



RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ESFINGOMIELINA E A DOENÇA DE PARKINSON: EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS

RELATIONSHIP BETWEEN SPHINGOMYELIN LEVELS AND PARKINSON'S DISEASE: EVIDENCE AND PERSPECTIVES

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ESFINGOMIELINA Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: EVIDENCIA Y PERSPECTIVAS

Ana Beatriz Bortolini Missiatto¹, Breno Camargo Ribeiro², Lúgia Lima Menezes Silva¹, Michele Prado Rodrigues¹, Yasmin Teixeira Nunes¹

e595632

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i9.5632>

PUBLICADO: 09/2024

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa (ND) mais comum depois da doença de Alzheimer (DA). Estudos ao longo de duas décadas revelaram a associação entre DP e defeitos do metabolismo dos esfingolípídios lisossômicos. Objetivos: identificar se há alterações das esfingomielinas na doença de Parkinson. Materiais e métodos: Trata-se de uma revisão integrativa, em que a questão norteadora foi "As esfingomielinas se alteram na doença de Parkinson?". A busca pelos artigos ocorreu no PubMed e no Google acadêmico a partir dos termos *sphingomyelin* e *parkinson's disease*, combinados entre si pelo operador booleano *AND*. Resultados e discussão: A esfingomielina pertence a uma classe de lipídios denominados esfingolípídios. A interrupção na via de sinalização da esfingomielina está associada a vários distúrbios neurodegenerativos, dentre eles, a doença de Parkinson. Os lipídios séricos foram significativamente alterados entre aqueles com e sem doença de Parkinson. A esfingomielina é essencial para a bainha de mielina, transmissão de impulsos, plasticidade sináptica, localização do receptor do neurotransmissor e integridade da barreira hematoencefálica. Conclusão: concluímos em nosso estudo que os níveis de esfingomielina estão diminuídos na doença de Parkinson.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças neurodegenerativas. Metabolismo. Lipídios.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease (ND) after Alzheimer's disease (AD). Studies over two decades have revealed the association between PD and defects in lysosomal sphingolipid metabolism. Objectives: to identify if there are changes in sphingomyelin in Parkinson's disease. Materials and methods: This is an integrative review, in which the guiding question was "Are sphingomyelins altered in Parkinson's disease?". The search for articles was carried out in PubMed and Google Scholar using the terms "sphingomyelin" and "parkinson's disease", combined with the Boolean operator "AND". Results and discussion: Sphingomyelin belongs to a class of lipids called sphingolipids. Disruption in the sphingomyelin signaling pathway is associated with several neurodegenerative disorders, including Parkinson's disease. Serum lipids were significantly altered between those with and without Parkinson's disease. Sphingomyelin is essential for the myelin sheath, impulse transmission, synaptic plasticity, neurotransmitter receptor localization, and integrity of the blood-brain barrier. Conclusion: we concluded in our study that sphingomyelin levels are reduced in Parkinson's disease.

KEYWORDS: Neurodegenerative diseases. Metabolism. Lipids.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa (EN) más común después de la enfermedad de Alzheimer (EA). Estudios de más de dos décadas han revelado la asociación entre la EP y defectos en el metabolismo de los esfingolípídios lisosomales. Objetivos: identificar si existen cambios en las esfingomielinas en la enfermedad de Parkinson. Materiales y

¹ Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS.

² Médico formado pela Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ESFINGOMIELINA E A DOENÇA DE PARKINSON: EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS
Ana Beatriz Bortolini Missiatto, Breno Camargo Ribeiro, Ligia Lima Menezes Silva, Michele Prado Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

