

BIOMARCADORES RESPIRATÓRIOS NA DOENÇA DE PARKINSON: PERSPECTIVAS PARA DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO CLÍNICO

RESPIRATORY BIOMARKERS IN PARKINSON'S DISEASE: PERSPECTIVES FOR DIAGNOSIS AND CLINICAL MONITORING

Isabella Felix dos Santos; Larissa Perossi Nascimento

UNILUS – Curso de Graduação em Biomedicina – graduando (a) do 4º ano
isabellafelix.s2003@gmail.com.br – Santos, SP – Brasil;

UNILUS – Profª. Draª. Larissa Perossi Nascimento – docente da UNILUS
larissa.perossi@gmail.com – Santos, SP – Brasil.

Resumo

Introdução: A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa que afeta a função motora e impacta significativamente o sistema respiratório, com alterações na mecânica respiratória, como diminuição da capacidade pulmonar. **Objetivos:** Investigar o papel dos biomarcadores respiratórios na detecção precoce e monitoramento. **Metodologia:** Revisão bibliográfica em bases como PubMed e SciELO, com artigos dos últimos 10 anos, em português e inglês, abordando alterações respiratórias associadas à DP. **Resultados:** Foram identificados biomarcadores respiratórios relacionados a estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e compostos orgânicos voláteis no ar expirado. Esses parâmetros se mostraram úteis para diferenciar estágios da doença e auxiliar no prognóstico. **Considerações Finais:** Biomarcadores respiratórios representam métodos promissores, não invasivos e de baixo custo para diagnóstico precoce e acompanhamento clínico da DP, embora sejam necessários estudos para validação e padronização.

Palavra-chave: Doença de Parkinson, Biomarcadores, Função Respiratória, Sistema Respiratório, Disfunção Respiratória.

Abstract

Introduction: Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative condition that affects motor function and significantly impacts the respiratory system, with alterations in respiratory mechanics, such as decreased lung capacity. **Objectives:** To investigate the role of respiratory biomarkers in early detection and monitoring. **Methodology:** A literature review was conducted in databases such as PubMed and SciELO, with articles from the last 10 years, in both Portuguese and English, addressing respiratory changes associated with PD. **Results:** Respiratory biomarkers related to oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and volatile organic compounds in exhaled air were identified. These parameters proved useful in differentiating disease stages and aiding prognosis. **Final Considerations:** Respiratory biomarkers represent promising, non-invasive, and low-cost methods for early diagnosis and clinical monitoring of PD, although further studies are needed for validation and standardization.

Keywords: Parkinson's disease, Biomarkers, Respiratory function, Respiratory system, Respiratory dysfunction.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) configura-se como uma das principais enfermidades neurodegenerativas em termos de incidência global, afetando milhões de indivíduos e representando um desafio crescente à medida que a expectativa de vida da população mundial aumenta (TYSNES; STORSTEIN, 2017). Estima-se que mais de 10 milhões de pessoas convivam com a DP, com prevalência que gira em torno de 1 a 2% entre aqueles com mais de 60 anos, embora formas de início precoce também sejam relatadas, atingindo aproximadamente 5% dos casos (TUOMINEN E RENKO, 2024). A natureza progressiva da perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo gera um declínio funcional relevante, especialmente em relação à motricidade, resultando em sintomas como rigidez, tremores, lentidão nos movimentos (bradicinesia) e alterações posturais (TYSNES; STORSTEIN, 2017).

Embora os sinais motores sejam de maior reconhecimento, a DP vai muito além dessas manifestações. Sintomas como depressão, ansiedade, alterações cognitivas (MOLLENHAUER et al., 2014), distúrbios do sono e disfunções autonômicas, como problemas gastrointestinais e respiratórios, têm ganhado destaque por impactarem significativamente a qualidade de vida e, muitas vezes, por antecederem os sintomas motores clássicos (TUOMINEN E RENKO, 2024). Essas manifestações não motoras têm impulsionado uma mudança no paradigma diagnóstico da doença, voltando o foco para estratégias que permitam a identificação precoce e, idealmente, antes do aparecimento dos comprometimentos motores irreversíveis (BROOKER E GONZALEZ-LATAPI, 2025).

