



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

KARLETH COSTA SPINDOLA RODRIGUES

**LEVODOPA E RELIGIOSIDADE COMO FATORES DE RISCO NA
PRESERVAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS EM PACIENTES COM DOENÇA
DE PARKINSON IDIOPATICA**

TERESINA

2026

KARLETH COSTA SPINDOLA RODRIGUES

**LEVODOPA E RELIGIOSIDADE COMO FATORES DE RISCO NA
PRESERVAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS EM PACIENTES COM DOENÇA
DE PARKINSON IDIOPATICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Kelson James Almeida

TERESINA

2026

KARLETH COSTA SPINDOLA RODRIGUES

**LEVODOPA E RELIGIOSIDADE COMO FATORES DE RISCO NA
PRESERVAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS EM PACIENTES COM DOENÇA
DE PARKINSON IDIOPATICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Kelson James Almeida

Aprovada em 23 / 03 / 2026

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **KELSON JAMES SILVA DE ALMEIDA**
Data: 02/04/2026 08:21:44-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Kelson James Almeida
Universidade Federal do Piauí (Orientador)

Documento assinado digitalmente
 **HERCILIA MARIA LINS ROLIM**
Data: 01/04/2026 14:19:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Hercília Maria Lins Rolim
Universidade Federal do Piauí (Examinador Interno)

Documento assinado digitalmente
 **MARGARETE DE JESUS CARVALHO**
Data: 30/03/2026 14:42:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Margarete de Jesus Carvalho
Faculdade de Medicina da Fundação do ABC (Examinador Externo)

Documento assinado digitalmente
 **ROBERTA DE OLIVEIRA CACHO**
Data: 25/03/2026 20:54:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Roberta Oliveira Cacho
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (Examinador Externo)

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCS
Divisão de Representação da Informação

R696l

Rodrigues, Karleth Costa Spindola.

Levodopa e religiosidade como fatores de risco na preservação das funções cognitivas em pacientes com doença de Parkinson idiopática / Karleth Costa Spindola Rodrigues. -- 2026.

120 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, 2026.

“Orientador: Prof. Dr. Kelson James Almeida”

1. Doença de Parkinson. 2. Levodopa. 3. Religiosidade. 4. Funções cognitivas. I. Almeida, Kelson James. II. Título.

CDD 616.833

Elaborada por Fabíola Nunes Brasilino CRB 3/ 1014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

REITORA

Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira

VICE-REITOR

Prof. Dr. Edmilson Miranda de Moura

PRÓ-REITOR DE PESQUISA E INOVAÇÃO

Prof. Dr. Rodrigo de Melo Souza Veras

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Carlos Sait Pereira Andrade

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Arquimedes Cavalcante Cardoso

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. André Luis Menezes Carvalho

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Profa. Dra. Marcília Pinheiro da Costa

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes que disponibilizaram duas horas de seu tempo para responder, voluntariamente, aos questionários e aos testes. Sem eles esta pesquisa não seria possível.

Ao meu orientador Prof. Dr. Kelson James que, sempre, independente do dia e horário, esteve disponível para suas orientações e sugestões de melhoria.

Aos residentes de Neurologia do HU-UFPI, em especial ao Alex Medeiros, Alecio Rodrigues, Sérgio Junior que me ajudaram no exame clínico dos pacientes, às alunas de medicina Laura Cortez e Luma Rodrigues que partilhamos aplicação de testes, bem como horário com pacientes e à Dra Raissa Soares sempre muito solícita e atenciosa.

À CAPES pelo apoio financeiro e ao PPGCF.

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, Márcio Stanley, que me acompanhou e esteve ao meu lado em todos os momentos, sempre me incentivando, apoiando e acreditando no meu potencial.

Às minhas filhas: Kárlete Luana, Emily Isabel e Karla Michele que me dão a razão de viver e acordar todos os dias com um propósito.

À minha família, em especial, minha mãe, Izabel Salete, meu pai, José Carlos (*in memoriam*), meus irmãos, que torcem, acreditam em mim e, acima de tudo, sei que posso contar com eles.

Ao meu orientador/amigo Prof. Dr. Kelson James que, acreditou que eu pudesse chegar a um lugar onde nem eu pensaria chegar.

Às atendentes do ambulatório de distúrbios do movimento do HU-UFPI, em especial Maria Antonia Bispo dos Santos e Diana Ferreira da Costa e Silva, sempre solícitas disponibilizando consultórios para a minha coleta.

A Clínica Espaço Vital (Teresin-PI), na pessoa de Cinthya Selma e Alexandre Castelo Branco, pelo apoio e incentivo.

Levodopa e religiosidade como fatores de risco para a preservação das funções cognitivas em pacientes com doença de parkinson idiopática. KARLETH COSTA SPINDOLA RODRIGUES. Orientador: Prof. Dr. Kelson James Almeida. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 2026

RESUMO

A Doença de Parkinson – DP, é uma doença neurodegenerativa progressiva, com sintomas motores e não motores característicos (comprometimento cognitivo, depressão, demência) que afetam a qualidade de vida dos pacientes. A prevalência dobrou nos últimos 25 anos e a incapacidade e morte estão aumentando mais rapidamente do que por qualquer outro distúrbio neurológico. É uma doença com etiologia multisistêmica e multifatorial despertando o interesse e busca por alternativas que possam retardar a sua progressão ou que sejam neuroprotetoras. No caso das doenças neurodegenerativas, estudos mostram que a qualidade de vida está relacionada à manifestação da religiosidade, por favorecer mecanismos de adaptação em situações difíceis, mas ainda é desconhecido como esses fatores que interferem nesse processo. A Levodopa foi descoberta há mais de 50 anos e ainda hoje é utilizada no tratamento da Doença de Parkinson, considerada padrão-ouro. Apesar de sua eficácia, não interrompe a progressão da doença, não previne a neurodegeneração subjacente e o uso prolongado está associado a complicações motoras. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi o de identificar associações e riscos entre religiosidade, levodopa e piora da função cognitiva em pacientes diagnosticados com DP. O primeiro capítulo consiste em uma revisão de estudos clínicos com o objetivo de promover uma visão geral e atual sobre o uso da levodopa no tratamento de sintomas da DP. Como resultado, verificou-se que os estudos atuais buscam combinar a LD a terapias neuroprotetoras ou gênicas para superar as limitações do uso da LD seja em monoterapia ou em administração adjuvante com agonistas e/ou com inibidores da COMT e da MAO-B. Seu uso pode ser iniciado precocemente, sem receio de complicações motoras, que estão mais relacionadas ao tempo de evolução da doença e à dose diária utilizada do que à duração do tratamento em si e as diferentes formas de administração da LD são eficazes no controle de sintomas motores e não motores. O segundo capítulo investigou correlação entre religiosidade e qualidade de vida na Doença de Parkinson Idiopática - DPI e verificou que pacientes com pior qualidade de vida e mais sintomas depressivos apresentaram maior religiosidade intrínseca. E por fim, o terceiro capítulo foi realizado com o objetivo de verificar se o LED (dosagem equivalente de levodopa) e a religiosidade, podem ser considerados como fator de risco na preservação das funções cognitivas. Como resultado, verificamos que houve risco de piora na função cognitiva de fluidez verbal no grupo que apresenta Religiosidade Intrínseca moderada/fraca e no grupo que possui LED >1000mg/dia.

Palavras-chave: Levodopa, religiosidade, funções cognitivas, Doença de Parkinson

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease with characteristic motor and non-motor symptoms (cognitive impairment, depression, dementia, etc.) that affect patients' quality of life. Prevalence has doubled in the last 25 years, and disability and death are increasing faster than for any other neurological disorder. Its multisystemic and multifactorial etiology has sparked interest in and the search for alternatives that can slow its progression or provide neuroprotection. In the case of neurodegenerative diseases, studies show that quality of life is related to the manifestation of religiosity, as it promotes adaptation mechanisms in difficult situations, but how these factors influence this process is still unknown. Levodopa was discovered over 50 years ago and is still used today in the treatment of PD, considered the gold standard. Despite its efficacy, it does not halt disease progression, does not prevent underlying neurodegeneration, and prolonged use is associated with motor complications. Therefore, the objective of this study was to identify associations and risks between religiosity, levodopa, and worsening of cognitive function in patients diagnosed with idiopathic Parkinson's disease. The first chapter consists of a review of clinical studies aimed at providing a general and current overview of the use of levodopa in the treatment of PD symptoms. As a result, it was found that current studies seek to combine LD with neuroprotective or gene therapies to overcome the limitations of LD use, whether as monotherapy or in adjuvant administration with agonists and/or COMT and MAO-B inhibitors. Its use can be initiated early, without fear of motor complications, which are more related to the time of disease progression and the daily dose used than to the duration of treatment itself. The different forms of LD administration are effective in controlling both motor and non-motor symptoms. The second chapter investigated the correlation between religiosity and quality of life in ILD and found that patients with poorer quality of life and more depressive symptoms had greater intrinsic religiosity. Finally, the third chapter aimed to determine whether LED (levodopa equivalent dosage) and spirituality can be considered risk factors for the preservation of cognitive functions. As a result, we found a risk of worsening in verbal fluency in the group with moderate/weak IR and in the group with LED >1000mg/day.

Keywords: Levodopa, religiosity, cognitive functions, Parkinson's disease

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sintomas motores mais comuns na DPI

Figura 2: Substância negra na porção ventral do mesencéfalo: A – macroscopia normal; B – macroscopia evidenciando o seu descoramento.

Figura 3: Gânglios da Base

Figura 4: Via Nigroestriatal em pacientes com e sem doença de parkinson

Figura 5: Esquema completo do encéfalo evidenciando os sítios anatômicos de acordo com os estágios de Braak. Os estágios correspondem às cores: 1 – vermelha; 2 – amarela; 3 – rosa; 4 – azul; 5 – verde; 6 – preta.

Figura 6: Captação de levodopa, desde a pessoa saudável até estágio mais avançado da Doença de Parkinson

Figura 7: Histórico da levodopa

Figura 8: Mecanismo de Ação da levodopa para síntese de dopamina ao atravessar a BHE.

Figura 9: Número de publicação em relação à utilização da levodopa (A) e em relação ao ano de publicação (B).

Figura 10: Representação esquemática do sistema LCGI – Gel Intestinal de Levodopa/carbidopa

Figura 11: Bomba de infusão subcutânea (Forma alternativa de administração de levodopa)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros físico-químicos da levodopa

Tabela 2. Estudos clínicos com levodopa

Tabela 3. Formas alternativas de administração de levodopa no tratamento da Doença de Parkinson

Tabela 4. Estudos clínicos com levodopa em outras aplicações clínicas na Doença de Parkinson

Tabela 5. Estudos clínicos envolvendo o uso de levodopa com influência na cognição de pacientes com Parkinson

Tabela 6. Descrição de variáveis epidemiológicas, desempenho motor, cognitivo e sintomas depressivos conforme pontos de corte em pacientes brasileiros diagnosticados com DPI.

Tabela 7. Correlação entre variáveis clínicas em pacientes com Doença de Parkinson de um ambulatório Brasileiro

Tabela 8. Descrição das variáveis sócio-demográficas avaliadas nos tempo T1 e T2
Descrição das variáveis sócio-demográficas, no recrutamento e no desfecho, de pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Tabela 9. Descrição das variáveis clínicas no recrutamento e desfecho da dosagem equivalente de levodopa, comprometimento motor e qualidade de sono de pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Tabela 10. Descrição dos Índices de Religiosidade no recrutamento e desfecho de pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Tabela 11. Descrição das variáveis cognitivas no desfecho classificadas como piora (sim/não) na função cognitiva de pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Tabela 12. Desfechos clínicos de piora cognitiva tendo como fator de risco a Religiosidade Intrínseca em pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Tabela 13. Desfechos clínicos de piora cognitiva tendo como fator de risco a dosagem diária de levodopa >1000mg/d em pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ABBV-951 – formulação de pró-fármacos de fosfato de LD/CD
ANS – Agência nacional de Saúde Suplementar
AVD's – Atividades da Vida Diária
BBRC - Bateria Breve de Rastreio Cognitivo
BDI - Inventário de Depressão de Beck
BHE – Barreira Hematoencefálica
CC – Comprometimento Cognitivo
CCL – Comprometimento Cognitivo Leve
CD – carbidopa
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CL – Corpus de Lewy
COMT – catecol O-metiltransferase
CONEP – Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CNS – Conselho Nacional de Saúde
CSCI – *continuous subcutaneous infusion* – infusão subcutânea contínua
DA – Dopamina
DBS – *deep brain stimulation* – estimulação cerebral profunda
DeDP – Depressão na Doença de Parkinson
DDP – Demência da Doença de Parkinson
DIL – Discinesia Induzida por Levodopa
DP – Doença de Parkinson
DPa – Doença de Parkinson Avançada
DPI – Doença de Parkinson Idiopática
DSM-V – Diagnóstico de Saúde Mental. Edição 5
DUREL – Índice de Religiosidade de Duke
EEG – eletroencefalograma
FDT – *Five Digit Test*
FOG – *freezing of gait* – congelamento da marcha
HU-UFPI – Hospital Universitário – Universidade Federal do Piauí
IRD's – Inibidores de Recaptação de Dopamina
LCE – levodopa/carbidopa/entacapona
LCGI – gel intestinal de levodopa/carbidopa
LD – Levodopa
LED – Dosagem Equivalente de Levodopa
MAO – Monoaminaoxidase
MAO-B – Monoaminaoxidase tipo B
MoCA - *Montreal Cognitive Assessment*
MME – massa muscular esquelética
ND0612 – *NeuroDerm, Rehovot Israel*
NA – norepinefrina
NL – Neuritos de Lewy
NPs - Nanopartículas

OMS – Organização Mundial de Saúde
PAC - *phase-amplitude couple* - acoplamento fase-amplitude
PDQ-39 - *Parkinson's Disease Questionnaire*
PSQI-PT – Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh – versão portuguesa
QI – coeficiente de inteligência
QV – qualidade de vida
RAVLT – Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey
REM - *rapid eye movement*
R/E – Religiosidade/Espiritualidade
RI – Religiosidade Intrínseca
RNO – Religiosidade Não Organizacional
RO – Religiosidade Organizacional
Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde
SCC – *subjective cognitive complaint* – queixa subjetiva cognitiva
SN – Substância Negra
SNA – Sistema Nervoso Autônomo
SNC – Sistema Nervoso Central
SNM – Sintomas Não Motores
SNP – *single nucleotide polymorphism* (polimorfismo de nucleotídeo único)
T1 – Tempo 1
T2 – Tempo 2
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDM – Transtorno Depressivo Maior
UPDRS – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
WASI – *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*
 α -syn – alfa-sinucleína