métodos: Se trata de una revisión integradora, en la que la pregunta orientadora fue “¿Cambian las esfingomielinas en la enfermedad de Parkinson?”. La búsqueda de artículos se realizó en PubMed y Google Scholar utilizando los términos “esfingomielina” y “enfermedad de parkinson”, combinados entre sí mediante el operador booleano “AND”. Resultados y discusión: La esfingomielina pertenece a una clase de lípidos llamados esfingolípidos. La alteración de la vía de señalización de la esfingomielina se asocia con varios trastornos neurodegenerativos, incluida la enfermedad de Parkinson. Los lípidos séricos se alteraron significativamente entre aquellos con y sin enfermedad de Parkinson. La esfingomielina es esencial para la vaina de mielina, la transmisión de impulsos, la plasticidad sináptica, la localización del receptor de neurotransmisores y la integridad de la barrera hematoencefálica. Conclusión: en nuestro estudio concluimos que los niveles de esfingomielina están disminuidos en la enfermedad de Parkinson.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades Neurodegenerativas. Metabolismo. Lípidos.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa (ND) mais comum depois da doença de Alzheimer (DA) (Signorelli; Conte; Albi, 2021). A sua descrição remonta a 1817, quando James Parkinson descreveu os sintomas cardinais desta doença, mais tarde designada com o seu nome (Cabreira; Massano, 2019). A DP é um distúrbio neurodegenerativo progressivo crônico caracterizado pela morte precoce proeminente de neurônios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta (SNpc) e pela presença amplamente disseminada de alfa sinucleína (aSyn), uma proteína intracelular. A deficiência de dopamina nos gânglios da base leva a sintomas motores parkinsonianos clássicos, como bradicinesia, tremor, rigidez e posterior instabilidade postural. A DP também está associada a sintomas não motores, que podem preceder os sintomas motores em mais de uma década. Esses sintomas não motores tornam-se sintomas problemáticos nos estágios posteriores da DP (Radhakrishnan, 2018).

Estudos ao longo de duas décadas revelaram a associação entre DP e defeitos do metabolismo dos esfingolípídios lisossômicos (Alessenko; Albi, 2020). Nos últimos anos, o campo que estuda os papéis da esfingomielina no cérebro deu passos importantes na compreensão das diferentes maneiras pelas quais ela pode regular a fisiopatologia cerebral (Signorelli; Conte; Albi, 2021). O papel dos esfingolípídios lisossômicos como moléculas sinalizadoras bioativas capazes de regular a decisão do destino celular as coloca no centro do palco para a fisiopatologia cerebral. Alterações no metabolismo dos esfingolípídios foram propostas em doenças neurológicas, incluindo esclerose múltipla, doença de Alzheimer e DP (Indellicato; Trinchera, 2019). Entre os esfingolípídios lisossômicos, as esfingomielinas têm papéis estruturais e funcionais. Este lipídio suporta a mielinização do cérebro, um processo intimamente associado com a função das células neuronais; forma domínios ordenados onde está localizado o receptor nicotínico de acetilcolina; e atua em nível nuclear regulando a função da cromatina. Assim, a esfingomielina é essencial para o desenvolvimento do cérebro e habilidades cognitivas e é alterada na neurodegeneração (Mingione *et al.*, 2021).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ESFINGOMIELINA E A DOENÇA DE PARKINSON: EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS
Ana Beatriz Bortolini Missiatto, Breno Camargo Ribeiro, Ligia Lima Menezes Silva, Michele Prado Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

A desregulação do metabolismo da esfingomielina é um importante fator de dano cerebral. Está envolvido em processos inflamatórios subjacentes a várias doenças do sistema nervoso central. Alterações nesse metabolismo têm se mostrado importantes para induzir um rearranjo da jangada lipídica com conseqüente desenvolvimento de doenças neurológicas. Assim, o acúmulo de esfingomielina é considerado um fator positivo da neurogênese. O mecanismo exato pelo qual a esfingomielina está envolvida na DP permanece controverso (Albi *et al.*, 2020)

Há evidências de que os microdomínios lipídicos da membrana celular ricos em SM regulam a agregação de α -Syn. Sabe-se que a esfingomielina é essencial para a bainha de mielina, transmissão de impulsos, plasticidade sináptica, localização do receptor do neurotransmissor e integridade da barreira hematoencefálica. Na DP, a redução da esfingomielinase ácida (aSMase) leva ao acúmulo excessivo de esfingomielina, que se torna "tóxica" para as células (Signorelli; Conte; Albi, 2021).

Tendo isso em consideração, o objetivo deste estudo é reunir as informações já obtidas na literatura sobre as alterações das esfingomielinas na doença de Parkinson.