O diagnóstico da DP ainda se baseia principalmente na avaliação clínica e na resposta a medicamentos dopaminérgicos. Entretanto, essa abordagem apresenta limitações, principalmente nos estágios iniciais, quando a sintomatologia é vaga e inespecífica. Nesse contexto, o desenvolvimento e a validação de biomarcadores têm se tornado uma prioridade na pesquisa biomédica relacionada à DP (BROOKER E GONZALEZ-LATAPI, 2025). Biomarcadores são definidos como indicadores mensuráveis de processos biológicos normais, patológicos ou de respostas farmacológicas, e podem ser úteis tanto no diagnóstico precoce quanto no monitoramento da progressão e resposta terapêutica (CHEN, GU E WANG, 2022).

Diversas vias vêm sendo exploradas na busca por biomarcadores da DP, incluindo componentes do sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR), urina, tecidos cerebrais e até mesmo o ar expirado (HENCHCLIFFE, DODEL E BEAL, 2011). A alfa-sinucleína, proteína que compõe os corpos de Lewy (estruturas patológicas características da doença) é uma das moléculas mais investigadas nesse cenário. Sua detecção em fluidos biológicos tem se mostrado relevante para o rastreio e estratificação de pacientes, embora a variabilidade nos métodos e na padronização ainda represente um entrave à sua ampla aplicação clínica (CHEN, GU E WANG, 2022).

Além da alfa-sinucleína, outros mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DP têm sido associados a possíveis biomarcadores. Destacam-se, entre eles, a neuroinflamação, o estresse oxidativo e, particularmente, a disfunção mitocondrial, que parece desempenhar um papel-chave na morte neuronal progressiva (BOUGEA, STEFANIS E CHROUSOS, 2022). Estudos como o de Campolo et al. (2016) evidenciam que pacientes com sintomas prodromicos de DP apresentam alterações nos níveis de glutatona (antioxidante que protege as células contra danos aos radicais livres), neopterina (marcador bioquímico das respostas imunes celulares produzido pelos macrófagos) e outros indicadores de dano oxidativo, sugerindo que essas vias já estão ativas mesmo antes do comprometimento motor evidente.

A partir desse entendimento fisiopatológico, novas abordagens vêm sendo desenvolvidas, entre elas a análise do ar expirado como ferramenta não invasiva para detecção de biomarcadores respiratórios. Essa estratégia baseia-se na identificação de compostos orgânicos voláteis (COVs), metabólitos liberados na respiração que refletem alterações sistêmicas no metabolismo, como inflamação, estresse oxidativo e disfunção energética mitocondrial (STOTT et al., 2022). Métodos como a espectrometria de massa associada à cromatografia gasosa (técnica analítica para separação e identificação de compostos voláteis de uma amostra complexa), bem como sensores de alta sensibilidade, permitem traçar um perfil metabólico a partir da análise do ar expirado, apresentando-se como alternativa promissora tanto para diagnóstico quanto para monitoramento da DP (CAMPOLO et al., 2016). Essa abordagem é suportada pela alta sensibilidade da CG-EM, capaz de detectar COVs em níveis de partes por bilhão. O potencial diagnóstico da técnica é validado por estudos como o de Stott et al. (2022), que demonstrou que as precisões gerais de classificação para distinguir pacientes com DP variaram entre 76,4% para a mais baixa e 90,4% para a melhor classificação. Da mesma forma, as medidas de sensibilidade e especificidade variaram entre 68,2% a 83% e 77% a 94,7%, respectivamente, comprovando a eficácia da técnica na distinção do perfil de COVs. Contudo, apesar do alto desempenho evidenciado, a confiabilidade (reprodutibilidade) clínica da CG-EM ainda é um desafio a ser superado.

Isso ocorre devido à falta de padronização dos protocolos de coleta e análise, o que torna imperativa a validação multicêntrica para garantir que a alta sensibilidade da técnica se traduza em robustez na prática clínica.

Adicionalmente, estudos vêm demonstrando que pacientes com DP frequentemente apresentam disfunções respiratórias, como alterações no controle do ritmo ventilatório, apneia do sono e dificuldade em respirar profundamente, fenômenos que podem estar ligados à degeneração de estruturas autonômicas e motoras centrais envolvidos na respiração (MISCHLEY et al., 2023). Esses distúrbios não apenas comprometem a saúde respiratória, mas também contribuem para a progressão da doença. Pesquisas recentes demonstraram que o distúrbio comportamental do sono REM pode estar relacionado à disfunção mitocondrial detectada por alterações na respiração celular, reforçando o potencial dos biomarcadores respiratórios como sinalizadores de processos precoces da DP (ONGARI et al., 2024).

