REVISÃO DE LITERATURA IDENTIFICADO

SINTOMAS NÃO MOTORES ASSOCIADOS AO RISCO DE DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

NON-MOTOR SYMPTOMS ASSOCIATED WITH THE RISK OF PARKINSON'S DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW

Jéfiter Gabriella Firmino de Oliveira Amaro[1]; Yasmin Lopes de Andrade[1]; Murilo Pierre de Montenegro Figueira Freitas[1]; Sofia Rafaela Gomes Souza[1]; Vitor Brito Paixão[2].

[1] Acadêmico do curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Vitória da Conquista.
[2] Professor do curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Vitória da Conquista. E-mail: vitorbritopaixao@gmail.com

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson - doença degenerativa e lenta do sistema nervoso central - apresenta expressões características não motoras que antecedem o diagnóstico clínico e compõem sua fase prodrômica. **Objetivo:** A presente revisão avaliou evidências sobre declínio cognitivo, comprometimento cognitivo leve, depressão, ansiedade e apatia como possíveis sinais associados ao desenvolvimento da doença de Parkinson. **Método:** Foram considerados estudos observacionais entre os anos de 2020 e 2026, tendo como público avaliado indivíduos em fase de diagnóstico inicial ou prodrômica. As pesquisas foram realizadas, no dia 13 de agosto de 2026, pelas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO. Foram utilizados descritores como "doença de Parkinson", "declínio cognitivo", "apatia", "depressão", "ansiedade" e "fase prodrômica". Após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados 12 artigos para a síntese desse estudo. **Resultados:** O comprometimento cognitivo leve e a apatia foram achados recorrentes entre indivíduos na fase prodrômica, embora as evidências para seu valor preditivo isolado tenham sido limitadas. Para ansiedade e depressão, foram identificadas associações longitudinais mais consistentes com o desenvolvimento posterior da doença. **Conclusão:** Portanto, observa-se que os sintomas não motores podem contribuir para um possível diagnóstico como risco precoce, porém não devem ser considerados, de forma isolada, como marcadores de comprovação da doença de Parkinson.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Sintomas Não Motores. Comprometimento Cognitivo Leve. Depressão. Ansiedade.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disorder of the central nervous system that presents characteristic non-motor manifestations that may precede clinical diagnosis and constitute part of its prodromal phase. **Objective:** This review evaluated evidence regarding cognitive decline, mild cognitive impairment, depression, anxiety, and apathy as potential signs associated with the development of Parkinson's disease. **Method:** Observational studies published between 2020 and 2026 were considered, focusing on individuals in the early diagnostic or prodromal phase. Searches were conducted on August 13, 2026, using the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and SciELO databases. Descriptors such as "Parkinson's disease," "cognitive decline," "apathy," "depression," "anxiety," and "prodromal phase" were used. After applying inclusion criteria, 12 articles were selected for this study's synthesis. **Results:** Mild cognitive impairment and apathy were recurrent findings among individuals in the prodromal phase, although evidence supporting their isolated predictive value was limited. More consistent longitudinal associations were identified for anxiety and depression. **Conclusion:** Therefore, non-motor symptoms may contribute to identifying early risk, but they should not be considered in isolation as definitive markers for Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's Disease. Non-Motor Symptoms. Mild Cognitive Impairment. Depression. Anxiety.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva tradicionalmente reconhecida por manifestações motoras, mas também apresenta alterações cognitivas e sintomas neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade e apatia, que podem surgir antes do diagnóstico clínico e integrar a fase prodrômica.[1–3] Entre as alterações cognitivas, Foubert-Samier et al. observaram redução da velocidade psicomotora cerca de dois anos antes do diagnóstico, enquanto Pan et al. identificaram comprometimento cognitivo leve em 58,97% dos indivíduos prodrômicos, principalmente em memória, atenção, memória de trabalho e função executiva.[1,4]

Entre os sintomas neuropsiquiátricos, depressão e ansiedade apresentaram associação consistente com o desenvolvimento posterior da DP, enquanto a apatia esteve relacionada à condição prodrômica, porém com evidências longitudinais mais limitadas.[5–9] Entretanto, a presença isolada desses sintomas não permite afirmar que o indivíduo desenvolverá a doença, sendo necessário distinguir associação com a fase prodrômica de verdadeira capacidade preditiva. A combinação de múltiplas características parece aumentar a estratificação de risco, embora sua capacidade discriminatória na população geral ainda seja limitada.[10–12]

Diante disso, esta revisão teve como objetivo analisar a associação entre declínio cognitivo, comprometimento cognitivo leve, depressão, ansiedade e apatia e o desenvolvimento subsequente da doença de Parkinson.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa, a partir da pergunta norteadora "Quais são as evidências científicas sobre o declínio cognitivo e os sintomas neuropsiquiátricos como manifestações precursoras e preditoras do diagnóstico precoce da Doença de Parkinson?".