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo Geral	18
2.2 Objetivos Específicos.....	18
3. REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1 Doença de Parkinson.....	19
3.1.1 Etiologia da Doença de Parkinson Idiopática	20
3.1.2 Etiologia da Doença de Parkinson Idiopática	21
3.1.3 Sintomas Motores na Doença de Parkinson Idiopática	25
3.1.4 Sintomas Não Motores na Doença de Parkinson Idiopática	26
3.1.4.1 Distúrbios na função autonômica.....	27
3.1.4.2 Distúrbios do sono	27
3.1.4.3 Sintomas Sensoriais	28
3.1.4.4 Distúrbios Cognitivos e Psiquiátricos	28
3.1.4.4.1 Comprometimento Cognitivo Leve e Demência	28
3.1.4.4.2 Alucinações.....	29
3.1.4.4.3 Psicose	29
3.1.4.4.4 Comportamento Depressivo	29
3.1.4.4.5 Apatia.....	30
3.1.5 Outras intervenções clínicas no controle dos sintomas da Doença de Parkinson..	31
3.2 Levodopa	33
3.2.1 Histórico da levodopa.....	33
3.2.2. Descrição da molécula	35
3.2.3 Mecanismo de Ação	35
3.3 Religiosidade e Parkinson.....	37
REFERÊNCIAS INTRODUÇÃO	
CAPÍTULO I – LEVODOPA: PADRÃO-OURO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA – UMA REVISÃO	39
Resumo	39
Abstract	39
1. INTRODUÇÃO	39
2. ESTUDOS CLÍNICOS COM LEVODOPA	41
3. FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO DA LEVODOPA.....	47
4. ESTUDOS CLÍNICOS COM LEVODOPA EM OUTRAS COMPLICAÇÕES CLÍNICAS NA DOENÇA DE PARKINSON.....	53
5. ESTUDOS CLINICOS DA LEVODOPA COM INFLUENCIA NA COGNIÇÃO ...	57
CONCLUSÃO.....	61

REFERÊNCIAS CAPÍTULO I.....	
CAPÍTULO II - ASSOCIAÇÃO ENTRE RELIGIOSIDADE E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES NO BRASIL COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA.....	63
RESUMO.....	63
ABSTRACT	63
1. INTRODUÇÃO	63
2. METODO	64
2.1 Participantes	65
2.2 Avaliação Motora	65
2.3 Avaliação Cognitiva.....	65
2.4 Pesquisa de Sintomas Depressivos	66
2.5 Avaliação de Qualidade de Vida	66
2.6 Avaliação de Religiosidade	66
2.7 Análise Estatística.....	66
3. RESULTADOS	67
3.1 Variáveis Clínicas	67
3.2 Análise Estatística.....	68
4. DISCUSSÃO	69
CONCLUSÃO.....	73
LIMITAÇÕES	73
REFERÊNCIAS CAPÍTULO II	
CAPITULO III – AVALIAÇÃO DOS DOMÍNIOS DA RELIGIOSIDADE E O USO DA LEVODOPA COMO FATORES DE RISCO PARA PRESERVAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA	74
RESUMO.....	74
ABSTRACT	74
1. INTRODUÇÃO	75
2. MATERIAIS E MÉTODOS	76
2.1 Procedimentos Éticos	76
2.2 Método da Pesquisa	76
2.3 Cenário e Participantes do Estudo.....	76
2.4 Coleta de Dados	77
2.4.1 Variáveis Sociodemográficas	77
2.4.2 Variáveis Clínicas	78
2.4.2.1 Comprometimento Motor	78
2.4.2.2 Sintomas depressivos.....	78

2.4.2.3 Qualidade do Sono.....	79
2.4.2.4 Dosagem Equivalente de Levodopa – LED	79
2.4.3 Variáveis Cognitivas.....	79
2.4.3.1 – Déficit Cognitivo - Demência.....	79
2.4.3.2 – Coordenação Visuomotora e Conceituação Abstrata	80
2.4.3.3 – Visuoconstrução e Memória Imediata	80
2.4.3.4 – Percepção e Memória Visual	81
2.4.3.5 – Memória Auditiva	81
2.4.3.6 – Funções Executivas.....	81
2.4.4 Variável de Religiosidade.....	82
2.5 Análise Estatística.....	82
3. RESULTADOS	83
3.1 Amostra	83
3.2 Variáveis Clínicas	84
3.3 Índice de Religiosidade.....	84
3.4 Variáveis Cognitivas.....	85
3.5 Risco Relativo.....	86
4. DISCUSSÃO	88
CONCLUSÃO.....	90
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91
REFERÊNCIAS CAPITULO III.....	
APENDICES	
ANEXOS	

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva e incapacitante caracterizada por uma variedade de sintomas motores e não motores (Espay; Brundin; Lang, 2017). É uma doença complexa com heterogeneidade conhecida em termos de apresentação clínica, bem como taxa de progressão e risco de complicações da doença (Lawton et al., 2018).

A levodopa é considerada padrão-ouro no tratamento da Doença de Parkinson (DP). No entanto, seu uso está associado ao desenvolvimento de complicações motoras, especialmente em doses mais altas. A prática atual, portanto, é utilizar doses mais baixas de levodopa para reduzir complicações motoras, mesmo que haja um controle sintomático menos eficaz. Para isso, calcula-se a Dosagem Equivalente de Levodopa (LED), de cada medicamento antiparkinsoniano chegando a uma dosagem geral aceitável e que atinja o resultado esperado no controle dos sintomas (Tomlinson et al., 2010).

Como reflexo do aumento global de casos de DP, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma nota técnica a qual solicita com urgência uma resposta pública de saúde capaz de prover a esses pacientes maior qualidade de vida e manutenção de funcionalidade (OMS, 2022). Para tanto, deve-se levar em consideração que o tratamento da DP requer uma abordagem multidisciplinar e integral, capaz de contemplar saúde física, mental e espiritual.

Para as doenças neurodegenerativas, a literatura mostra que qualidade de vida está intimamente relacionada à manifestação da espiritualidade, a qual possibilita importantes mecanismos de adaptação em meio ao estresse físico (De Diego-Cordero et al., 2022). As relações entre saúde e religiosidade têm sido cada vez mais pesquisadas e as evidências têm sugerido para uma relação geralmente positiva entre indicadores de envolvimento religioso e de saúde mental (Moreira-Almeida; Neto; Koenig, 2006).

Estudo recente, realizado com idosos no Brasil, mostrou que as crenças espirituais e religiosas poderiam afetar a função cognitiva de duas maneiras distintas. Quando os idosos utilizam a religiosidade e a espiritualidade de maneira positiva, isso resulta em melhores desempenho cognitivo e em uma taxa de declínio mais lenta. No entanto, quando usado de forma negativa, resulta em piores desfechos cognitivos (Vitorino; Granero Lucchetti; Lucchetti, 2023).

Apesar desse entendimento, a abordagem da espiritualidade e da religiosidade na DP mostrou-se complexa nas últimas décadas. Estudos discrepantes questionaram o possível comprometimento da religiosidade durante a progressão da doença. Possíveis justificativas variam desde acometimento de vias dopaminérgicas relacionadas ao comportamento religioso

até questões psicoemocionais secundárias ao acometimento motor e incapacidade física (Butler et al., 2011; McNamara; Durso; Brown, 2006).

Assim, os achados sobre importância da religiosidade na DP e LED são conflitantes e não há estudos advindos do Brasil que verifique se a religiosidade e o LED são fatores de risco na preservação e/ou comprometimento de domínios cognitivos específicos na DP.

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo identificar associações e riscos entre religiosidade e o uso da levodopa para piora de comprometimento das funções cognitivas na Doença de Parkinson. Estudos com espiritualidade em países como o Brasil em que a população tem alta prevalência de identificação com uma religião ainda não foram publicados em relação aos domínios cognitivos na DP e o LED.

Portanto, este trabalho, intitulado **“Levodopa e Religiosidade Como fatores de Risco na Preservação da Funções Cognitivas em Pacientes com Diagnóstico de Doença de Parkinson Idiopática**, está estruturado em três capítulos. O primeiro capítulo, **“Levodopa – Padrão-Ouro no Tratamento da Doença de Parkinson Idiopática”**, consiste em uma revisão com o objetivo de promover uma visão geral e atual sobre o uso da levodopa no tratamento de sintomas da DP. Como critérios de inclusão, selecionou-se artigos completos publicados nos últimos 5 anos, por ser o que há de mais atual, onde abordavam estudos clínicos, estudos clínicos fase I a fase IV.

O segundo capítulo é intitulado **“Associação entre Religiosidade e Qualidade de Vida em Pacientes no Brasil com Diagnóstico de Doença de Parkinson Idiopática”**. O estudo investigou correlação entre religiosidade e qualidade de vida na DPI. Foram avaliados pacientes com DPI, através do Índice de Religiosidade de Duke e escalas para acometimento motor, cognição, qualidade de vida e depressão.

Por fim, o terceiro capítulo, **“Avaliação dos Domínios da Religiosidade e o Uso da Levodopa como Fatores de Risco para Preservação das Funções Cognitivas em Pacientes com Doença de Parkinson Idiopática”** foi realizado com o objetivo de verificar se o LED (dosagem equivalente de levodopa) e a espiritualidade, podem ser considerados como fator de risco na preservação das funções cognitivas. Utilizou-se testes e escalas padronizadas para a coleta de dados.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Identificar associações e riscos entre religiosidade e quantidade de levodopa e piora da função cognitiva em pacientes com doença de parkinson idiopática.

2.2 Objetivos Específicos

- realizar revisão sobre o uso atual da levodopa no tratamento da Doença de Parkinson Idiopática

- identificar as dimensões da religiosidade em pacientes com Doença de Parkinson Idiopática;

- avaliar a qualidade de vida em pacientes com Doença de Parkinson Idiopática;

- verificar a associação entre religiosidade e qualidade de vida em pacientes com Doença de Parkinson Idiopática;

- avaliar as funções cognitivas em pacientes com Doença de Parkinson Idiopática;

- verificar se os domínios da religiosidade são fatores de risco para piora da função cognitiva em pacientes com Doença de Parkinson Idiopática;

- avaliar a relação entre LED e as funções cognitivas em pacientes com Doença de Parkinson Idiopática;

- verificar se o LED é fator de risco para piora da função cognitiva em pacientes com Doença de Parkinson Idiopática;

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Doença de Parkinson

James Parkinson descreveu formalmente em 1817 a paralisia por tremores, inicialmente definida como “paralisia agitante”, agora conhecida como Doença de Parkinson (DP) (Alvarez; Evidente; Driver-Dunckley, 2007).

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2022), mostram que a prevalência da DP dobrou nos últimos 25 anos, com estimativas mostrando que mais de 8,5 milhões de pessoas viviam com a doença até 2019. A incapacidade e a morte por DP estão aumentando mais rapidamente do que por qualquer outro distúrbio neurológico. Estima-se que o número de casos excederá 12 milhões de indivíduos em 2040 (De Araújo et al., 2022).

Com o avanço nos estudos verificou-se que existem outras formas de distúrbios neurodegenerativos que se distinguem dos sintomas característicos da DP (Alvarez; Evidente; Driver-Dunckley, 2007). Parkinsonismo refere-se a um conjunto de síndromes que apresentam sintomas semelhantes aos da DP, mas que têm causas distintas e frequentemente apresentam outros sinais clínicos que as diferenciam da DP (Lanska, 2009). Os fatores determinantes da DP ainda não estão totalmente elucidados, por isso é denominada “idiopática”.

Enquanto a Doença de Parkinson idiopática é a forma mais comum e responde bem à levodopa, os parkinsonismos atípicos geralmente têm uma progressão mais rápida, resposta limitada aos tratamentos convencionais e podem incluir uma variedade de outros sintomas que auxiliam na diferenciação entre essas condições (Hayes, 2019).

A Doença de Parkinson Idiopática (DPI) apresenta sintomas tanto motores quanto não motores. Dentre os sintomas motores mais frequentes (figura 1), destacam-se tremores em repouso, bradicinesia, rigidez, instabilidade postural e na marcha (Tolleson; Fang, 2013). Já os sintomas não motores podem se manifestar mesmo antes do aparecimento dos sintomas motores, como distúrbios neuropsiquiátricos, sensoriais, perturbação do sono REM, disfunção autonômica e hiposmia (perda de olfato) (Santos-García; De la Fuente-Fernández, 2013).

O diagnóstico de DPI é realizado com base em critérios clínicos. É necessário interpretação clínico-patológica dos principais sintomas, aliado a exames de neuroimagem (ALGARNI; FASANO, 2018). Além da manifestação cardinal, é necessária a presença de pelo menos dois critérios de apoio, na ausência de critérios de exclusão ou “sinais de alerta”. Os critérios de apoio incluem resposta à terapia dopaminérgica, discinesia secundária ao tratamento com levodopa e a presença de sintomas não motores (SNM).



Figura 1: Sintomas motores mais comuns na DPI. Fonte: Adaptado de NIH – National Institute on Aging

O objetivo inicial do tratamento deve ser a redução da progressão dos sintomas. Uma vez que o tratamento sintomático seja requerido, os medicamentos devem produzir melhora funcional com um mínimo de efeitos adversos e sem indução do aparecimento de complicações futuras (Espay et al., 2018; Lang, 2009; Olanow; Stern; Sethi, 2009).

Existem uma variedade de intervenção medicamentosa para o controle dos sintomas como o uso da levodopa (padrão-ouro) ou com formulações de liberação controlada, em associação com inibidor da levodopa descarboxilase; agonistas dopaminérgicos; inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B); inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), anticolinérgicos e antiglutamatérgicos (Lees; Hardy; Revesz, 2009).

Os medicamentos podem melhorar a função diária e, nos casos em que a medicação não oferece um benefício sustentado ou tem efeitos colaterais significativos, tratamentos adjuvantes, como estimulação cerebral profunda resultam em melhor qualidade de vida (Hayes, 2019).