A associação entre metabolismo mitocondrial alterado e produção anômala de metabólitos respiratórios também tem sido foco de investigação (TUOMINEN E RENKO, 2024). A presença de compostos como isoprenos (hidrocarbonetos orgânicos que servem como unidade estrutural de produtos naturais), aldeídos (compostos orgânicos com grupo funcional carbonila, importantes na produção de etanol) e cetonas (compostos orgânicos com grupo carbonila ligados a dois grupos orgânicos, servindo como fonte alternativa de energia para o corpo) no ar exalado reflete diretamente a disfunção bioenergética celular, sendo esses marcadores candidatos potenciais para a diferenciação de estágios da doença e avaliação da resposta a intervenções terapêuticas (STOTT et al., 2022). Mischley et al. (2023) também identificaram uma redução expressiva nos níveis de ATP e NAD⁺ em pacientes com DP, evidenciando um comprometimento significativo do metabolismo energético celular. Essa deficiência está diretamente relacionada à disfunção mitocondrial, um dos mecanismos centrais na fisiopatologia da doença, e reforça a importância dos processos bioenergéticos para a degeneração neuronal. Além disso, tais alterações podem ser refletidas por metabólitos detectáveis em vias respiratórias, como compostos orgânicos voláteis, o que amplia o potencial diagnóstico dos biomarcadores respiratórios como ferramentas precoces e não invasivas para o monitoramento clínico da DP.

Apesar dos avanços, o campo dos biomarcadores respiratórios ainda enfrenta obstáculos metodológicos, como a necessidade de padronização dos procedimentos de coleta e análise, além do controle rigoroso das variáveis ambientais que podem interferir nos resultados. Além disso, estudos multicêntricos com amostras maiores são essenciais para validar a aplicabilidade clínica dessas ferramentas. O potencial da integração dos biomarcadores respiratórios com outros dados clínicos, genéticos e moleculares, no entanto, aponta para um futuro diagnóstico mais preciso, precoce e personalizado (BROOKER E GONZALEZ-LATAPI, 2025).

Além disso, a relevância dos biomarcadores respiratórios na DP ultrapassa o mero auxílio diagnóstico, posicionando-se como ferramentas estratégicas para a construção de uma medicina mais personalizada e preditiva. A possibilidade de identificar alterações metabólicas e bioenergéticas antes da manifestação clínica evidencia o caráter dessas abordagens, aproximando a pesquisa laboratorial da prática clínica. Estudos recentes destacam que a integração entre dados respiratórios, neuroimagem funcional e biomarcadores moleculares pode consolidar novos painéis multiparamétricos capazes de classificar subtipos da doença, prever a velocidade de progressão e orientar intervenções terapêuticas mais precisas (STOTT et al., 2022; ONGARI et al., 2024). Nesse contexto, os compostos orgânicos voláteis presentes no hálito, associados à avaliação da função ventilatória, mostram-se como possíveis preditores de fases prodromáticas, principalmente em indivíduos com distúrbios do sono REM e sinais autonômicos precoces (TUOMINEN; RENKO, 2024). Assim, o estudo desses biomarcadores representa não apenas um avanço tecnológico, mas uma mudança de paradigma na compreensão da DP, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias que visam retardar a neurodegeneração, melhorar o monitoramento clínico e promover intervenções individualizadas ao longo do curso da doença.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar, analisar e compreender o papel dos biomarcadores relacionados à função respiratória na DP, investigando como essas ferramentas podem contribuir para o diagnóstico precoce, o monitoramento da progressão clínica e a individualização de estratégias terapêuticas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar e descrever a Doença de Parkinson em seu contexto fisiopatológico geral.
- Identificar os biomarcadores atualmente descritos na literatura científica que estão associados ao sistema respiratório em pacientes com DP.
- Analisar o potencial diagnóstico e prognóstico dos biomarcadores respiratórios.
- Discutir os impactos clínicos da incorporação desses biomarcadores na prática médica.
- Explorar as perspectivas futuras e desafios do uso de biomarcadores respiratórios no contexto da DP.