MATERIAIS E MÉTODOS

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa sobre os papéis da esfingomielina na doença de Parkinson. Essa categoria de trabalho permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma área de estudo, além de promover uma análise de ampla compreensão dos dados encontrados, proporcionando uma organização do estado atual do conhecimento e gerando reflexões para a implementação de novas intervenções, nesse caso, relacionando as esfingomielinas na doença de Parkinson. (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

Foram seguidos os passos preconizados por Mendes, Silveira e Galvão, 2006: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos artigos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Mendes; Silveira; Galvão, 2019). A questão norteadora definida para esse estudo foi: "As esfingomielinas se alteram na doença de Parkinson?". A busca na literatura se deu através da consulta na base de dados eletrônicos PubMed e google acadêmico. A pesquisa foi realizada através da combinação por meio do operador booleano *AND* dos seguintes descritores: *sphingomyelin* e *parkinson's disease*. Nessa primeira etapa de pesquisa foram encontrados 90 artigos.

Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023, com estudos que respondam à questão norteadora previamente definida, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português, inglês e espanhol. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico definido, artigos de opinião, estudos de caso ou reflexão,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ESFINGOMIELINA E A DOENÇA DE PARKINSON: EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS
Ana Beatriz Bortolini Missiatto, Breno Camargo Ribeiro, Lígia Lima Menezes Silva, Michele Prado Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

editoriais, documentos ministeriais, capítulos de livro, teses, dissertações e estudos realizados em animais ou in vitro. Os artigos duplicados foram contabilizados apenas uma vez.

A seleção ocorreu através da leitura de títulos, resumos e da leitura íntegra dos textos para selecioná-los conforme os critérios de inclusão e exclusão, sendo essa seleção realizada por 3 pesquisadores independentes, em caso de discordâncias, era decidido pela maioria dos votos, restando assim, 28 estudos. A interpretação dos dados foi fundamentada nos resultados da avaliação criteriosa dos artigos selecionados. Foi realizada a comparação com o conhecimento teórico, identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados 12 artigos para leitura íntegra dos artigos. Em seguida, obteve-se uma amostra final de 05 estudos para a revisão integrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A esfingomielina é um dos principais fosfolípidios que compõem a matriz hidrofóbica das membranas dos mamíferos. Durante muitos anos, ela foi considerada um lipídio meramente estrutural. No entanto, esse lipídio específico de organela tem muitos outros papéis, incluindo aumentar a ordem molecular da membrana, atuar como fonte de ceramida na sinalização celular e apoptose e formar clusters/nanodomínios com colesterol e ceramida (Goñi, 2022). A interrupção na via de sinalização da esfingomielina está associada a vários distúrbios neurodegenerativos, dentre eles, a doença de Parkinson (Banaras, *et al.*, 2022).

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa

Autor	Título	Ano	Pontos-chave
GALPER, Jasmin <i>et al.</i>	<i>Lipid pathway dysfunction is prevalent in patients with Parkinson's disease</i>	2022	Os lipídios séricos foram significativamente alterados entre aqueles com e sem doença de Parkinson e com e sem a mutação LRRK2 G2019S, e que os principais lipídios alterados estavam em vias metabólicas relacionadas reguladas pelos genes de risco da doença de Parkinson. Esses resultados indicam que os lipídios são um caminho promissor de investigação para entender a etiologia da doença de Parkinson, bem como potenciais biomarcadores farmacodinâmicos para a doença de Parkinson.
SIGNORELLI, Paola; CONTE, Carmela; ALBI, Elisabetta.	<i>The multiple roles of sphingomyelin in Parkinson's disease</i>	2021	Na DP, a redução da esfingomielinase ácida leva ao acúmulo excessivo de SM, que se torna "tóxica" para as células. Por outro lado, a redução de esfingomielinase neutra está associada a uma liberação reduzida de exossomos contendo α -Syn. Uma vez que está no espaço extracelular, α -Syn é removido por proteólise por enzimas extracelulares, uma falha na liberação resulta em acúmulo. Além disso, a redução de esfingomielinase neutra é responsável pela plasticidade neuronal anômala e redução da neurogênese.
FERNÁNDEZ-	<i>Alteration in the</i>	2021	Todas as classes lipídicas significativamente



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ESFINGOMIELINA E A DOENÇA DE PARKINSON: EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS
Ana Beatriz Bortolini Missiatto, Breno Camargo Ribeiro, Lígia Lima Menezes Silva, Michele Prado Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