3.1.1 Etiologia da Doença de Parkinson Idiopática

Historicamente, a DP era considerada um transtorno esporádico, no qual fatores ambientais e idade eram os principais fatores de risco. Até década de 1990 havia dúvidas sobre a hereditariedade da DP (Duvoisin, 1984). No entanto, histórico familiar é encontrado

em aproximadamente 10%-15% dos pacientes (Lesage; Brice, 2009). Provavelmente causando ou influenciando de 10 a 25% dos casos, em pacientes mais jovens (Singleton; Farrer; Bonifati, 2013).

A idade é o maior fator de risco para DP, e o sexo é um fator contribuinte, com os homens sendo desproporcionalmente afetados (Van Den Eeden et al., 2003; Wright Willis et al., 2010). Um grande número de estudos mostrou que fatores ambientais conhecidos e desconhecidos podem contribuir para o risco de DP. Fatores ambientais, como exposição a pesticidas, consumo de água de poço e traumatismo craniano, bem como sintomas pré-motores, incluindo constipação e depressão, (Noyce et al., 2012), foram associados ao aumento do risco de DP (Van der Mark et al., 2012).

Atualmente, após o reconhecimento dos sintomas prodrômicos não motores e dos processos patológicos que impulsionam sua evolução, há uma maior compreensão do envolvimento de outros sistemas orgânicos. Por essa razão, a DP é cada vez mais vista como uma patologia multiorgânica e multissistêmica que surge da interação de fatores genéticos suscetíveis com um ambiente desafiador durante o declínio relacionado ao envelhecimento (Costa et al., 2022).

3.1.2 Etiologia da Doença de Parkinson Idiopática

A DPI é caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra (SN) do mesencéfalo (figura 2), com perda concomitante de seus axônios que se projetam para o estriado ao longo da via nigroestriatal. Isso resulta na perda do neurotransmissor dopamina, que leva aos sintomas motores primários da DP (MacMahon Copas et al., 2021).

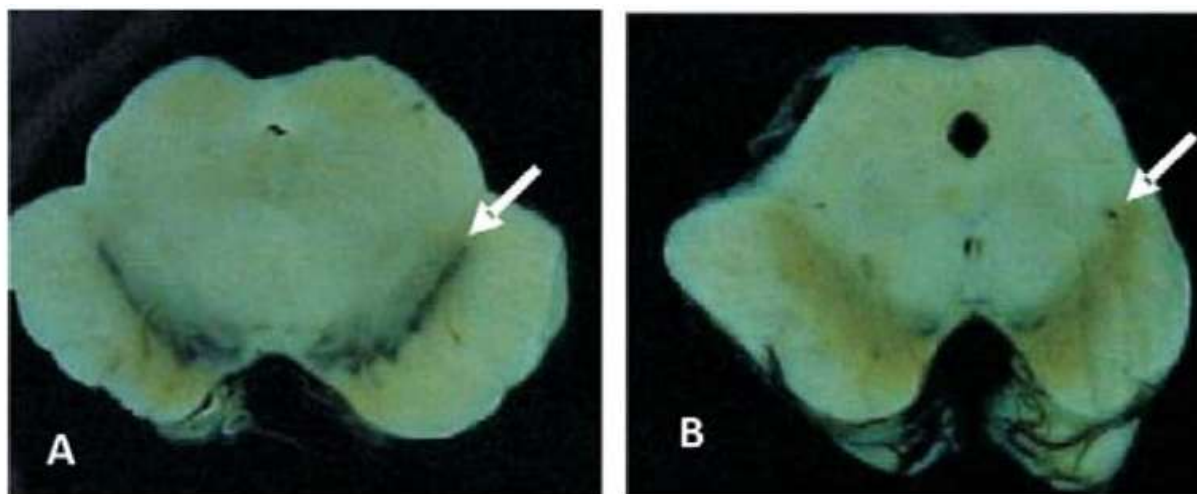


Figura 2: Substância negra na porção ventral do mesencéfalo: A – macroscopia normal; B – macroscopia evidenciando o seu descoramento. Fonte: Revista Brasileira de neurologia, 2008 V.44 N°4

A (SN) é um núcleo dopaminérgico do mesencéfalo, que tem um papel importante na modulação do movimento motor e funções de recompensa como parte do circuito dos gânglios da base (Figura 3). Os gânglios da base podem ser definidos como uma coleção de núcleos subcorticais responsáveis por várias tarefas cognitivas, incluindo planejamento motor (Dhawale et al., 2021; Tan et al., 2013), aprendizado de recompensa e sequência (Garr, 2019), seleção de ação e tomada de decisão (Thibaut, 2016).

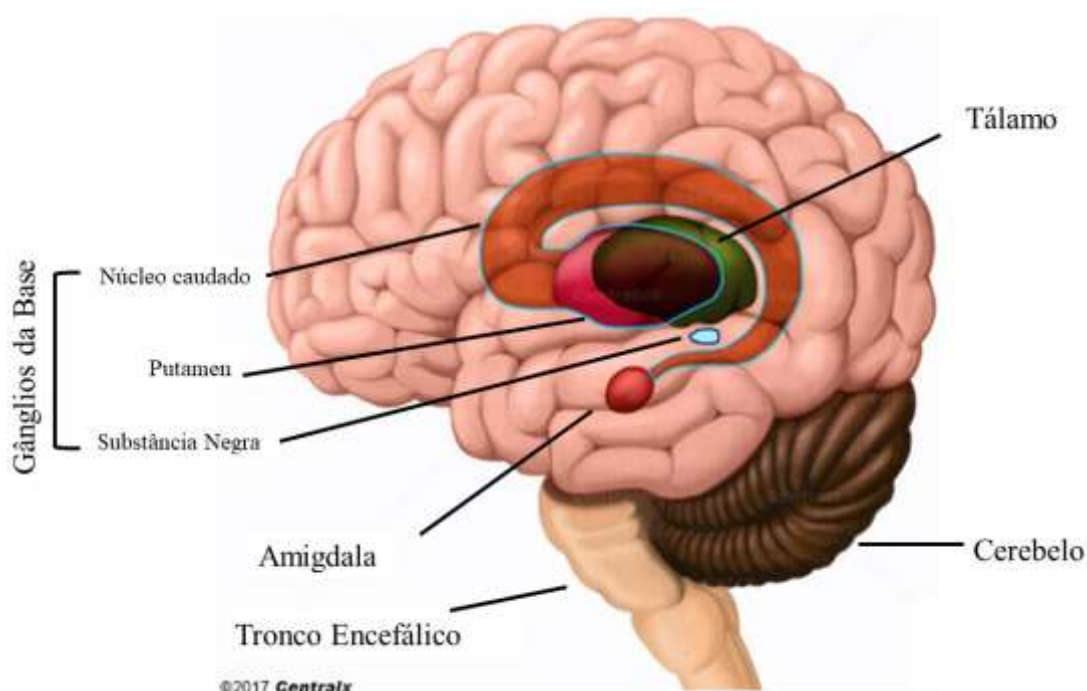


Figura 3: Gânglios da Base. Fonte: Adaptado © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA

Projeções da SN para o putâmen, chamadas de via nigroestriatal (figura 4), estão criticamente envolvidas nos déficits motores observados na doença de Parkinson (Hodge; Butcher, 1980). Como a SN possui mais conexões com o estriado dorsal do que com o estriado ventral (Alexander; DeLong; Strick, 1986), o nível de dopamina no estriado dorsal é mais impactado pela DP em comparação com o estriado ventral.

A Doença de Parkinson Idiopática (DPI) é uma sinucleinopatia multissistêmica, um distúrbio neurodegenerativo progressivo causado por uma alteração da proteína alfa-sinucleína (α -syn) no cérebro, proveniente de fatores genéticos e ambientais (Dickson, 2018). A sinucleína é uma proteína de célula neuronal que pode se agregar em pequenas fibras insolúveis e formar corpos de Lewy (depósitos de alfa-sinucleína).

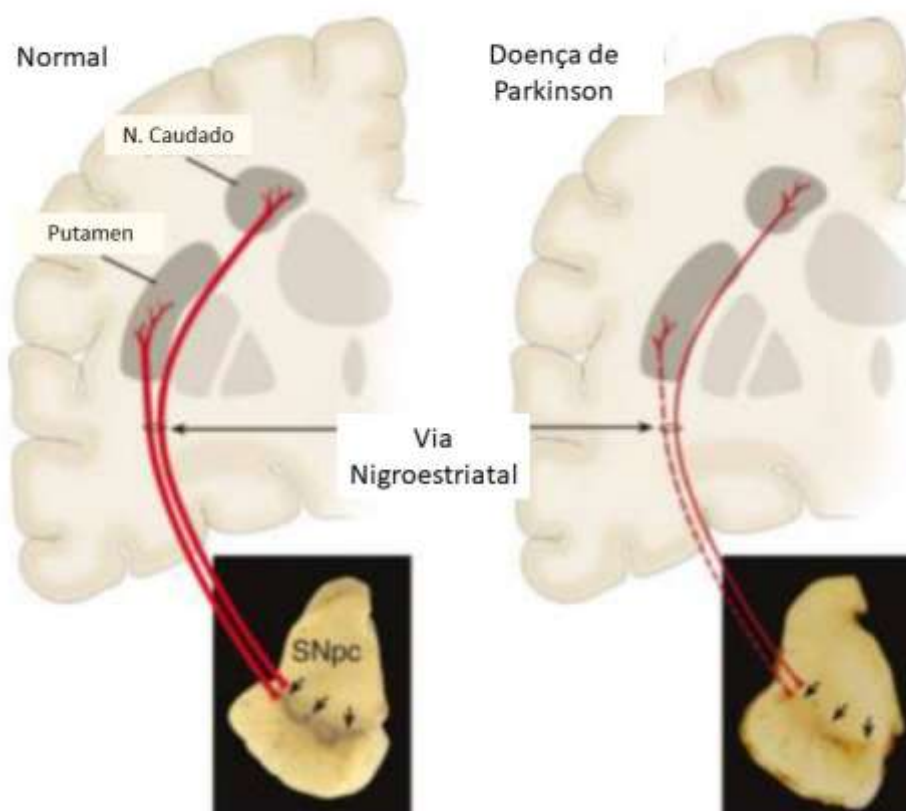


Figura 4: Via Nigroestriatal em pacientes com e sem doença de parkinson. Fonte: Adaptado de estimulaçãoneurológica.com.br

Acredita-se que o acúmulo de placas da α -syn possua função chave no desenvolvimento da DPI (HANSEN *et al.*, 2013). Isso se deve à formação de Neuritos de Lewy (NL) fusiforme e glóbulos de Corpos de Lewy (CL), principais achados histológicos da DPI (Braak et al., 2003b). Os NL e CL estão presentes nos neurônios em degeneração, principalmente naqueles que estejam mais propensos. Não se sabe a causa da vulnerabilidade desses neurônios (Dickson, 2018)

(Braak et al., 2003b) mapearam a DP em 6 estágios neuropatológicos da doença (Figura 5). Estágios 1 e 2 considerados como pré-sintomáticos da doença onde os corpos de inclusão estão restritos à medula oblongata/tegmento pontino e bulbo olfatório/núcleo olfatório anterior. Com a progressão da doença, a substância negra e outros núcleos do mesencéfalo e prosencéfalo são afetados atingindo os estágios 3 e 4. Foi sugerido que os pacientes desenvolvem sintomas clínicos da doença neste estágio. Por fim, os estágios 5 e 6, onde o processo atinge o neocórtex com uma ampla variedade de manifestações clínicas (Braak et al., 2003a)

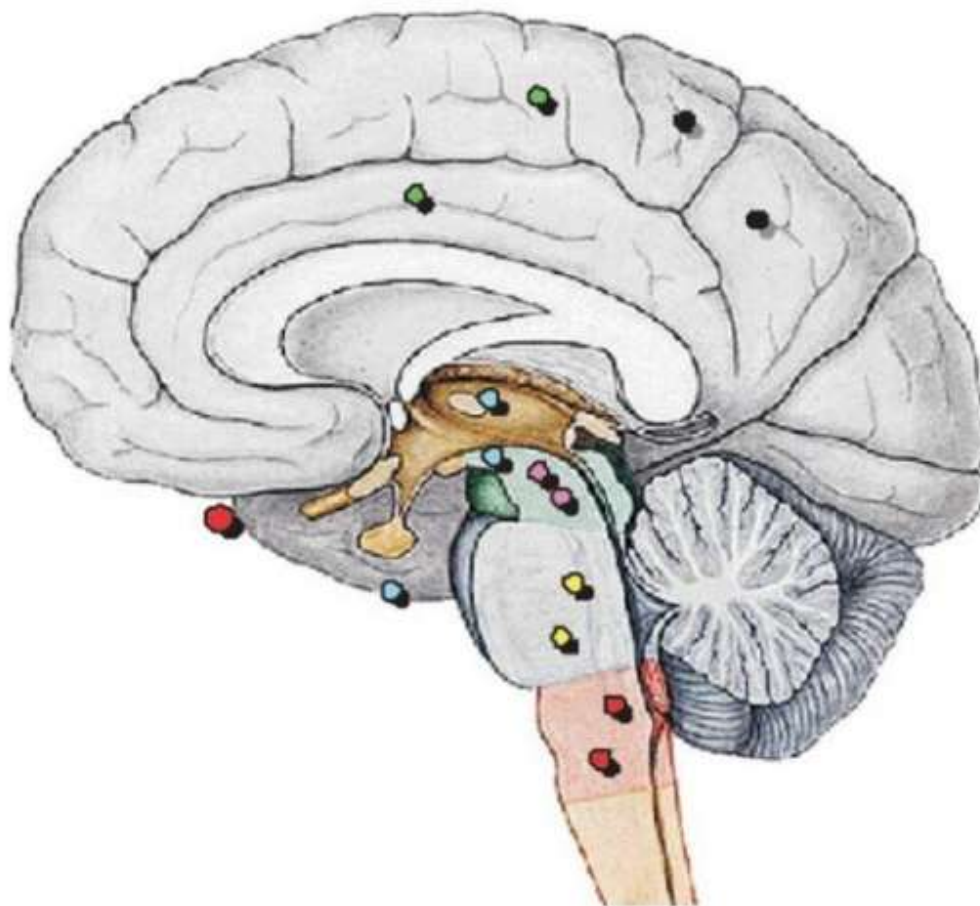


Figura 5: Esquema completo do encéfalo evidenciando os sítios anatômicos de acordo com os estágios de Braak et al. Os estágios correspondem às cores: 1 – vermelha; 2 – amarela; 3 – rosa; 4 – azul; 5 – verde; 6 – preta. Fonte: Revista Brasileira de neurologia, 2008 V.44 N°4

À medida que a DP progride, há morte neuronal nigral contínua e menos terminais nigroestriatais pré-sinápticos capazes de processar levodopa (Buddhala et al., 2015). À medida que os pacientes atingem estágio avançado da doença (Figura 6) os terminais restantes não conseguem mais fornecer dopamina adequadamente. Aumentar a dose de levodopa não melhora a função dos gânglios da base devido à ausência de terminais, enquanto o aumento da dose de levodopa ativa os receptores de dopamina dos gânglios extrabasais no sistema mesolímbico, causando efeitos colaterais psiquiátricos dentre outros (Lewis et al., 2023).