3. METODOLOGIA

3.1 BUSCA METODOLÓGICA

A presente revisão de literatura foi realizada para buscar estudos que envolvam marcadores fisiológicos respiratórios em pacientes com DP e suas principais causas e consequências, investigando o papel da fisiologia respiratória. Para isso, foram utilizadas as bases de dados PUBMED e SCIELO para identificar os trabalhos disponíveis na literatura sobre o tema de estudo. Foram utilizados os descritores integrantes do MeSH e DeCS, “*Parkinson Disease*”, “*Biomarkers*”, “*respiratory function*”, “*respiratory system*”, “*respiratory dysfunction*”, “*Doença de Parkinson*”, “*Biomarcadores*”, “*Função Respiratória*”, “*Sistema Respiratório*”, “*Disfunção Respiratória*”. A busca dos descritores foi limitada ao título e/ou resumo dos artigos.

3.2 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Foram selecionados trabalhos que avaliaram os marcadores de alterações respiratórias envolvidos na DP. Em seguida, os artigos selecionados passaram por leitura dos resumos/abstracts para avaliar a adequação dos métodos e população do estudo, de acordo com a proposta desta revisão. Os que se adequaram aos critérios de inclusão foram adquiridos em texto completo para análise mais detalhada e extração dos dados. Os critérios de inclusão envolveram estudos clínicos publicados após o ano de 2010, em português ou inglês. Os artigos experimentais foram excluídos, assim como os que trouxeram marcadores de alterações que não fossem do sistema respiratório.

3.3 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Foi realizada uma busca e análise dos artigos de forma independente. Não houve cegamento para nome dos autores, periódicos ou instituições e, como a busca foi limitada aos descritores elegidos, é possível que outros estudos sobre o tema não tenham sido contemplados.

3.4 TABULAÇÃO DOS DADOS

Os textos selecionados foram lidos detalhadamente para o levantamento dos dados correspondentes aos marcadores fisiológicos respiratórios mais frequentes da DP. Os dados relativos à caracterização da amostra estudada, variáveis estudadas e resultados obtidos nos estudos foram organizados em uma planilha do Microsoft Office Excel 2007, para analisar as alterações dos resultados encontrados em relação a este tema.

4. RESULTADOS

A trajetória da busca, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos científicos relacionados aos marcadores fisiológicos na DP pode ser visualizada no fluxograma da **Figura 1**.

De acordo com as estratégias de busca utilizadas, 60 artigos foram encontrados na base de dados PUBMED e Scielo. Durante a leitura dos artigos, foram incluídos outros dez estudos identificados nas listas de referências, com potencialidade de inclusão na presente revisão.

Os critérios de inclusão foram: (a) ano de publicação entre 2005 e 2025; (b) estudos em português e inglês (c) conter biomarcadores respiratórios.

Os artigos de estudos de revisão bibliográfica foram excluídos, assim como os artigos de estudos experimentais que trouxeram marcadores de alterações que não fossem do sistema respiratório.

Após a análise dos artigos baseada nos critérios de inclusão e exclusão detalhados abaixo, destas 60 publicações encontradas, somente 4 atendiam aos objetivos propostos deste estudo, visualizado no **Quadro 1**.

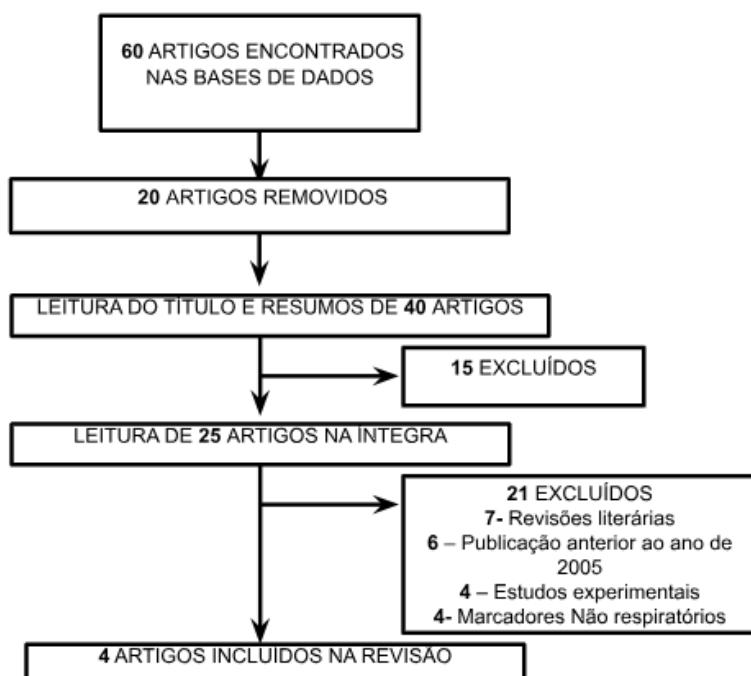


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos.