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO. A estratégia de busca combinou descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e termos livres, relacionados à doença de Parkinson, sintomas prodrômicos da doença de Parkinson, apatia, depressão e ansiedade combinados pelos operadores booleanos AND e OR, conforme a seguinte estratégia: "Parkinson Disease" OR "Doença de Parkinson"AND "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Impairment" AND "Depression" OR "Depressão" OR "Depressive Disorder" AND "Anxiety" OR "Anxiety Disorders" AND "Apathy" OR "Apatia" AND "Psychotic Disorders" OR "Transtornos Psicóticos" AND "Prodromal Symptoms" OR "Early Diagnosis".

Foram considerados como critérios de inclusão artigos científicos publicados nos anos de 2020 a 2026, com texto completo disponível, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, e estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversal), desde que pesquisassem os fatores da pergunta norteadora. Os critérios de exclusão abordaram artigos duplicados, editoriais, cartas ao editor, relatos de caso, opiniões de especialistas, resumos de congressos, teses e dissertações, capítulos de livros, literatura cinzenta, estudos realizados exclusivamente em modelos animais, pesquisas que abordem apenas sintomas motores, artigos sem texto completo disponível, estudos que não respondam à pergunta norteadora, revisões sistemáticas, metanálises e outros estudos de revisão, e pesquisas com biomarcadores.

A extração dos artigos foi feita por uma matriz que continha as seguintes categorias: autor, ano, país, objetivo, tipo de estudo, população/amostra, sintomas não motores investigados, tipo de comprometimento cognitivo, principais resultados, limitações e conclusão. Após a leitura dos textos completos e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram excluídos os estudos que não atendiam à população de interesse, incluindo aqueles realizados exclusivamente em indivíduos com DP avançada.

RESULTADOS

Foram incluídos 12 estudos na síntese principal. Nestes trabalhos, observou-se uma variabilidade quanto ao delineamento, à população, aos instrumentos e à temporalidade. Esses trabalhos foram ainda agrupados em alterações cognitivas, depressão, ansiedade, apatia e combinação de características prodrômicas.

Quanto à cognição, Pan et al. encontraram comprometimento cognitivo leve em 58,97% dos participantes prodrômicos, com maior comprometimento da memória, da atenção, da memória de trabalho e da função executiva.[4] Simonet et al. observaram associações relevantes entre sintomas subjetivos de memória e diagnóstico subsequente, quando esses sintomas foram registrados menos de dois anos antes do diagnóstico (OR = 8,60; IC95%: 5,91-12,49).[3] Ren et al. identificaram HR = 1,66 (IC95%: 1,34-2,06) para comprometimento cognitivo grave e risco posterior de DP.[11]

Em relação à depressão, observou-se uma associação sólida. Jeong et al. encontraram HR = 1,61 (IC95%: 1,26-2,06); Badenoch et al. observaram RR = 1,53 (IC95%: 1,37-1,72); e Ren et al. encontraram HR = 1,95 (IC95%: 1,55-2,46) para depressão grave.[5],[6],[11]

Quanto à ansiedade, Bazo-Alvarez et al. identificaram HR ajustado = 2,1 (IC95%: 1,9-2,4) para ansiedade de início recente.[7] Hao et al. observaram HR = 1,317 para transtorno de ansiedade generalizada e HR = 3,164 para transtorno obsessivo-compulsivo.[8]

No que diz respeito à apatia, embora Jackson et al. e Pauly et al. tenham encontrado associação com a condição prodrômica, os estudos não permitem afirmar uma predição longitudinal isolada.[2,9] Em relação à combinação de características, Chen et al. encontraram HR = 3,12 em homens e HR = 2,71 em mulheres para três ou mais características prodrômicas, chegando a HR = 10,5 para diagnósticos nos primeiros seis anos.[10] De Klerk, Van Laar e Meles, contudo, encontraram ROC-AUC = 0,577, indicando capacidade discriminatória limitada.[12]