IRIGOYEN, Joaquín <i>et al.</i>	<i>cerebrospinal fluid lipidome in Parkinson's disease: a post-mortem pilot study</i>		alteradas em indivíduos com doença de Parkinson estavam aumentadas.
CHANG, Kuo-Hsuan <i>et al.</i>	<i>Alterations of sphingolipid and phospholipid pathways and ornithine level in the plasma as biomarkers of Parkinson's disease</i>	2022	Esfingomielina contém cadeias de acil que variam em comprimento de ácidos graxos de cadeia longa a cadeia muito longa e é um tipo de esfingolípido indispensável nas membranas celulares de mamíferos. Os níveis de esfingomielina no cérebro de pacientes com doença de Parkinson foram 42% reduzidos em comparação com os controles
YANG, Rui <i>et al.</i>	<i>Plasma sphingolipids, dopaminergic degeneration and clinical progression in idiopathic Parkinson's disease</i>	2024	Esfingolípídios estão associados a pior degeneração dopaminérgica e potencialmente ligados a uma progressão mais rápida na doença de Parkinson idiopática, mantendo a promessa de identificar indivíduos com progressão mais rápida na doença.

O metabolismo dos esfingolípídios inicia-se no retículo endoplasmático (RE) com a condensação de serina e ácido palmítico, produzindo 3-ceto-diidroesfingosina (também denominada 3-ceto-esfinganina), e continua por sucessivas reações enzimáticas que levam à síntese de ceramidas. A ceramida desempenha vários papéis na homeostase celular, atuando como um regulador ou através da geração de outros lipídios bioativos, como a ceramida-1-fosfato e a esfingosina-1-fosfato. No entanto, uma grande quantidade é usada como espinha dorsal para a biossíntese de esfingomielina e glicoesfingolípídios (Indelicato; Trinchera, 2019)

Muitos fatores de risco genéticos para a doença de Parkinson têm funções relacionadas aos lipídios e drogas moduladoras de lipídios, como as estatinas, podem ser protetoras contra a doença de Parkinson. Além disso, a proteína patológica característica da doença de Parkinson, α -sinucleína, tem função de membrana lipídica e vias desreguladas na doença de Parkinson, como o sistema endossomo-lisossoma e a sinalização sináptica dependem fortemente da dinâmica lipídica. Os principais lipídios séricos que distinguiram os pacientes com doença de Parkinson e portadores da mutação LRRK2 dos controles incluíram espécies de ceramida, triacilglicerol, esfingomielina, acilcarnitina, fosfatidilcolina e lisofosfatidiletanolamina. Alterações significativas nos esfingolípídios e glicerolípídios também se refletiram na doença de Parkinson e no LCR portador da mutação LRRK2. A análise das vias das espécies lipídicas alteradas indicou que o metabolismo dos esfingolípídios, a sinalização da insulina e a função mitocondrial foram as principais vias metabólicas desreguladas na doença de Parkinson. Os resultados deste estudo demonstram que os lipídios desregulados na doença de Parkinson, em geral e nos portadores da mutação LRRK2, são provenientes de vias relacionadas funcional e metabolicamente (Galper *et al.*, 2022).

A desregulação do metabolismo esfingomielina é um importante efector de dano cerebral. Está envolvido em processos inflamatórios subjacentes a várias doenças do sistema nervoso central. Alterações no metabolismo da esfingomielina têm se mostrado importantes para induzir um rearranjo da jangada lipídica com conseqüente desenvolvimento de doenças neurológicas. Curiosamente,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ESFINGOMIELINA E A DOENÇA DE PARKINSON: EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS
Ana Beatriz Bortolini Missiatto, Breno Camargo Ribeiro, Ligia Lima Menezes Silva, Michele Prado Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

camundongos deficientes em esfingomielinase neutra exibiram plasticidade comprometida. A complexidade e a velocidade dos mecanismos metabólicos tornam a esfingomielina extremamente difícil de estudar, particularmente no contexto do cérebro. Ela é essencial para a bainha de mielina, transmissão de impulsos, plasticidade sináptica, localização do receptor do neurotransmissor e integridade da barreira hematoencefálica (Signorelli; Conte; Albi, 2021).