Quadro 1: Estudos incluídos na Revisão

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusão
Ongari et al. (2024)	Estudo Transversal	n= 28 - 10 Pacientes com distúrbio comportamental do sono REM idiopático (iRBD) - 8 Pacientes com DP convertidos de iRBD (RBD-PD) - 10 pacientes de Grupo controle (saudável)	Avaliar a função mitocondrial em fibroblastos de pacientes com iRBD e RBD-PD para identificar possíveis biomarcadores preditivos de conversão para DP.	Análise da respiração mitocondrial usando o analisador <i>Seahorse XFe24</i> , avaliação da morfologia mitocondrial e expressão de proteínas mitocondriais por <i>western blot</i> .	Fibroblastos de iRBD mostraram redução significativa na respiração máxima e reserva sob demanda energética aumentada ($P=0.006$). Pacientes RBD-PD apresentaram redução adicional no consumo de oxigênio ligado à produção de ATP ($P=0.032$) e diminuição nos níveis de proteínas dos complexos III ($P=0.02$) e V ($P=0.002$), além de fragmentação da rede mitocondrial.	Disfunções mitocondriais em indivíduos com iRBD podem predispor à piora do perfil bioenergético observado em pacientes RBD-PD, destacando essas alterações como potenciais preditores de conversão para DP.
Mischley et al. (2023)	Estudo Transversal	n= 30 - 30 Pacientes idosos com DP pareados por idade e sexo	Identificar marcadores bioenergéticos e funcionais nos músculos de indivíduos com DP.	Espectroscopia e imagem por ressonância magnética para avaliar a produção mitocondrial de ATP (ATPmax), concentrações de NAD e tamanho muscular; teste de fadiga muscular.	Níveis significativamente mais baixos de ATPmax ($0.66 \text{ mM/s} \pm 0.03$ vs. 0.76 ± 0.02) e NAD ($0.75 \text{ mM} \pm 0.05$ vs. 0.91 ± 0.04) no grupo com DP em comparação aos controles.	Deficiências de ATP e NAD+ em músculos de pacientes com DP indicam disfunção mitocondrial, podendo servir como biomarcadores para a doença.
Stott et al. (2022)	Estudo Transversal	n= 214 - 177 pessoas com DP - 37 indivíduos saudáveis de controle, acompanhados ao longo do tempo	Avaliar a utilidade da análise do hálito no diagnóstico e estadiamento da DP.	Análise de compostos orgânicos voláteis no hálito usando sensores nanoestruturados.	Os níveis de pentano, propanal, isopreno e acetona estavam elevados nos pacientes com estágio de H&Y mais avançados ($p < 0,05$). A acetoína (3-	A análise do hálito é uma abordagem promissora e não invasiva para o diagnóstico e monitoramento da DP.

					hidroxi-2-butanona), previamente relatada como um potencial metabólito de COVs na DP e associada à duração da doença, também foi identificada, porém não apresentou diferença significativa nem correlação com a duração da doença.	
Campolo et al. (2016)	Estudo Transversal	n=38 - 11 pacientes com iRBD - 15 com DP idiopática prodromicos - 12 controles pareados por idade e sexo	Avaliar biomarcadores antioxidantes e inflamatórios para identificação da DP prodromica.	Medição de níveis de glutationa bromada (Br-GSH), neopterina urinária e outros marcadores oxidativos/inflamatórios. Inclui avaliação de TOS (Total Oxidant Status) e razão VM (razão volume mitocondrial).	Apenas níveis reduzidos de Br-GSH foram associados independentes à DP ($p<0.037$, OR=0.94; IC95% 0.883–1.000). Correlações significativas entre TOS e Br-GSH ($r=0.34$, $p=0.037$), razão VM ($R=0.43$, $p=0.015$) e neopterina ($\rhoho=0.39$, $p=0.016$).	Capacidade antioxidant sistêmica reduzida é observada na DP prodromica e manifesta, podendo representar, junto com perda da função mitocondrial e inflamação cardiovascular, um biomarcador útil para diagnóstico precoce integrativo da DP.

H&Y: Estágio de incapacidades de Hoehn e Yahr; IC: Intervalo de Confiança; OR: Odds Ratio;
R: Correlação de Pearson; RHO: Correlação de Spearman.