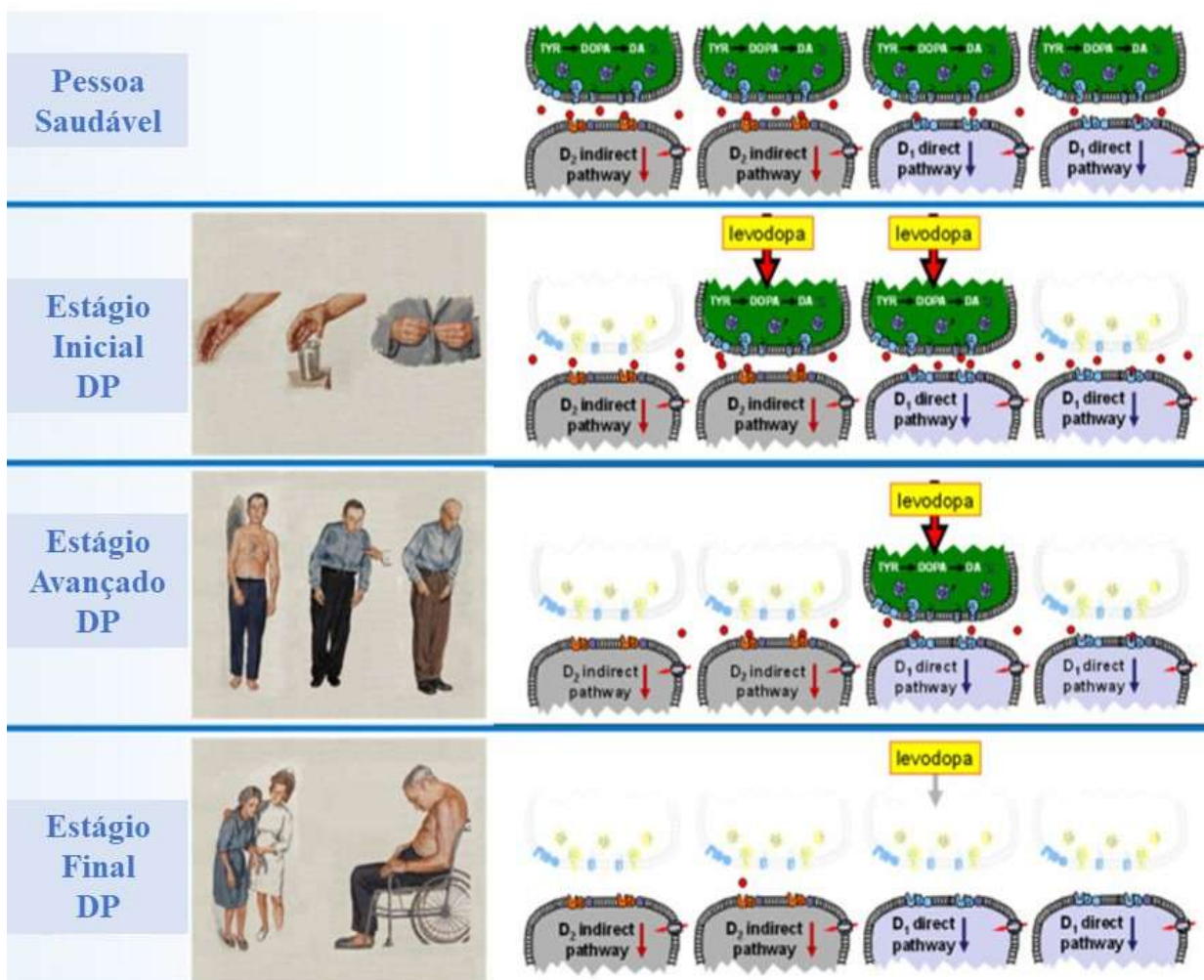


Figura 6: Captação de levodopa, desde a pessoa saudável até estágio mais avançado da Doença de Parkinson
 Fonte: Adaptado de (Lewis et al., 2023))

3.1.3 Sintomas Motores na Doença de Parkinson Idiopática

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurológico progressivo caracterizado por bradicinesia, tremor, rigidez e instabilidade postural (Dickson, 2018).

A bradicinesia é o estado fisiopatológico que promove a lentidão dos movimentos do indivíduo, característico da DPI. A bradicinesia é classificada em uma escala de 5 pontos, de 0 (normal) a 4 (severa). A avaliação subjetiva motora se dá em quatro etapas: pronação e supinação do antebraço, abertura e fechamento do punho, punção do dedo nos membros (Pirker et al., 2023) superiores e batimento do calcanhar nas extremidades inferiores (Memar et al., 2018).

O tremor é definido como um movimento oscilatório rítmico involuntário de uma parte do corpo, é um dos sinais clínicos visíveis da DP, pode ser limitante dependendo da gravidade ou impacto na função motora. A presença do tremor clássico assimétrico de 4-6 Hz em

repouso permanece um critério importante para o diagnóstico clínico da doença (Deuschl; Bain; Brin, 1998).

A fisiopatologia do tremor da DP permanece incompreendida e, em contraste com a bradicinesia e a rigidez, sua gravidade não está relacionada ao grau geral de denervação dopaminérgica nigro-estriatal (Pirker et al., 2023). A levodopa é o medicamento mais eficaz para a maioria dos pacientes e deve ser usada como abordagem primária para controlar o tremor incômodo.

A rigidez manifesta-se como rigidez muscular e aumento do tônus (Postuma et al., 2015). Este sintoma, como os demais, também se apresenta unilateralmente e progride gradualmente para afetar o outro lado do corpo, levando a desequilíbrio, redução da atividade física e graves dificuldades para caminhar (Hwang et al., 2012).

A instabilidade postural é manifestada na DPI por comprometimento dos sistemas de controle postural, incluindo limitações biomecânicas, limites de estabilidade e percepção de verticalidade, ajustes posturais antecipatórios, respostas posturais, integração sensório-motora e controle dinâmico da marcha (Horak; Wrisley; Frank, 2009).

Distúrbios motores orais também são comuns na DPI. Distúrbios da fala, como fala muito baixa e apressada, ocorrem em mais da metade dos pacientes (Perez-Lloret et al., 2012), problemas de deglutição foram relatados em 40% a 80% (Kalf et al., 2011) e um quarto dos pacientes relata gotejamento de saliva (Kalf; Bloem; Munneke, 2012).

3.1.4 Sintomas Não Motores na Doença de Parkinson Idiopática

Os sintomas neurológicos não motores (SNM) podem surgir antes do aparecimento dos sintomas motores em até 10 anos ou mais, antes do fechamento do diagnóstico (Schrage et al., 2015) o que pode atrasar o processo do diagnóstico (O'Sullivan et al., 2008). Esses sintomas são prevalentes na doença de Parkinson e aumentam com a progressão da doença. Causam sofrimento tanto para os pacientes quanto para suas famílias, pois geram impacto na qualidade de vida do paciente e aumentam a angústia do cuidador mais do que os sintomas motores do parkinsonismo isoladamente (Visser et al., 2008).

São necessários cuidados multidisciplinares, envolvendo neurologistas e, em particular, especialistas em distúrbios do movimento, psicólogos, psiquiatras, neurocirurgiões funcionais, enfermeiros especialistas, assistentes sociais e terapeutas ocupacionais, bem como aconselhamento cuidadoso e abrangente para os pacientes e seus cuidadores (Van der Marck; Bloem, 2014).

Os SNM frequentemente têm um impacto maior na DP do que os sinais motores, especialmente na fase tardia da doença (Lee; Koh, 2015). Eles podem ser categorizados em distúrbios na função autonômica, distúrbios do sono, sintomas sensoriais e distúrbios cognitivos e psiquiátricos.

3.1.4.1 Distúrbios na função autonômica

O sistema nervoso autônomo (SNA) abrange todas as regiões envolvidas no controle das funções "autonômicas", inconscientes e involuntárias da homeostase corporal total, necessárias para a sobrevivência humana, permitindo interação com o ambiente externo (Chung et al., 2019; Ziemssen; Siepmann, 2019).

A disfunção autonômica pode surgir antes do diagnóstico ou se tornar perceptível com a progressão da doença ou ser induzida por medicação (Koike; Takahashi, 1997). Todas as áreas da função autonômica podem ser afetadas e compromete a vida diária de mais de 50% dos pacientes (Jost, 2003).

Uma das manifestações mais comuns é lentidão na mobilidade do trato gastrointestinal ocasionando constipação intestinal, ocorrendo em 70-80% dos casos (Jost; Eckardt, 2003; Jost, 2010). Os pacientes também podem apresentar dificuldades na evacuação retal devido à disfunção do esfíncter retal (Mathers et al., 1989).

Distúrbios do controle urinário incluem frequência urinária, urgência e incontinência (Jost, 2003). Noctúria frequente é relatada por 60% dos pacientes e é causada por hiperatividade do detrusor (contrações involuntárias do músculo detrusor da bexiga) (Yeo et al., 2012). A disfunção erétil é comum em homens (Sakakibara et al., 2011).

3.1.4.2 Distúrbios do sono

A DP afeta a modulação do ciclo fisiológico do sono. Os distúrbios do sono são multifatoriais e podem resultar em morbidade significativa, e pode contribuir para a institucionalização precoce (Martinez-Martin et al., 2011). A prevalência de problemas de sono na DP pode variar de 50% a 81% (Nausieda et al., 1982; Riedel et al., 2010).

O sono fracionado é um dos sintomas mais comum (Porter; Macfarlane; Walker, 2008). Estudos do sono demonstraram que os pacientes apresentam sono mais superficial e tendência a despertares frequentes durante a noite (Yong et al., 2011). Outros sintomas da DP, como dificuldade para se virar na cama, noctúria frequente, tremor noturno e depressão, também podem levar ao sono fracionado (Lees; Blackburn; Campbell, 1988).

Um outro sintoma é o transtorno comportamental do sono REM (*rapid eye movement*), uma parassonia caracterizada pela perda de atonia muscular durante o sono REM associada a comportamentos motores complexos (Sateia, 2014). Vocalizações ou agitação motora frequente ocorrem simultaneamente com os sonhos, levando a comportamentos de encenação dos sonhos (Olson; Boeve; Silber, 2000)

A síndrome das pernas inquietas com ou sem movimentos periódicos das pernas durante o sono também é comum entre os pacientes com DP (Monderer; Thorpy, 2009). A síndrome das pernas inquietas é uma necessidade de mover as pernas enquanto está sentado ou deitado, que é aliviada ao caminhar, enquanto os movimentos periódicos das pernas durante o sono consistem em espasmos rítmicos dos membros inferiores durante o sono, geralmente observados pelo parceiro (Monderer; Thorpy, 2009).

3.1.4.3 Sintomas Sensoriais

Os sintomas sensoriais podem afetar vários órgãos dos sentidos como olfato, audição, visão e tato. A dor é relatada por 40–85% dos pacientes (Broen et al., 2012). A hiposmia pode ser encontrada em até 90% dos pacientes e, frequentemente, surge muito antes dos sintomas motores (Doty, 2012; Haehner; Hummel; Reichmann, 2011). No estudo realizado por (Campabadal et al., 2017), foi possível verificar que o comprometimento olfatório progride ao longo do tempo em pacientes com DPI e pode estar associada à disfunção cognitiva (Pekel et al., 2019)

3.1.4.4 Distúrbios Cognitivos e Psiquiátricos

3.1.4.4.1 Comprometimento Cognitivo Leve e Demência

Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) ocorre quando o paciente apresenta disfunção cognitiva, mas sem prejuízo de sua autonomia em exercer as atividades da vida diária - AVDs. Pode haver dificuldades para executar tarefas complexas anteriormente habituais; contudo ainda é capaz de manter sua independência com mínima assistência (Petersen, 2011), já na demência o comprometimento na autonomia para as AVD's é bastante evidenciado.

Cerca de 1 em cada 3 pessoas com DP relata queixas cognitivas, mesmo com testes cognitivos dentro da média esperada. Em fases mais avançadas da doença, a falta de percepção sobre as dificuldades pode surgir. É importante o monitoramento dessas queixas, pois de acordo com meta-análise realizada em 2024, verificou que as queixas cognitivas estão ligadas

a risco 2,7x maior de declínio cognitivo em 3 anos (Siciliano et al., 2024).

O CCL está associado ao aumento da gravidade da DPI (Sinaeefar et al., 2021). Até 30% dos pacientes sem demência atendem aos critérios para comprometimento cognitivo leve (Litvan et al., 2012). A ocorrência de demência na DP é comum e sua prevalência aumenta com o tempo de doença, variando de 23% nos primeiros anos da doença a 80% com mais de 15 anos de sintomas (Baldivia et al., 2011; Tedrus et al., 2009).

3.1.4.4.2 Alucinações

De acordo com o DSM-V, alucinações são experiências semelhantes à percepção que ocorrem sem um estímulo externo. São vívidas e claras, com toda a força e o impacto das percepções normais, não estando sob controle voluntário.

Um estudo de coorte prospectivo revelou que alucinações menores (incluindo alucinações de presença e passagem e ilusões visuais) podem estar presentes em até 40% dos pacientes com DPI que não tomaram medicamentos (em comparação com apenas 5% dos controles saudáveis da mesma idade) e podem preceder os sintomas motores da DPI em 7 a 8 meses (Pagonabarraga et al., 2016).

3.1.4.4.3 Psicose

Psicose é um estado mental onde o indivíduo apresenta dificuldade em distinguir o que é realidade de fantasia, resultando em perda de contato com a realidade (Arciniegas, 2015). Os sintomas psicóticos podem ser leves ou graves; os pacientes podem ou não ter percepção da natureza patológica dos sintomas, e os sintomas podem ser acompanhados por distúrbios afetivos e outros distúrbios comportamentais. Os sintomas psicóticos são mais comuns na demência da DP (Aarsland et al., 2001).