De modo geral, os 12 estudos incluídos demonstraram associações entre sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos e a fase prodrômica da DP, com destaque para a consistência longitudinal da depressão, seguida pela ansiedade e pelas alterações cognitivas.[5–8,11] A apatia apresentou evidências menos robustas para predição isolada.[2,9] A combinação de múltiplas características prodrômicas mostrou-se promissora para a estratificação de risco, embora a capacidade discriminatória geral dos critérios prodrômicos em população geral tenha se mostrado limitada.[10,12]

CONCLUSÃO

Portanto, a partir da análise das evidências, é possível notar que o déficit cognitivo, o comprometimento cognitivo leve, a depressão, a ansiedade e a apatia estão associados à fase prodrômica e/ou ao risco subsequente de diagnóstico da doença de Parkinson, com evidências longitudinais mais consistentes para depressão, ansiedade e determinadas alterações cognitivas.[4–8,11] A associação de múltiplas características parece demonstrar maior potencial de estratificação de risco do que manifestações isoladas, embora a heterogeneidade metodológica limite sua aplicação como ferramenta diagnóstica individual.[10,12]

As descobertas reforçam a necessidade de investigar manifestações não motoras na fase anterior à detecção, indicando a necessidade de estudos longitudinais maiores, com instrumentos padronizados e acompanhamento prolongado, para definir combinações de manifestações com melhor desempenho preditivo**.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foubert-Samier A, Helmer C, Le Goff M, Guillet F, Proust-Lima C, Jacqmin-Gadda H, et al. Cognitive and functional changes in prediagnostic phase of Parkinson disease: a population-based study. Parkinsonism Relat Disord. 2020;79:40-46. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.08.022.

2. Jackson H, Anzures-Cabrera J, Simuni T, Postuma RB, Marek K, Pagano G. Identifying prodromal symptoms at high specificity for Parkinson's disease. Front Aging Neurosci. 2023;15:1232387. doi:10.3389/fnagi.2023.1232387.

3. Simonet C, Bestwick J, Jitlal M, Waters S, Ben-Joseph A, Marshall CR, et al. Assessment of risk factors and early presentations of Parkinson disease in primary care in a diverse UK population. JAMA Neurol. 2022;79(4):359-369. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0003.

4. Pan C, Li Y, Ren J, Li L, Huang P, Xu P, et al. Characterizing mild cognitive impairment in prodromal Parkinson's disease: a community-based study in China. CNS Neurosci Ther. 2022;28(2):259-268. doi:10.1111/cns.13766.

5. Jeong W, Kim H, Joo JH, Jang SI, Park EC. Association between depression and risk of Parkinson's disease in South Korean adults. J Affect Disord. 2021;292:75-80. doi:10.1016/j.jad.2021.05.038.

6. Badenoch JB, Paris A, Jacobs BM, Noyce AJ, Marshall CR, Waters S. Neuroanatomical and prognostic associations of depression in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024;95(10):966-973. doi:10.1136/jnnp-2023-333007.

7. Bazo-Alvarez JC, Nimmons D, Walters K, Petersen I, Schrag A. Risk of Parkinson's disease in people aged ≥50 years with new-onset anxiety: a retrospective cohort study in UK primary care. Br J Gen Pract. 2024;74(744):e482-e488. doi:10.3399/BJGP.2023.0423.

8. Hao X, Wang Z, Feng Y, Li M, Hao C, Liang Y, et al. Association between anxiety disorder, anxiolytic drugs, and risk of incident Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis. 2025;11:252. doi:10.1038/s41531-025-01104-x.

9. Pauly L, Rauschenberger A, Pauly C, Schröder VE, Van Cutsem G, Leist AK, et al. Cognition and other non-motor symptoms in an at-risk cohort for Parkinson's disease defined by REM-sleep behavior disorder and hyposmia. J Parkinsons Dis. 2024;14(3):545-556. doi:10.3233/JPD-230285.

10. Chen X, Li Y, Shen Y, Schwarzschild MA, Gao X. Prodromal Parkinson's disease and subsequent risk of Parkinson's disease and mortality. NPJ Parkinsons Dis. 2025;11:14. doi:10.1038/s41531-024-00863-3.

11. Ren Z, Talifu Z, Lin X, Sun Y, Zhao Y, Chen J, et al. Physical frailty, depressive symptoms, and cognitive decline before and after Parkinson's disease diagnosis: a population-based prospective study of the SHARE and ELSA cohorts. NPJ Parkinsons Dis. 2026;12:204. doi:10.1038/s41531-026-01419-3.

12. de Klerk GW, van Laar T, Meles SK. A retrospective study of the MDS criteria for prodromal Parkinson's disease in the general population. NPJ Parkinsons Dis. 2024;10:125. doi:10.1038/s41531-024-00739-6.