5. DISCUSSÃO

Os artigos incluídos nesta revisão mostraram que os biomarcadores respiratórios têm surgido como ferramentas eficazes na identificação precoce, acompanhamento da progressão e estratificação clínica da Doença de Parkinson (DP). Embora tradicionalmente negligenciados frente a marcadores moleculares mais estudados, como a α-sinucleína (CHEN, GU E WANG, 2022) ou proteínas do líquor (MOLLENHAUER et al., 2014), os marcadores derivados do sistema respiratório têm ganhado destaque, principalmente pelas vantagens clínicas de métodos não invasivos, como a análise do hálito. Além disso, os resultados compilados reforçam que a avaliação metabólica relacionada à função respiratória pode oferecer novas perspectivas relevantes sobre a fisiopatologia da doença. O estudo de Mischley et al., por exemplo, demonstrou uma redução significativa de ATP max e NAD⁺ em pacientes com DP, indicando comprometimento da bioenergética mitocondrial. Essa alteração sugere que o metabolismo energético está diretamente associado às manifestações clínicas e pode ser captado por biomarcadores respiratórios, uma vez que produtos do estresse oxidativo e disfunções metabólicas tendem a refletir-se no padrão de compostos orgânicos voláteis exalados. Tais achados não apenas confirmam a importância de investigações respiratórias na DP, mas também apontam para a utilidade desses marcadores em detectar precocemente desequilíbrios celulares antes mesmo da instalação de sintomas motores clássicos.

O estudo desenvolvido por Stott et al. (2022) é um dos principais representantes dessa inovação diagnóstica, que consiste na análise do hálito como fonte de biomarcadores. Os autores demonstraram que compostos orgânicos voláteis (COVs), presentes no ar exalado por pacientes com DP, apresentam perfis bioquímicos distintos em comparação com indivíduos saudáveis. Utilizando técnicas como cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, identificou-se um conjunto de COVs associados a processos metabólicos alterados na doença, incluindo estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações no metabolismo lipídico. A especificidade desses marcadores permitiu a diferenciação entre estágios iniciais e avançados da DP, apresentando seu potencial uso na estratificação clínica dos pacientes.

Essa abordagem respiratória correlaciona diretamente com achados de Ongari et al. (2024), que revelaram disfunção mitocondrial precoce em indivíduos com distúrbio comportamental do sono REM, um dos estágios prodrômicos da DP. A ligação entre metabolismo mitocondrial comprometido e o perfil de COVs no hálito é notório, uma vez que o estresse oxidativo e a ineficiência energética celular resultam na liberação de subprodutos metabólicos voláteis que podem ser detectados na respiração, como descrito por Tuominen e Renko (2024). Stott et al. (2022) também confirmaram essa relação ao identificarem alterações significativas no padrão de compostos orgânicos voláteis presentes no ar exalado de pacientes com DP. Assim, a análise do hálito não apenas expressa o estado bioquímico interno do paciente, mas também oferece uma janela para avaliar mecanismos fisiopatológicos subjacentes à doença.

Embora a etiologia da DP seja multifatorial, o envelhecimento é o fator de risco não modificável mais significativo para o desenvolvimento da doença. O processo normal de envelhecimento já está associado a um declínio da função mitocondrial, uma vez que a longevidade celular depende da manutenção da integridade e eficiência dessas organelas produtoras de energia (TYSNES; STORSTEIN, 2017; HENCHCLIFFE ET AL., 2011).

Com o avanço da idade, há um aumento na produção de Espécies Reativas de Oxigênio pelas mitocôndrias devido a falhas na Cadeia de Transporte de Elétrons (CTE), levando a um estado de estresse oxidativo crônico (TYSNES; STORSTEIN, 2017). Esse estresse oxidativo danifica o DNA mitocondrial e as proteínas da CTE, reduzindo a capacidade de produção de ATP e comprometendo o sistema de remoção de proteínas danificadas (HENCHCLIFFE ET AL., 2011). Na DP, esse processo é acelerado e magnificado pelo acúmulo da proteína alfa-sinucleína. (CHEN, GU E WANG, 2022).

Campolo et al. (2016) abordaram marcadores inflamatórios e antioxidantes na fase prodrômica da DP. O estresse oxidativo crônico e a inflamação sistêmica favorecem a oxidação de lipídios, aminoácidos e nucleotídeos, processos que também resultam na liberação de COVs específicos. Esses compostos, ao serem detectados no hálito, funcionam como indicadores indiretos de estresse celular, podendo contribuir para uma abordagem diagnóstica menos invasiva, porém altamente sensível.