Os fatores de risco para psicose incluem idade avançada, início tardio da doença, hiposmia, depressão, sonolência diurna, distúrbio comportamental do sono REM, distúrbios visuais, comprometimento axial grave, disfunção autonômica, déficits visoespaciais e de atenção e alta comorbidade médica e polifarmácia (Botha; Carr, 2012; Ffytche et al., 2017; Lee; Weintraub, 2012).

3.1.4.4.4 Comportamento Depressivo

O transtorno depressivo maior (TDM), é considerado uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, é caracterizado por alterações físicas como cansaço, perda de

peso e perda de apetite. A anedonia é uma característica clássica do TDM, além de ser acompanhado por falta de motivação, problemas de sono, disfunção cognitiva e sintomas emocionais como culpa (Feigin et al., 2017). A prevalência da depressão tem aumentando anualmente. Cerca de 300 milhões de pessoas no mundo são afetadas pelo TDM, que se tornou uma das principais causas de incapacidade (Nagy et al., 2020).

Histórico de depressão é fator de risco para o desenvolvimento de DPI e os sintomas neurológicos podem piorar a gravidade da depressão na DPI (Assogna et al., 2013; Dissanayaka et al., 2011), mas também pode ocorrer após o início da DPI (DeMarco et al., 2023).

A depressão na DP (DeDP) inicial é considerada um fator de risco para pior prognóstico motor e global (Bega et al., 2015; Post et al., 2011), e escores mais altos de depressão foram encontrados em pacientes com discinesias e/ou flutuações motoras (Dissanayaka et al., 2011; Wichowicz et al., 2006).

A DeDP encontra-se também associada ao comprometimento cognitivo (CC) e tem impacto importante nos sintomas em estágios iniciais e intermediários da DPI, com depressão maior sendo associada à disfunção autonômica grave (Fujishiro et al., 2015; Matsubara et al., 2018; Sklerov et al., 2022).

Sintomas não motores, má qualidade do sono e disfunção cognitiva são preditores independentes de depressão (Zhu et al., 2017). Pode ser difícil diferenciar os efeitos clínicos nas fases iniciais da depressão na DPI daqueles das demências iniciais, embora ambos possam ocorrer juntos (Di Giuda et al., 2012; Jellinger, 2022).

As consequências da depressão, mesmo quando sua gravidade é leve, são significativas, agindo negativamente no bem-estar global, na qualidade de vida, na atividade física, na carga de saúde e no equilíbrio familiar (Leentjens et al., 2013; Pachana et al., 2013).

3.1.4.4.5 Apatia

A apatia é definida como um transtorno de motivação que persiste ao longo do tempo. As principais características incluem motivação diminuída, que deve estar presente por pelo menos quatro semanas, e comportamento direcionado a objetivos e emoções reduzidas. Esses sintomas não podem ser atribuídos a níveis diminuídos de consciência, comprometimento cognitivo ou sofrimento emocional (Drijgers et al., 2010).

Além disso, há comprometimentos funcionais identificáveis atribuíveis à apatia (Drijgers et al., 2010; Mulin et al., 2011; Robert et al., 2009), que pode coexistir com depressão, fadiga, declínio cognitivo e demência; no entanto, também pode ocorrer como uma

síndrome distinta (Skorvanek et al., 2015).

A apatia é comum na DP, afetando 20-40% dos pacientes sem demência; sua prevalência cumulativa na demência da doença de Parkinson pode atingir até 60% após 5-10 anos (Den Brok et al., 2015; Dujardin et al., 2007; Kulisevsky et al., 2008; Pagonabarraga et al., 2015).

A apatia pode estar presente em até 20% dos pacientes com DP que não tomam medicamentos (Liu et al., 2017; Weintraub et al., 2015) e pode ser um sintoma não motor precoce da DP (Dujardin et al., 2014). Foi demonstrado que a apatia prediz o declínio cognitivo e a demência (Butterfield et al., 2010; Dujardin et al., 2014) e aumenta a sobrecarga e o sofrimento do cuidador (Martinez-Martin et al., 2015).

Os tratamentos para apatia incluem aconselhamento para famílias e pacientes, estratégias comportamentais para maximizar as funções executivas e uso de medicamentos para tratar transtornos de humor e distúrbios cognitivos. Estratégias psicossociais e comportamentais envolvem fornecer uma programação diária individualizada e estrutura que ajude a manter um nível de atividade e enriquecimento satisfatórios (Cooney; Stacy, 2016; Pagonabarraga et al., 2015).

Depressão e apatia devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do comprometimento cognitivo precoce, embora esses sintomas psiquiátricos possam acompanhar a DP (Bishara et al., 2017).

3.1.5 Outras intervenções clínicas no controle dos sintomas da Doença de Parkinson

Devido à incapacidade de retardar, parar ou reverter a progressão da degradação neuronal dopaminérgica, os tratamentos atuais da DP concentram-se na redução dos sintomas motores e não motores (Armstrong; Okun, 2020).

As 4 principais estratégias de tratamento incluem: fisioterapia (por exemplo, fisioterapia, exercícios em esteira e treinamento de flexibilidade) (Nm; La, 2013), terapia de reabilitação (por exemplo, terapia da fala), terapia farmacológica e cirurgia (por exemplo, estimulação cerebral profunda, DBS) (Armstrong; Okun, 2020; S; Aj; N, 2021).

Dessas, a terapia farmacológica é a mais eficaz no tratamento dos sintomas motores e, a maioria dos medicamentos, é administrada por via oral devido à adesão do paciente (H et al., 2019; Rj et al., 1986).

O uso de nanopartículas (NPs) para encapsulamento e direcionamento de medicamentos de DP para a BHE ou o SNC tem sido explorado nas últimas décadas, com o

objetivo de diminuir a dosagem de LD, aumentar a biodisponibilidade e reduzir os efeitos colaterais sistêmicos (C et al., 2016; R; Jw, 2009; S; S; J, 2012).

NPs são pequenos transportadores coloidais de tamanho nanométrico (geralmente entre 10 e 200 nm de tamanho) que podem ser de origem inorgânica ou orgânica ou um híbrido de ambos (K; M, 2022). NPs inorgânicos geralmente apresentam baixa variabilidade de lote para lote. Eles são facilmente controlados em tamanho, fáceis de modificar e rastrear usando diferentes técnicas de imagem e, portanto, são utilizados principalmente para imagem em vez de administração de medicamentos (Almeida et al., 2013; C et al., 2016).

NPs orgânicos podem consistir em praticamente todos os produtos biológicos, mas geralmente contêm lipídios, polímeros ou proteínas. Ao contrário dos NPs inorgânicos, os NPs orgânicos apresentam alta biodisponibilidade, baixa toxicidade e são facilmente modificados para melhor direcionamento da BHE (Almeida et al., 2013).

Os NPs orgânicos podem encapsular com sucesso a LD, prevenindo assim sua degradação sistêmica e aumentando seu tempo de circulação. Isso potencialmente resulta em aumento da captação cerebral através da BHE, levando a uma diminuição da dose necessária de LD (P; S, 2022). Além disso, as propriedades dos NPs orgânicos podem ser adaptadas para aumentar o direcionamento específico da BHE e facilitar a captação direcionada no SNC (Almeida et al., 2013).

Uma outra estratégia bastante utilizada é a estimulação cerebral profunda (DBS) é um tratamento bem estabelecido e eficaz para melhorar a qualidade de vida (QV), sintomas não motores e sintomas motores em pacientes com doença de Parkinson (DP) avançada (G et al., 2006; Mm et al., 2017; Wm et al., 2013).

A DBS pode resgatar neurônios lesionados ao excitar precisamente neurônios específicos usando estímulos externos como luz, eletricidade, som e magnetismo (R; A; P, 2017).

Existem critérios para que o paciente com Parkinson possa ser submetido a esse procedimento. Esses critérios são descritos abaixo, conforme Resolução Normativa – Anexo II - RN 465/ ANS – Agência nacional de Saúde Suplementar:

- diagnóstico firmado há pelo menos 5 anos;
- resposta à levodopa em algum momento da evolução da doença;
- refratariedade atual ao tratamento clínico (conservador);
- existência de função motora preservada ou residual no segmento superior;
- ausência de comorbidade com outra doença neurológica ou psiquiátrica incapacitante primária (não causada pela doença de Parkinson). (“ANS - LEGISLAÇÃO”, [S.d.]

3.2 Levodopa

3.2.1 Histórico da levodopa

A levodopa foi isolada pela primeira vez a partir do feijão vicia fava em 1910-11 por Torquato Torquati. Em 1913, a estrutura química da substância foi estabelecida por Markus Guggenheim. Um dos marcos na história inicial da levodopa foi a descoberta, em 1938, por Peter Holtz, da enzima dopa-descarboxilase em extratos de tecido de mamíferos (rins) que converteram a levodopa biologicamente inerte na dopamina biologicamente ativa (Hornykiewicz, 2010).

Essa descoberta dedicou à levodopa e à dopamina (DA) o primeiro papel bioquímico no corpo como intermediários metabólicos na cadeia biossintética das catecolaminas noradrenalina e adrenalina altamente ativas (Bhagvat; Blaschko; Richter, 1939). As publicações de (Montagu, 1957; Weil-Malherbe; Bone, 1957) que trabalhavam no mesmo laboratório, enfatizaram a importância biológica da LD e da DA ao encontrarem DA no cérebro de mamíferos, inclusive humanos. Aproximadamente um mês após essa descoberta

Cerca de um mês depois, (Holtz et al., 1957) relatou, pela primeira vez, o efeito excitatório central da levodopa (em roedores) e sugeriu DA como o metabólito ativo da levodopa no cérebro. Este relatório foi seguido por (Carlsson; Lindqvist; Magnusson, 1957), mostrando que, em animais de laboratório, a levodopa antagonizou a ação "tranquilizante" da reserpina (cujos efeitos colaterais eram conhecidos por incluir, em humanos, uma síndrome semelhante à de Parkinson) e que a levodopa aumentou os níveis cerebrais de catecolaminas analisados como um todo.

No início de 1959, (Bertler; Rosengren, 1959; Sano et al., 1959) mostraram que, no cão e no ser humano, respectivamente, a maior parte do DA cerebral estava localizada no núcleo caudado e no putâmen, sugerindo o possível envolvimento da DA no parkinsonismo produzido pela reserpina, e no controle das funções motoras estriatais (extrapiramidais).

(Birkmayer; Hornykiewicz, 1961) iniciaram ensaio clínico utilizando levodopa, com o objetivo de restaurar a função no estriado por meio da substituição da DA ausente no paciente vivo. Estudo realizado por Hornykiewicz, 1963, sobre o comportamento da DA na substância negra, foi observado perda grave de DA nigral, semelhante à perda de DA estriatal, sugerindo-se que a perda celular na substância negra poderia ser a causa do déficit de DA no estriado (Sourkes; Poirier, 1965).

A droga se estabeleceu definitivamente em 1967, ao ser introduzido o regime crônico de levodopa oral em altas doses, que ainda é praticado atualmente (Hornykiewicz, 2010).O

histórico da levodopa, desde a descoberta até sua utilização como fármaco para a DP, pode ser visualizado de maneira resumida na Figura 7.

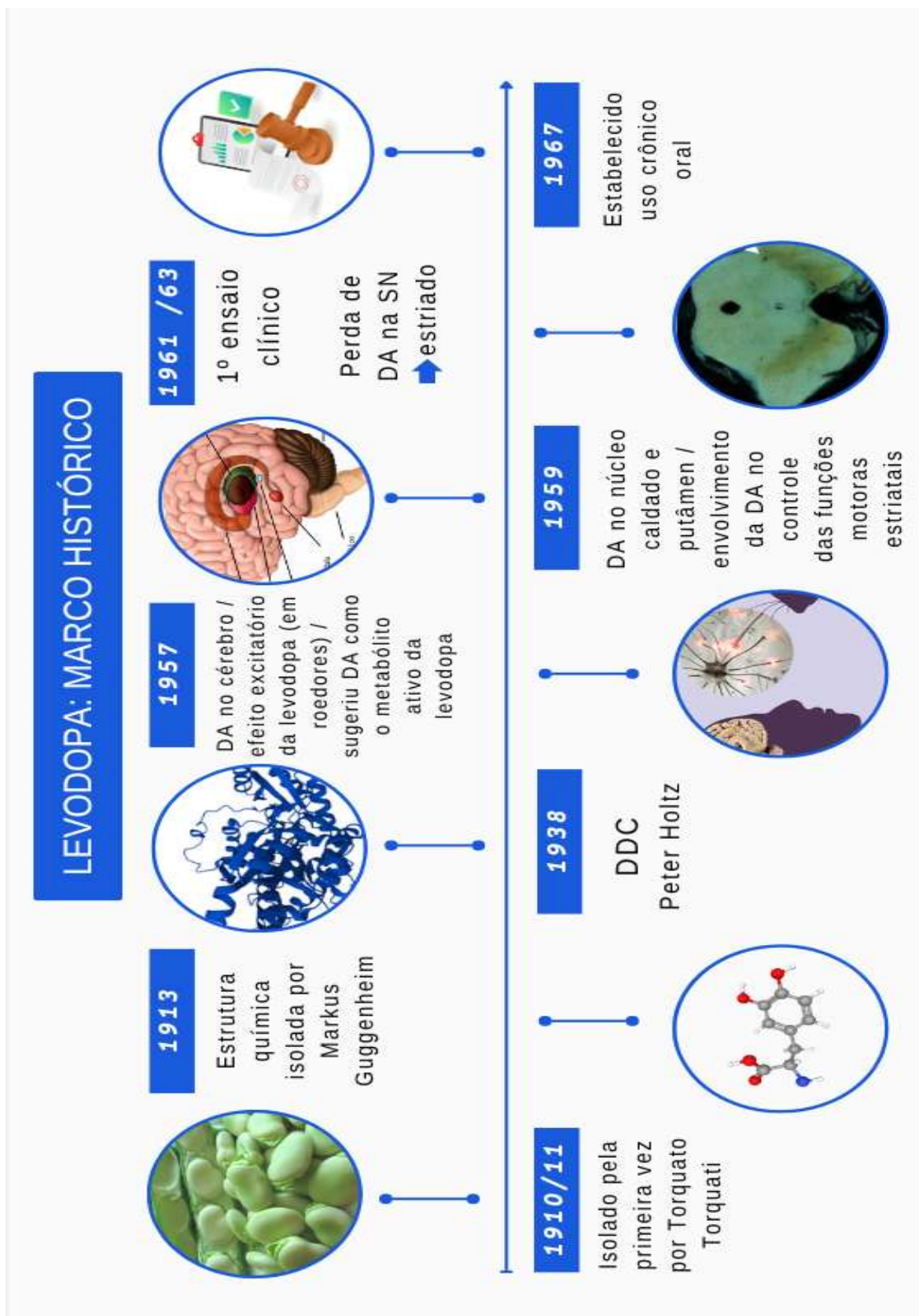
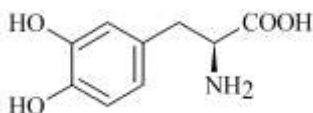


Figura 7: Histórico da levodopa. Fonte: Autoria própria, 2025

3.2.2. Descrição da molécula

A levodopa (3,4-di-hidroxi-L-fenilalanina), é uma dopa, um derivado da L-tirosina e um alfa-aminoácido não proteinogênico. Sua fórmula molecular é $C_9H_{11}NO_4$, com peso molecular de 197.19 g/mol (Whitfield; Moore; Daniels, 2014). É um pró-fármaco da dopamina, como características é um pó cristalino branco ou quase branco e insípido, pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico, possui tempo de meia vida de 50min, sendo otimizado para 90min em combinação com inibidor dopa-descarboxilase (DDC) (tabela 1) (Farmacopéia Brasileira, 2019).