Durante um processo neurodegenerativo, diferentes tipos de moléculas podem ser liberadas e finalmente difundidas no circuito do líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo consideradas potenciais biomarcadores do líquido. Como a quebra da membrana celular é uma característica de um processo neurodegenerativo em síndromes cerebrais, a caracterização profunda dos perfis metabólicos do LCR pode revelar moléculas lipídicas específicas liberadas por populações de células neuronais ou gliais danificadas, estabelecendo novos painéis moleculares para nos ajudar na caracterização de doenças neurodegenerativas (Fernández-Irigoyen *et al.*, 2021) A peroxidação lipídica é um processo de degradação oxidativa de lipídios celulares que é cada vez mais reconhecido como um fator importante na patogênese de doenças neurodegenerativas. (FU *et al.*, 2022)

O objetivo do estudo foi usar uma abordagem lipidômica não direcionada para determinar a extensão em que os perfis lipídicos séricos e líquóricos foram alterados em pacientes com doença de Parkinson ou portadores da mutação LRRK2 G2019S e identificar as principais vias lipídicas afetadas. Dois coortes grandes e bem caracterizadas foram empregadas com aproximadamente 1.000 lipídios séricos identificados para cada participante. Para ambos os coortes, os lipídios séricos identificados puderam discriminar significativamente pacientes com doença de Parkinson de controles correspondentes, bem como portadores da mutação LRRK2 G2019S de participantes não portadores de mutação, ajustando para idade e sexo. A análise da via do soro do paciente com doença de Parkinson identificou o metabolismo dos esfingolipídios e glicerofosfolipídios, bem como a resistência à insulina e a fosforilação/termogênese oxidativa como sendo as principais vias desreguladas nos dois coortes. A desregulação do metabolismo dos esfingolipídios e a resistência à insulina também foram observadas na doença de Parkinson e em amostras de LCR portadoras da mutação LRRK2 (Galper *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES

Concluimos a partir de nosso estudo, que há alteração nos níveis de esfingomielinas em pacientes portadores de doença de Parkinson. Essa conclusão é importante, pois brevemente pode se tornar material de estudo para medicamentos que visem o tratamento da doença de Parkinson e de outras doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

ALBI, Elisabetta *et al.* Lipids in the Brain. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 712, 2020.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ESFINGOMIELINA E A DOENÇA DE PARKINSON: EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS
Ana Beatriz Bortolini Missiatto, Breno Camargo Ribeiro, Ligia Lima Menezes Silva, Michele Prado Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

ALESSENKO, Alice V.; ALBI, Elisabetta. Exploring sphingolipid implications in neurodegeneration. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 437, 2020.

BANARAS, Sanam et al. System level modeling and analysis of TNF- α mediated sphingolipid signaling pathway in neurological disorders for the prediction of therapeutic targets. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 872421, 2022.

CABREIRA, Veronica; MASSANO, JJAMP. Doença de Parkinson: Revisão clínica e atualização [Parkinson's disease: Clinical review and update]. **Acta Med Port**, v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.

CHANG, Kuo-Hsuan et al. Alterations of sphingolipid and phospholipid pathways and ornithine level in the plasma as biomarkers of Parkinson's disease. **Cells**, v. 11, n. 3, p. 395, 2022.

FERNÁNDEZ-IRIGOYEN, Joaquín et al. Alteration in the cerebrospinal fluid lipidome in Parkinson's disease: a post-mortem pilot study. **Biomedicines**, v. 9, n. 5, p. 491, 2021.

FU, Yu Hong et al. Increased unsaturated lipids underlie lipid peroxidation in synucleinopathy brain. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 10, n. 1, p. 165, 2022.

GALPER, Jasmin et al. Lipid pathway dysfunction is prevalent in patients with Parkinson's disease. **Brain**, v. 145, n. 10, p. 3472-3487, 2022.

GOÑI, Félix M. Sphingomyelin: What is it good for?. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 633, p. 23-25, 2022.

INDELLICATO, Rossella; TRINCHERA, Marco. The link between Gaucher disease and Parkinson's disease sheds light on old and novel disorders of sphingolipid metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 13, p. 3304, 2019.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 28, p. e20170204, 2019.

MINGIONE, Alessandra et al. Inhibition of ceramide synthesis reduces α -synuclein proteinopathy in a cellular model of Parkinson's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6469, 2021.

SIGNORELLI, Paola; CONTE, Carmela; ALBI, Elisabetta. The multiple roles of sphingomyelin in Parkinson's disease. **Biomolecules**, v. 11, n. 9, p. 1311, 2021.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein** (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.

YANG, Rui et al. Plasma sphingolipids, dopaminergic degeneration and clinical progression in idiopathic Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, p. 107071, 2024.