É importante destacar que os biomarcadores respiratórios propõem uma vantagem significativa sobre outros métodos diagnósticos existentes na DP: a não-invasividade, a rapidez na coleta e o baixo custo operacional. Enquanto métodos de referência (como a análise de Alfa-sinucleína no líquor) exigem procedimentos invasivos e caros (como a punção lombar), a coleta de hálito é um procedimento simples e de custo marginal muito baixo. Embora o equipamento de análise (CG-EM) seja caro, o custo da análise por paciente é baixo, tornando a técnica ideal para triagens em larga escala e monitoramento contínuo da doença (STOTT et al, 2022). Tais características os tornam atrativos para triagens populacionais, especialmente em grupos de risco genético ou clínico. Como ressaltado por Brooker e Gonzalez-Latapi

(2025), o futuro do diagnóstico em DP depende de métodos acessíveis, sensíveis e integrados e a respiração pode ser um ponto de direcionamento dentre essas demandas.

Entretanto, os estudos também evidenciam que a análise do hálito ainda se encontra em fase inicial de validação clínica. A divergência nos métodos de coleta, a influência de fatores externos (como dieta, microbiota oral e medicamentos) e a falta de padronização dos painéis de COVs limitam, atualmente, sua função como ferramenta diagnóstica e de estratificação clínica da DP. É necessário que futuras pesquisas sigam protocolos padronizados, com amostras maiores e validações cruzadas multicêntricas, para garantir a reproduzibilidade e a confiabilidade dos resultados desses biomarcadores (TUOMINEN; RENKO, 2024).

A possibilidade de abranger dados respiratórios com outros biomarcadores como α -sinucleína (CHEN, GU e WANG, 2022), cortisol (BOUGEA, STEFANIS e CHROUSOS, 2022) ou marcadores cognitivos (MOLLENHAUER et al., 2014) também surge como uma estratégia eficaz para criar perfis multimodais mais precisos. Essa integração permitiria mapear a doença em diferentes campos (metabólico, inflamatório, neuroendócrino e cognitivo), favorecendo intervenções mais precoces e personalizadas. Com isso, os biomarcadores respiratórios surgem como uma nova e vantajosa possibilidade na pesquisa sobre a Doença de Parkinson. Por serem capazes de mostrar, de maneira não invasiva, alterações químicas que ocorrem dentro do organismo, se destacam como fortes candidatos para integrar testes diagnósticos aplicáveis na prática clínica como discutido por Stott et al. (2022) e Tuominen e Renko (2024). No entanto, para que esses marcadores possam ser usados de forma confiável nos serviços de saúde, ainda são necessários avanços em padronização dos métodos, validação dos resultados e combinação com outras formas de análise biomolecular (MISCHLEY et al., 2023; ONGARI et al., 2024).

A aplicação desses biomarcadores na prática clínica apresenta impactos promissores. Primeiramente, permite ajustar de forma individualizada as intervenções terapêuticas, tanto farmacológicas quanto não farmacológicas, com base em dados objetivos. Em segundo lugar, facilita o acompanhamento da progressão da doença, auxiliando na tomada de decisões e na prevenção de complicações associadas ao avanço da DP. Por fim, abre oportunidades para identificar precocemente indivíduos em risco ou em fase prodromática, favorecendo estratégias preventivas que prorroguem o surgimento dos sintomas motores e não motores.

Apesar do potencial, ainda existem desafios a serem superados. É necessário padronizar os protocolos de coleta e análise, controlar rigorosamente variáveis ambientais e biológicas, como dieta, microbiota oral e uso de medicamentos, e validar os resultados em estudos multicêntricos de grande porte. Além disso, integrar os dados respiratórios com biomarcadores genéticos, moleculares e clínicos representa uma estratégia promissora para criar um perfil mais completo do paciente e possibilitar intervenções terapêuticas individualizadas.