Tabela 1: parâmetros físico-químicos da levodopa

Nome comum	Ácido (2 S)-2-amino-3-(3,4-di-hidroxifenil)propanóico
Forma medicamentosa	levodopa
Estrutura química	
Fórmula molecular	$C_9H_{11}NO_4$
Peso molecular	197.19 g/mol
Solubilidade	Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico
Tempo de meia-vida	50min / com inibidor DDC 90min

Fonte: Autoria própria, 2025

3.2.3 Mecanismo de Ação

A levodopa é utilizada no tratamento da doença de Parkinson devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e ser convertida em dopamina no cérebro, compensando a deficiência desse neurotransmissor característica da doença (Reich; Savitt, 2019).

Com uma estrutura química diferenciada, a LD consegue atravessar a barreira hematoencefálica, por meio de um mecanismo de transporte facilitado de aminoácidos, convertendo-se em DA no cérebro (Figura 8). Uma vez convertida, ativa os receptores dopaminérgicos e compensa a diminuição da DA endógena (LeWitt, 2015).

A levodopa pode converter-se em dopamina tanto no sistema nervoso central (SNC)

quanto no periférico. Mas quando esta conversão acontece fora do sistema nervoso central, não se obtém os efeitos desejados para tratamento dos sintomas do Parkinson (Reich; Savitt, 2019)

Dentro do SNC, a LD é convertida em DA por meio da ação da enzima dopa-descarboxilase. Este processo ocorre principalmente nos terminais neuronais dopaminérgicos nas regiões como o estriado. A dopamina sintetizada pode, então, ser armazenada em vesículas sinápticas e liberada nas fendas sinápticas em resposta à atividade neuronal, facilitando a transmissão dopaminérgica (Espay et al., 2018).

A meia-vida curta da LD e sua absorção gastrointestinal errática são fatores-chave responsáveis pelas concentrações plasmáticas flutuantes de LD, (Almeida et al., 2013; Kiss et al., 2010; Kurlan et al., 1988) que dão origem a alterações pré e pós-sinápticas na função dopaminérgica no estriado e diminuição do controle da transmissão dopaminérgica no nível sináptico (Deleu; Northway; Hanssens, 2002; Poewe; Antonini, 2015).

A DA exerce seus efeitos ao se ligar a receptores dopaminérgicos na membrana pós-sináptica. Esses receptores pertencem a duas classes principais: D1 e D2, que estão associados a vias de sinalização intracelular distintas. Os receptores D1 são tipicamente excitatórios, enquanto os receptores D2 são inibitórios. Ambos os tipos desempenham papéis cruciais na regulação da motricidade fina e da coordenação, funções prejudicadas na DP (Beaulieu; Gainetdinov, 2011).

Para prevenir a conversão periférica da levodopa em dopamina, que pode causar efeitos colaterais significativos como náuseas, vômitos e hipotensão, a L-DOPA é frequentemente administrada em combinação com inibidores da dopa-descarboxilase periférica – DDC, como carbidopa ou benserazida. Esses inibidores não atravessam a barreira hematoencefálica, garantindo que a conversão em DA ocorra predominantemente no cérebro (LeWitt, 2015).

A dopamina é metabolizada por diversas vias enzimáticas e não enzimáticas, notadamente pelas ações consecutivas de duas enzimas: monoamina oxidases A e B (MAO-A e MAO-B) e catecolamina O-metil transferase (COMT). Ambas as enzimas são alvos de medicamentos antiparkinsonianos combinados com L-DOPA, para otimizar seus efeitos em aproximadamente 30% (entacapona e tolcapona para inibidores da COMT) (Demailly; Moreau; Devos, 2024).

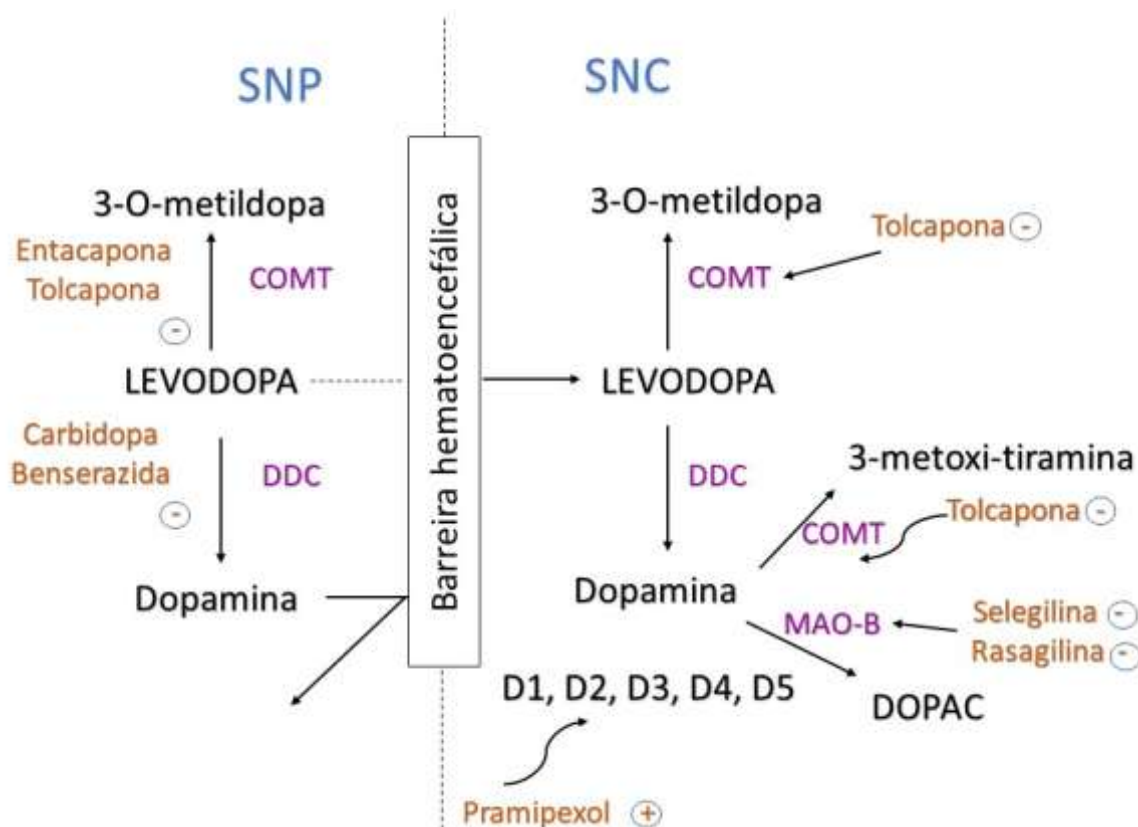


Figura 8: Mecanismo de Ação da levodopa para síntese de dopamina ao atravessar a BHE. Fonte: Autoria própria, 2025

3.3 Religiosidade e Parkinson

Percebe-se um número crescente de estudos envolvendo idosos e o reconhecimento da implicação entre religiosidade/espiritualidade (R/E) para a saúde mental nesta etapa do desenvolvimento humano (Lucchetti et al., 2018). Estudo realizado com idosos no Brasil, mostrou que as crenças espirituais e religiosas poderiam afetar a função cognitiva de duas maneiras distintas. Quando os idosos utilizam a religiosidade e a espiritualidade de maneira positiva, isso resulta em melhores resultados cognitivos e em uma taxa de declínio mais lenta. No entanto, quando usado de forma negativa, resulta em piores resultados cognitivos (Vitorino; Granero Lucchetti; Lucchetti, 2023).

Cognição religiosa se refere ao processamento de informações no cérebro relacionadas às crenças de alguém sobre agentes sobrenaturais, conceitos divinos e a interação relativa entre essas entidades metafísicas percebidas e o próprio eu (Butler et al., 2011).

Há controvérsias a respeito do papel exercido pela religiosidade na cognição e saúde. Pacientes com DPI relataram níveis significativamente mais baixos de religiosidade do que controles pareados por idade, e que esse baixo nível de religiosidade estava relacionado

principalmente a uma medida da função neuropsicológica pré-frontal e os pacientes mais gravemente afetados eram menos propensos a usar a religião como um método de enfrentamento (McNamara; Durso; Brown, 2006).

Pesquisas qualitativas em pequena escala têm enfatizado os potenciais efeitos positivos de uma doença como a DP no desenvolvimento da espiritualidade, bem como as vantagens potenciais da fé religiosa no enfrentamento da doença. Espiritualidade e crenças religiosas podem ser vistas como fatores positivos para lidar com condições médicas (Gao et al., 2022).

A relação entre religiosidade e espiritualidade na DP desperta interesse visto que o sistema envolvido no comportamento de recompensa, direcionado a um objetivo, é o mesmo que apresenta disfunção na DP, o sistema dopaminérgico, sugerindo ligação entre ambos (Ghourchian et al., 2023).

REFERÊNCIAS INTRODUÇÃO

AARSLAND, D. *et al.* A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 16, n. 5, p. 528–536, maio 2001.

ALEXANDER, G. E.; DELONG, M. R.; STRICK, P. L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. **Annual Review of Neuroscience**, v. 9, p. 357–381, 1986.

ALMEIDA, Luis *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzyme-inhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 52, n. 2, p. 139–151, fev. 2013.

ALVAREZ, Maria V.; EVIDENTE, Virgilio Gerald H.; DRIVER-DUNCKLEY, Erika D. Differentiating Parkinson's disease from other parkinsonian disorders. **Seminars in Neurology**, v. 27, n. 4, p. 356–362, set. 2007.

ANS - LEGISLAÇÃO. Disponível em:
<<https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=NDaZMw==>>. Acesso em: 27 jul. 2025.

ARCINIEGAS, David B. Psychosis. **Continuum : Lifelong Learning in Neurology**, v. 21, n. 3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry, p. 715–736, jun. 2015.

ARMSTRONG, Melissa J.; OKUN, Michael S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. **JAMA**, v. 323, n. 6, p. 548–560, 11 fev. 2020.

ASSOGNA, Francesca *et al.* Depressive symptoms in Parkinson's disease and in non-neurological medical illnesses. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 9, p. 389–396, 2013.

BALDIVIA, Beatriz *et al.* Dementia in Parkinson's disease: a Brazilian sample. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 69, n. 5, p. 733–738, out. 2011.

BEAULIEU, Jean-Martin; GAINETDINOV, Raul R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 1, p. 182–217, mar. 2011.

BEGA, Danny *et al.* Impact of Depression on Progression of Impairment and Disability in Early Parkinson's Disease. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 2, n. 4, p. 371–378, dez. 2015.

BERTLER, A.; ROSENGREN, E. Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. **Experientia**, v. 15, n. 1, p. 10–11, 15 jan. 1959.

BHAGVAT, K.; BLASCHKO, H.; RICHTER, D. Amine oxidase. **The Biochemical Journal**, v. 33, n. 8, p. 1338–1341, ago. 1939.

BIRKMAYER, W.; HORNYKIEWICZ, O. [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 73, p. 787–788, 10 nov. 1961.

BISHARA, Delia *et al.* Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 32, n. 6, p. 650–656, jun. 2017.

BOTHA, Hugo; CARR, Jonathan. Attention and visual dysfunction in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 18, n. 6, p. 742–747, jul. 2012.

BRAAK, H. *et al.* Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)**, v. 110, n. 5, p. 517–536, maio 2003a.

BRAAK, Heiko *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 2, p. 197–211, 2003b.

BROEN, Martijn P. G. *et al.* Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 27, n. 4, p. 480–484, abr. 2012.

BUDDHALA, Chandana *et al.* Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 2, n. 10, p. 949–959, out. 2015.

BUTLER, Paul M. *et al.* Disease-associated differences in religious cognition in patients with Parkinson's disease. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 33, n. 8, p. 917–928, out. 2011.

BUTTERFIELD, London C. *et al.* The independent influence of apathy and depression on cognitive functioning in Parkinson's disease. **Neuropsychology**, v. 24, n. 6, p. 721–730, nov. 2010.

C, Saraiva *et al.* Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 235, 8 out. 2016.

CAMPABADAL, Anna *et al.* Brain correlates of progressive olfactory loss in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 41, p. 44–50, ago. 2017.

CARLSSON, A.; LINDQVIST, M.; MAGNUSSON, T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. **Nature**, v. 180, n. 4596, p. 1200, 30 nov. 1957.

CHUNG, Seok Jong *et al.* Dysautonomia is associated with structural and functional alterations in Parkinson disease. **Neurology**, v. 92, n. 13, p. e1456–e1467, 26 mar. 2019.

COONEY, Jeffrey W.; STACY, Mark. Neuropsychiatric Issues in Parkinson's Disease. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 16, n. 5, p. 49, maio 2016.

COSTA, Helena Nunes *et al.* Parkinson's Disease: A Multisystem Disorder. **Neuroscience Bulletin**, v. 39, n. 1, p. 113–124, 22 ago. 2022.

DE ARAÚJO, Fillipe M. *et al.* Role of Microgliosis and NLRP3 Inflammasome in Parkinson's Disease Pathogenesis and Therapy. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 42, n. 5, p. 1283–1300, jul. 2022.

