Cortelli P, Eleopra R, Ferrari C, Hamdy S, Huckabee ML, Lopiano L, Marchese Ragona R, et

- al. A multinational consensus on dysphagia in Parkinson's disease: screening, diagnosis and prognostic value. *J Neurol*. 2022 Mar;269(3):1335–1352. doi: 10.1007/s00415-021-10739-8.
45. Metzger JM, Emborg ME. Autonomic dysfunction in Parkinson disease and animal models. *Clin Auton Res*. 2019 Aug;29(4):397–414. doi: 10.1007/s10286-018-00584-7.
46. Hogg E, Frank S, Oft J, Benway B, Rashid MH, Lahiri S. Urinary tract infection in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(3):743–757. doi: 10.3233/JPD-213103.
47. Wang J, Cao R, Huang T, Liu C, Fan Y. Urinary dysfunction is associated with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early and untreated patients with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:4981647. doi: 10.1155/2020/4981647.
48. Santa Rosa Malcher CM, Roberto da Silva Gonçalves Oliveira K, Fernandes Caldato MC, Lopes Dos Santos Lobato B, da Silva Pedroso J, de Tubino Scanavino M. Sexual disorders and quality of life in Parkinson's disease. *Sex Med*. 2021;9(1):100280. doi: 10.1016/j.esxm.2020.10.008.
49. Kinateder T, Marinho D, Gruber D, Hatzler L, Ebersbach G, Gandor F. Sexual dysfunctions in Parkinson's disease and their influence on partnership-data of the PRISM study. *Brain Sci*. 2022 Feb;12(2):159. doi: 10.3390/brainsci12020159.
50. de Rooy FBB, Buhmann C, Schönwald B, Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Putter H, Elzevier HW, van der Plas AA. Discussing sexuality with Parkinson's disease patients: a multinational survey among neurologists. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Oct;126(10):1273–1280. doi: 10.1007/s00702-019-02053-5.
51. Skjærbæk C, Knudsen K, Horsager J, Borghammer P. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *J Clin Med*. 2021;10(3):493. doi: 10.3390/jcm10030493.
52. Han MN, Finkelstein DI, McQuade RM, Diwakarla S. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: current and potential therapeutics. *J Pers Med*. 2022 Feb;12(2):144. doi: 10.3390/jpm12020144.
53. Öksüz N, Öztürk Ş, Doğu O. Future prospects in Parkinson's disease diagnosis and treatment. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2022;59(Suppl 1):S36–S41. doi: 10.29399/npa.28169.
54. Gouda NA, Elkamhawy A, Cho J. Emerging Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease and Future Prospects: A 2021 Update. *Biomedicines*. 2022 Feb;10(2):371. doi: 10.3390/biomedicines10020371.