Dessa forma, a combinação de compostos voláteis do ar expirado com parâmetros funcionais respiratórios representa a abordagem mais promissora para avaliação da DP atualmente. Esses biomarcadores não apenas refletem alterações centrais da doença, mas também permitem intervenções precoces, monitoramento contínuo da progressão clínica e personalização das terapias. Com avanços contínuos, padronização metodológica e integração multimodal, essas ferramentas têm potencial para se tornar pilares do diagnóstico e manejo clínico da DP, contribuindo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e retardar o avanço da doença.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os biomarcadores respiratórios surgem como recursos promissores, permitindo identificar alterações metabólicas e fisiológicas antes mesmo do surgimento dos sintomas motores, oferecendo uma perspectiva precoce e abrangente da doença. Entre os biomarcadores respiratórios mais estudados, destacam-se os compostos orgânicos voláteis presentes no ar expirado, como aldeídos, cetonas e isoprenos. Esses compostos refletem alterações metabólicas sistêmicas, incluindo processos inflamatórios, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, elementos centrais na fisiopatologia da DP.

Além disso, alterações na função respiratória, como diminuição dos volumes pulmonares, redução da força muscular respiratória e padrões ventilatórios alterados, também se associam à progressão clínica, sugerindo que a avaliação respiratória pode atuar como um marcador indireto do comprometimento neurológico.

Do ponto de vista diagnóstico, os biomarcadores respiratórios oferecem vantagens claras: são métodos não invasivos, rápidos e de baixo custo, o que os torna particularmente adequados para triagens em larga escala e para o monitoramento contínuo dos pacientes. A análise dos COVs, combinada com avaliações funcionais da respiração, também possibilitam identificar alterações metabólicas precoces, permitindo diagnósticos antes que os sintomas motores se manifestem plenamente.

Esses marcadores fornecem informações relevantes sobre a evolução da doença e a resposta a intervenções terapêuticas, funcionando como indicadores prognósticos confiáveis, especialmente quando integrados a biomarcadores moleculares, como a α -sinucleína, proteínas do líquor e marcadores inflamatórios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOUGEA, A.; STEFANIS, L.; CHROUSOS, G. Stress system and related biomarkers in Parkinson's disease. *Advances in Clinical Chemistry*, v. 111, p. 177–215, 2022.
- BROOKER, S. M.; GONZALEZ-LATAPI, P. Biomarkers in Parkinson's disease. *Neurologic Clinics*, v. 43, n. 2, p. 229–248, 2025.
- CAMPOLO, J.; MARIA, R.; COZZI, L.; PAROLINI, M.; BERNARDI, S; PROSERPIO, P; NOBILI, L.; GELOSA, G; PICCOLO, I.; AGOSTONI, E.; TRIVELLA, M.; MARRACCINI, P. Antioxidant and inflammatory biomarkers for the identification of prodromal Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 370, p. 167–172, 2016.
- CHEN, R.; GU, X.; WANG, X. α-Synuclein in Parkinson's disease and advances in detection. *Clínica Chimica Acta*, v. 529, p. 76–86, 2022.
- HENCHCLIFFE, C.; DODEL, R.; BEAL, M. F. Biomarkers of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Progress in Neurobiology*, v. 95, n. 4, p. 601–613, 2011.
- MISCHLEY, L. K.; SHANKLAND, E.; LIU, S. Z.; BHAYANA, S.; FOX, D. J.; MARCINEK, D. J. ATP and NAD⁺ deficiency in Parkinson's disease. *Nutrients*, v. 15, n. 4, p. 943, 2023.
- MOLLENHAUER, B.; ROCHESTER, L.; CHEN-PLOTKIN, A.; BROOKS, D.; OERTEL, W. What can biomarkers tell us about cognition in Parkinson's disease? *Movement Disorders*, v. 29, n. 5, p. 622–633, 2014.
- ONGARI, G.; GHEZZI, C.; DI MARTINO, D.; PISANI, A.; TERZAGHI, M.; AVENALI, M.; MARINI, I.; MARIA VALENTE, E.; CERRI, S.; BLANDINI, F. Impaired mitochondrial respiration in REM- sleep behavior disorder: a biomarker of Parkinson's disease? *Movement Disorders*, v. 39, n. 2, p. 294–304, 2024.
- STOTT, S. R. W.; BROZA, Y. Y.; GHARRA, A.; WANG, Z.; BARKER, R. A.; HAICK, H. The utility of breath analysis in the diagnosis and staging of Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, v. 12, n. 3, p. 993–1002, 2022.
- TUOMINEN, R. K.; RENKO, J. Biomarkers of Parkinson's disease in perspective of early diagnosis and translation of neurotrophic therapies. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, publicado em 8 jul. 2024.
- TYSNES, O.-B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, v. 124, n. 8, p. 901–905, 2017.