DE DIEGO-CORDERO, Rocío *et al.* The efficacy of religious and spiritual interventions in nursing care to promote mental, physical and spiritual health: A systematic review and meta-analysis. **Applied nursing research: ANR**, v. 67, p. 151618, out. 2022.

DELEU, Dirk; NORTHWAY, Margaret G.; HANSSENS, Yolande. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 41, n. 4, p. 261–309, 2002.

DEMAILLY, Alexandre; MOREAU, Caroline; DEVOS, David. Effectiveness of Continuous Dopaminergic Therapies in Parkinson's Disease: A Review of L-DOPA Pharmacokinetics/Pharmacodynamics. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 14, n. 5, p. 925–939, 2024.

DEMARCO, Elisabeth C. *et al.* Depression After Parkinson's Disease: Treated Differently or Not At All? **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 36, n. 1, p. 39–51, jan. 2023.

DEN BROK, Melina G. H. E. *et al.* Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 6, p. 759–769, maio 2015.

DEUSCHL, G.; BAIN, P.; BRIN, M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 13 Suppl 3, p. 2–23, 1998.

DHAWALE, Ashesh K. *et al.* The basal ganglia control the detailed kinematics of learned motor skills. **Nature Neuroscience**, v. 24, n. 9, p. 1256–1269, set. 2021.

DI GIUDA, Daniela *et al.* Dopaminergic dysfunction and psychiatric symptoms in movement disorders: a 123I-FP-CIT SPECT study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 39, n. 12, p. 1937–1948, dez. 2012.

DICKSON, Dennis W. Neuropathology of Parkinson disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 46 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S30–S33, jan. 2018.

DISSANAYAKA, Nadeeka N. W. *et al.* Factors associated with depression in Parkinson's disease. **Journal of Affective Disorders**, v. 132, n. 1–2, p. 82–88, jul. 2011.

DOTY, Richard L. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. **Nature Reviews. Neurology**, v. 8, n. 6, p. 329–339, 15 maio 2012.

DRIJGERS, Rosa L. *et al.* Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 16, n. 10, p. 656–660, dez. 2010.

DUJARDIN, Kathy *et al.* Characteristics of apathy in Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 22, n. 6, p. 778–784, 30 abr. 2007.

DUJARDIN, Kathy *et al.* Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 29, n. 14, p. 1796–1801, dez. 2014.

DUVOISIN, R. C. Is Parkinson's disease acquired or inherited? **The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques**, v. 11, n. 1 Suppl, p. 151–155, fev. 1984.

ESPAY, Alberto J. *et al.* Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. **Annals of Neurology**, v. 84, n. 6, p. 797–811, dez. 2018.

ESPAY, Alberto J.; BRUNDIN, Patrik; LANG, Anthony E. Precision medicine for disease modification in Parkinson disease. **Nature Reviews. Neurology**, v. 13, n. 2, p. 119–126, fev. 2017.

FEIGIN, Valery L. *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 11, p. 877–897, 1 nov. 2017.

FFYTICHE, Dominic H. *et al.* Risk factors for early psychosis in PD: insights from the Parkinson's Progression Markers Initiative. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 88, n. 4, p. 325–331, abr. 2017.

FUJISHIRO, Hiroshige *et al.* Prodromal dementia with Lewy bodies. **Geriatrics & Gerontology**

International, v. 15, n. 7, p. 817–826, jul. 2015.

G, Deuschl *et al.* A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. **The New England journal of medicine**, v. 355, n. 9, 31 ago. 2006.

GAO, Jia *et al.* Spiritual care for the management of Parkinson's disease: Where we are and how far can we go. **Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society**, v. 22, n. 4, p. 521–529, jul. 2022.

GARR, Eric. Contributions of the basal ganglia to action sequence learning and performance. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 107, p. 279–295, dez. 2019.

GHOURCHIAN, Shadi *et al.* Spirituality in Parkinson's Disease within a Sample from the USA. **Journal of Religion and Health**, v. 62, n. 6, p. 4177–4191, dez. 2023.

H, He *et al.* Adapting liposomes for oral drug delivery. **Acta pharmaceutica Sinica. B**, v. 9, n. 1, jan. 2019.

HAEHNER, Antje; HUMMEL, Thomas; REICHMANN, Heinz. Olfactory loss in Parkinson's disease. **Parkinson's Disease**, v. 2011, p. 450939, 2011.

HAYES, Michael T. Parkinson's Disease and Parkinsonism. **The American Journal of Medicine**, v. 132, n. 7, p. 802–807, jul. 2019.

HODGE, G. K.; BUTCHER, L. L. Pars compacta of the substantia nigra modulates motor activity but is not involved importantly in regulating food and water intake. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 313, n. 1, p. 51–67, ago. 1980.

HOLTZ, P. *et al.* [Effect of reserpine, iproniazid & biogenic amines on evipan narcosis]. **Naunyn-Schmiedeberg's Archiv Fur Experimentelle Pathologie Und Pharmacologie**, v. 231, n. 4, p. 333–348, 1957.

HORAK, Fay B.; WRISLEY, Diane M.; FRANK, James. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. **Physical Therapy**, v. 89, n. 5, p. 484–498, maio 2009.

HORNYKIEWICZ, Oleh. A brief history of levodopa. **Journal of Neurology**, v. 257, n. S2, p. 249–252, nov. 2010.

HWANG, Sujin *et al.* Augmented Feedback Using Visual Cues for Movement Smoothness during Gait Performance of Individuals with Parkinson's Disease. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 24, n. 6, p. 553–556, 2012.

JELLINGER, Kurt A. The enigma of vascular depression in old age: a critical update. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)**, v. 129, n. 8, p. 961–976, ago. 2022.

JOST, W. H.; ECKARDT, V. F. Constipation in idiopathic Parkinson's disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 38, n. 7, p. 681–686, jul. 2003.

JOST, Wolfgang H. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 250 Suppl 1, p. I28–30, fev. 2003.

JOST, Wolfgang H. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 289, n. 1–2, p. 69–73, 15 fev. 2010.

K, Jagaran; M, Singh. Lipid Nanoparticles: Promising Treatment Approach for Parkinson's Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 16, 19 ago. 2022.

KALF, J. G.; BLOEM, B. R.; MUNNEKE, M. Diurnal and nocturnal drooling in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 259, n. 1, p. 119–123, jan. 2012.

KALF, Johanna G. *et al.* Reproducibility and validity of patient-rated assessment of speech, swallowing, and saliva control in Parkinson's disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 92, n. 7, p. 1152–1158, jul. 2011.

KISS, László E. *et al.* Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 8, p. 3396–3411, 22 abr. 2010.

KOIKE, Y.; TAKAHASHI, A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. **European Neurology**, v. 38 Suppl 2, p. 8–12, 1997.

KULISEVSKY, Jaime *et al.* Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 13, p. 1889–1896, 15 out. 2008.

KURLAN, R. *et al.* Erratic gastric emptying of levodopa may cause “random” fluctuations of parkinsonian mobility. **Neurology**, v. 38, n. 3, p. 419–421, mar. 1988.

LANG, Anthony E. When and how should treatment be started in Parkinson disease? **Neurology**, v. 72, n. 7 Suppl, p. S39–43, 17 fev. 2009.

LANSKA, Douglas J. Chapter 33 The history of movement disorders. In: AMINOFF, Michael J.; BOLLER, François; SWAAB, Dick F. (Orgs.). **Handbook of Clinical Neurology**. History of Neurology. [S.l.]: Elsevier, 2009. v. 95 p. 501–546.

Launch of WHO's Parkinson disease technical brief. Disponível em:

<<https://www.who.int/news/item/14-06-2022-launch-of-who-s-parkinson-disease-technical-brief>>. Acesso em: 6 jun. 2025.

LAWTON, Michael *et al.* Developing and validating Parkinson's disease subtypes and their motor and cognitive progression. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 89, n. 12, p. 1279–1287, dez. 2018.

LEE, Angela H.; WEINTRAUB, Daniel. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 27, n. 7, p. 858–863, jun. 2012.

LEE, Hye Mi; KOH, Seong-Beom. Many Faces of Parkinson's Disease: Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. **Journal of Movement Disorders**, v. 8, n. 2, p. 92–97, maio 2015.

LEENTJENS, Albert F. G. *et al.* Modeling depression in Parkinson disease: disease-specific and nonspecific risk factors. **Neurology**, v. 81, n. 12, p. 1036–1043, 17 set. 2013.

LEES, A. J.; BLACKBURN, N. A.; CAMPBELL, V. L. The nighttime problems of Parkinson's disease. **Clinical Neuropharmacology**, v. 11, n. 6, p. 512–519, dez. 1988.

LEES, Andrew J.; HARDY, John; REVESZ, Tamas. Parkinson's disease. **Lancet (London, England)**, v. 373, n. 9680, p. 2055–2066, 13 jun. 2009.

LESAGE, Suzanne; BRICE, Alexis. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. **Human Molecular Genetics**, v. 18, n. R1, p. R48–59, 15 abr. 2009.

LEWIS, Mechelle M. *et al.* Dopamine D1 Agonists: First Potential Treatment for Late-Stage Parkinson's Disease. **Biomolecules**, v. 13, n. 5, p. 829, 12 maio 2023.

LEWITT, Peter A. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 1, p. 64–72, jan. 2015.

LITVAN, Irene *et al.* Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 27, n. 3, p. 349–356, mar. 2012.

LIU, Hui *et al.* Apathy in drug-naïve patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 44, p. 28–32, nov. 2017.

LUCCHETTI, Alessandra *et al.* Spirituality in geriatric psychiatry. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 31, n. 4, p. 373–377, jul. 2018.

MACMAHON COPAS, Adina N. *et al.* The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Complex Interplay Between Astrocytes, Microglia, and T Lymphocytes? **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 666737, 26 maio 2021.

MARTINEZ-MARTIN, Pablo *et al.* The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 26, n. 3, p. 399–406, 15 fev. 2011.

MARTINEZ-MARTIN, Pablo *et al.* Neuropsychiatric symptoms and caregiver's burden in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 6, p. 629–634, jun. 2015.

MATHERS, S. E. *et al.* Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. **Archives of Neurology**, v. 46, n. 10, p. 1061–1064, out. 1989.

MATSUBARA, Takeo *et al.* Autonomic Symptoms Correlate with Non-Autonomic Non-Motor Symptoms and Sleep Problems in Patients with Parkinson's Disease. **European Neurology**, v. 80, n. 3–4, p. 193–199, 2018.

MCNAMARA, Patrick; DURSO, Raymon; BROWN, Ariel. Religiosity in patients with Parkinson's disease. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 2, n. 3, p. 341–348, set. 2006.

MEMAR, Sara *et al.* Quantification of whole-body bradykinesia in Parkinson's disease participants using multiple inertial sensors. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 387, p. 157–165, 15 abr. 2018.

MM, Kurtis *et al.* The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. **NPJ Parkinson's disease**, v. 3, 1 dez. 2017.

MONDERER, Renee; THORPY, Michael. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 9, n. 2, p. 173–180, mar. 2009.

MONTAGU, K. A. Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. **Nature**, v. 180, n. 4579, p. 244–245, 3 ago. 1957.

MOREIRA-ALMEIDA, Alexander; NETO, Francisco Lotufo; KOENIG, Harold G. Religiousness and mental health: a review. **Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)**, v. 28, n. 3, p. 242–250, set. 2006.

MULIN, E. *et al.* Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 26, n. 2, p. 158–165, fev. 2011.

NAGY, Corina *et al.* Single-nucleus transcriptomics of the prefrontal cortex in major depressive

disorder implicates oligodendrocyte precursor cells and excitatory neurons. **Nature Neuroscience**, v. 23, n. 6, p. 771–781, jun. 2020.

NAUSIEDA, P. A. *et al.* Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. **Clinical Neuropharmacology**, v. 5, n. 2, p. 183–194, 1982.

NM, van der Kolk; LA, King. Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 11, 15 set. 2013.

NOYCE, Alastair J. *et al.* Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. **Annals of Neurology**, v. 72, n. 6, p. 893–901, dez. 2012.

OLANOW, C. Warren; STERN, Matthew B.; SETHI, Kapil. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). **Neurology**, v. 72, n. 21 Suppl 4, p. S1-136, 26 maio 2009.

OLSON, E. J.; BOEVE, B. F.; SILBER, M. H. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 123 (Pt 2), p. 331–339, fev. 2000.

O'SULLIVAN, Sean S. *et al.* Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 1, p. 101–106, jan. 2008.

P, Poudel; S, Park. Recent Advances in the Treatment of Alzheimer's Disease Using Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 4, 4 nov. 2022.

PACHANA, Nancy A. *et al.* Clinical issues in the treatment of anxiety and depression in older adults with Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 14, p. 1930–1934, dez. 2013.

PAGONABARRAGA, Javier *et al.* Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. **The Lancet. Neurology**, v. 14, n. 5, p. 518–531, maio 2015.

PAGONABARRAGA, Javier *et al.* Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 31, n. 1, p. 45–52, jan. 2016.

PEKEL, Nilüfer Büyükkoyuncu *et al.* Associations Between Olfactory Impairment and Cognitive Functions in Patients with Parkinson Disease. **Archives of Neuropsychiatry**, v. 57, n. 3, p. 216–221, 5 fev. 2019.

PEREZ-LLORET, S. *et al.* Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorrhea) in patients with Parkinson's disease: preliminary analysis from the French COPARK cohort. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 1, p. 28–37, jan. 2012.

PETERSEN, Ronald C. Clinical practice. Mild cognitive impairment. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 23, p. 2227–2234, 9 jun. 2011.

PIRKER, Walter *et al.* Pharmacological Treatment of Tremor in Parkinson's Disease Revisited. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 13, n. 2, p. 127–144, 2023.

POEWE, Werner; ANTONINI, Angelo. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 1, p. 114–120, jan. 2015.

PORTER, B.; MACFARLANE, R.; WALKER, R. The frequency and nature of sleep disorders in a community-based population of patients with Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, v. 15, n. 1, p. 50–54, jan. 2008.

POST, Bart *et al.* Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 26, n. 3, p. 449–456, 15 fev. 2011.

POSTUMA, Ronald B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591–1601, 2015.

R, Chen; A, Canales; P, Anikeeva. Neural Recording and Modulation Technologies. **Nature reviews. Materials**, v. 2, n. 2, fev. 2017.

R, Singh; JW, Lillard. Nanoparticle-based targeted drug delivery. **Experimental and molecular pathology**, v. 86, n. 3, jun. 2009.

REICH, Stephen G.; SAVITT, Joseph M. Parkinson's Disease. **The Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 337–350, mar. 2019.

RIEDEL, Oliver *et al.* Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 257, n. 7, p. 1073–1082, jul. 2010.

RJ, Hardie *et al.* The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. **British journal of clinical pharmacology**, v. 22, n. 4, out. 1986.

ROBERT, P. *et al.* Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. **European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 24, n. 2, p. 98–104, mar. 2009.

S, Silva; AJ, Almeida; N, Vale. Importance of Nanoparticles for the Delivery of Antiparkinsonian Drugs. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 4, 4 ago. 2021.

S, Wohlfart; S, Gelperina; J, Kreuter. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 161, n. 2, 20 jul. 2012.

SAKAKIBARA, Ryuji *et al.* Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. **Parkinson's Disease**, v. 2011, p. 924605, 2011.

SANO, I. *et al.* Distribution of catechol compounds in human brain. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 32, p. 586–587, abr. 1959.

SANTOS-GARCÍA, Diego; DE LA FUENTE-FERNÁNDEZ, Raúl. Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 332, n. 1–2, p. 136–140, 15 set. 2013.

SATEIA, Michael J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. **Chest**, v. 146, n. 5, p. 1387–1394, nov. 2014.

SCHRAG, Anette *et al.* Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. **The Lancet. Neurology**, v. 14, n. 1, p. 57–64, jan. 2015.

SICILIANO, Mattia *et al.* Subjective Cognitive Complaints in Parkinson's Disease: A Systematic

Review and Meta-Analysis. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 39, n. 1, p. 17–28, jan. 2024.

SINAEFAR, Mohammad Javad *et al.* Evaluation of the cognitive impairments and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A case-control study from Iran. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 203, p. 106549, abr. 2021.

SINGLETON, Andrew B.; FARRER, Matthew J.; BONIFATI, Vincenzo. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 1, p. 14–23, jan. 2013.

SKLEROV, Miriam *et al.* Autonomic and Depression Symptoms in Parkinson's Disease: Clinical Evidence for Overlapping Physiology. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 12, n. 3, p. 1059–1067, 2022.

SKORVANEK, M. *et al.* The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 131, n. 2, p. 80–87, fev. 2015.

SOURKES, T. L.; POIRIER, L. Influence of the substantia nigra on the concentration of 5-hydroxytryptamine and dopamine of the striatum. **Nature**, v. 207, n. 993, p. 202–203, 10 jul. 1965.

TAN, Huiling *et al.* Complementary roles of different oscillatory activities in the subthalamic nucleus in coding motor effort in Parkinsonism. **Experimental Neurology**, v. 248, p. 187–195, out. 2013.

TEDRUS, Gloria Maria Almeida Souza *et al.* Dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 67, n. 4, p. 1164, dez. 2009.

THIBAUT, Florence. Basal ganglia play a crucial role in decision making. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 18, n. 1, p. 3, mar. 2016.

TOLLESON, Christopher M.; FANG, John Y. Advances in the mechanisms of Parkinson's disease. **Discovery Medicine**, v. 15, n. 80, p. 61–66, jan. 2013.

TOMLINSON, Claire L. *et al.* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 25, n. 15, p. 2649–2653, 15 nov. 2010.

VAN DEN EEDEN, Stephen K. *et al.* Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 11, p. 1015–1022, 1 jun. 2003.

VAN DER MARCK, Marjolein A.; BLOEM, Bastiaan R. How to organize multispecialty care for patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 20 Suppl 1, p. S167-173, jan. 2014.

VAN DER MARK, Marianne *et al.* Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 3, p. 340–347, mar. 2012.

VISSER, M. *et al.* A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 255, n. 10, p. 1580–1587, out. 2008.

VITORINO, Luciano Magalhães; GRANERO LUCCHETTI, Alessandra Lamas; LUCCHETTI, Giancarlo. The role of spirituality and religiosity on the cognitive decline of community-dwelling older adults: a 4-year longitudinal study. **Aging & Mental Health**, v. 27, n. 8, p. 1526–1533, 2023.

WEIL-MALHERBE, H.; BONE, A. D. Intracellular distribution of catecholamines in the brain. **Nature**, v. 180, n. 4594, p. 1050–1051, 16 nov. 1957.

WEINTRAUB, Daniel *et al.* Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 7, p. 919–927, jun. 2015.

WHITFIELD, A. Connor; MOORE, Ben T.; DANIELS, R. Nathan. Classics in chemical neuroscience: levodopa. **ACS chemical neuroscience**, v. 5, n. 12, p. 1192–1197, 17 dez. 2014.

WICHOWICZ, Hubert M. *et al.* Factors associated with depression in Parkinson's disease: a cross-sectional study in a Polish population. **European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 21, n. 8, p. 516–520, dez. 2006.

WM, Schuepbach *et al.* Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. **The New England journal of medicine**, v. 368, n. 7, 14 fev. 2013.

WRIGHT WILLIS, Allison *et al.* Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. **Neuroepidemiology**, v. 34, n. 3, p. 143–151, 2010.

YEO, Lehana *et al.* Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. **International Urology and Nephrology**, v. 44, n. 2, p. 415–424, abr. 2012.

YONG, Ming-Hui *et al.* Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. **PloS One**, v. 6, n. 7, p. e22511, 2011.

ZHU, Jun *et al.* Depression and associated factors in nondemented Chinese patients with Parkinson's disease. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 163, p. 142–148, dez. 2017.

ZIEMSEN, Tjalf; SIEPMANN, Timo. The Investigation of the Cardiovascular and Sudomotor Autonomic Nervous System-A Review. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 53, 2019.

CAPÍTULO I – LEVODOPA: PADRÃO-OURO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA – UMA REVISÃO

Resumo

O desenvolvimento da levodopa (LD) marcou um avanço no tratamento da doença de Parkinson por sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, diferentemente da dopamina. Embora eficaz no controle dos sintomas, não impede a progressão da doença nem evita a neurodegeneração, além de estar associada, com o uso prolongado, a complicações motoras. Dessa forma, o objetivo dessa revisão é promover uma visão geral sobre o uso da LD para o tratamento da Doença de Parkinson. O levantamento de dados foi realizado nas bases de dados PUBMED e *Web of Science*. Como critérios de inclusão, selecionou-se artigos completos publicados nos últimos 5 anos, de 2020 a 2025, em inglês, onde abordavam estudos clínicos, estudos clínicos fase I a fase IV. Foram excluídos artigos duplicados, revisões, editoriais, conferências, artigos incompletos e relatos de casos. Foram selecionados 29 artigos. Como resultado, verificou-se que os estudos atuais buscam combinar a LD a terapias neuroprotetoras ou gênicas para superar as limitações do uso da LD em monoterapia ou em administração adjuvante com agonistas e/ou com inibidores da COMT e da MAO-B. Seu uso pode ser iniciado precocemente, sem receio de complicações motoras, que estão mais relacionadas ao tempo de evolução da doença e à dose diária utilizada do que à duração do tratamento em si e as diferentes formas de administração da LD são eficazes no controle de sintomas motores e não motores.

Palavras-chave: levodopa, doença de Parkinson, estudo clínico

Abstract

The development of levodopa (LD) marked a breakthrough in the treatment of Parkinson's disease due to its ability to cross the blood-brain barrier, unlike dopamine. While effective in controlling symptoms, it does not prevent disease progression or neurodegeneration, and prolonged use has been associated with motor complications. Therefore, the objective of this review is to provide an overview of the use of LD for the treatment of Parkinson's disease. Data collection was conducted in the PUBMED and Web of Science databases. The inclusion criteria were full-text articles published in the last five years, from 2020 to 2025, in English, addressing clinical trials, including phase I to phase IV clinical trials. Duplicate articles, reviews, editorials, conference papers, incomplete articles, and case reports were excluded. Twenty-nine articles were selected. As a result, it was found that current studies seek to combine LD with neuroprotective or gene therapies to overcome the limitations of LD monotherapy or adjunctive administration with COMT and MAO-B agonists and/or inhibitors. Its use can be initiated early, without fear of motor complications, which are more related to the time of disease progression and the daily dose used than to the duration of treatment itself. The different forms of LD administration are effective in controlling both motor and non-motor symptoms.

Keywords: levodopa, Parkinson's disease, clinical trial

1. INTRODUÇÃO

A levodopa (LD) é utilizada no tratamento da doença de Parkinson, uma condição neuropsiquiátrica complexa caracterizada pela degeneração progressiva da via nigroestriatal, responsável pelo gerenciamento das funções motoras e não motoras automáticas (Langston, 2006).

O desenvolvimento da LD tornou-se um marco importante no tratamento da doença

de Parkinson por conseguir ultrapassar a barreira hematoencefálica BHE, o que não ocorre com a dopamina (Gandhi; Saadabadi, 2025). E, atualmente, a boa responsividade à LD é considerada como um dos critérios diagnósticos para a Doença de Parkinson (DP) (Saranza; Lang, 2021)

Além de seus efeitos nos sintomas motores, a levodopa também pode influenciar aspectos não motores da doença de Parkinson. Estudos sugerem que a dopamina está envolvida na regulação do humor, motivação e funções cognitivas. Em alguns casos, pacientes relataram alterações no comportamento, como compulsões alimentares, jogo patológico ou hipersexualidade, que são atribuídas à superestimulação dopaminérgica (Weintraub et al., 2010).

Embora eficaz na gestão da doença de Parkinson, a LD não interrompe a progressão da doença, não previne a neurodegeneração subjacente e o uso prolongado está associado a complicações motoras, como flutuações de resposta e discinesias (Cenci, 2014). Pesquisas recentes estão explorando a combinação de LD com agentes neuroprotetores ou terapias gênicas para abordar essa limitação e melhorar os desfechos a longo prazo (Van Vliet et al., 2023).

Dessa forma, o objetivo dessa revisão é promover uma visão geral sobre o uso da levodopa para o tratamento da Doença de Parkinson. O levantamento de dados foi realizado nas bases de dados PUBMED e *Web of Science*, utilizando os descritores “*parkinson disease levodopa*”. Como critérios de inclusão, selecionou-se artigos completos publicados nos últimos 5 anos, de 2020 a 2025, em inglês, onde abordavam estudos clínicos, estudos cínicos fase I a fase IV. Foram excluídos artigos duplicados, revisões, editoriais, conferências, artigos incompletos e relatos de casos. Foram selecionados 29 artigos. Os dados obtidos e informações coletadas foram organizados em figuras e gráficos por meio do programa *Microsoft Excel* 2019.

Dentre os artigos selecionados nas diferentes bases de dados, 9 tratavam de formas alternativas de administração da levodopa, como a subcutânea, intravenosa ou por gel intestinal (Figura 9), 9 pesquisaram o uso da levodopa concomitante a um agonista de dopamina ou inibidores da monoaminaoxidase (MAO) ou da catecol o-metil-transferase (COMT) com o objetivo de otimizar a síntese do fármaco no sistema nervoso central (SNC). 5 estudos estavam relacionados à cognição, um dos sintomas não motores na DP, outros 5 verificaram o uso da levodopa em outras aplicações clínicas de sintomas não motores (sono, constipação, sarcopenia) e na marcha. Apenas um estudo realizou pesquisa genética na busca de fatores de risco em monoterapia com levodopa.

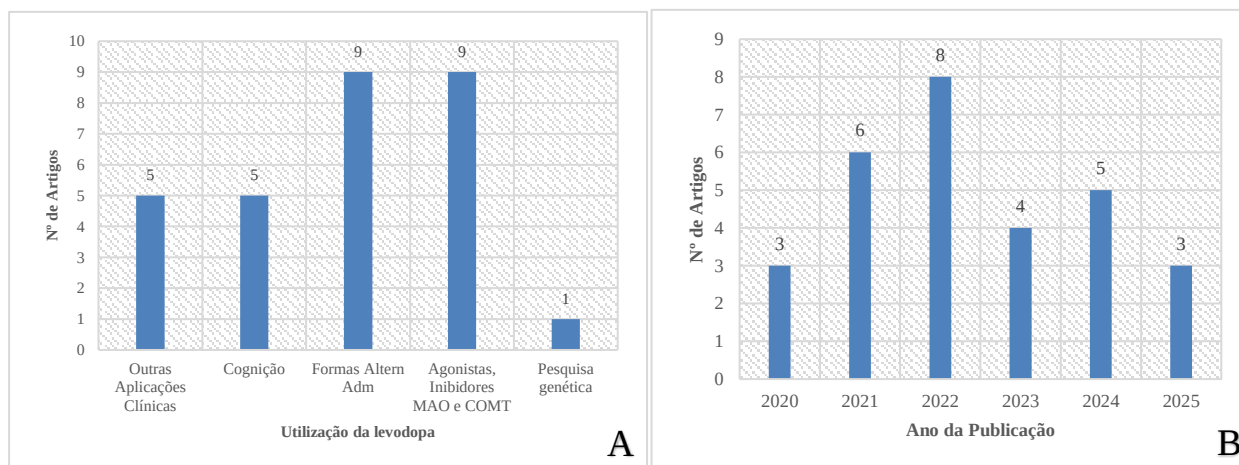


Figura 9: Número de publicação em relação à utilização da levodopa (A) e em relação ao ano de publicação (B).
Fonte: Autoria própria, 2025

Em relação aos anos de publicação, verificou-se que, nos últimos 5 anos houve uma maior quantidade de artigos publicados em 2022, com 8 artigos, seguido de 6 artigos em 2021 e 5 publicações em 2024.

2. ESTUDOS CLÍNICOS COM LEVODOPA

Levodopa e agonistas da dopamina representam os padrões-ouro para o tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson (DP). Contudo, a terapia de reposição a longo prazo frequentemente leva a algumas complicações motoras, como desgaste, flutuações intermitentes e discinesia induzida por levodopa (DIL), piorando a qualidade de vida do paciente (Turcano et al., 2018).

Até o momento, não há tratamento que retarde a progressão da doença e a levodopa (LD) continua sendo o tratamento oral mais eficaz para os sintomas motores da DP (Connolly; Lang, 2014).

Como a levodopa possui meia-vida curta, uma abordagem farmacológica alternativa é otimizar a entrega de LD ao cérebro e gerenciar complicações, administrando LD com inibidor da dopa descarboxilase (DDC), com inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) e com agonistas de dopamina, que aumentam a meia-vida plasmática da LD, estendendo assim a duração do efeito clínico (Ferreira et al., 2015; Rocha et al., 2014).

Nos estágios iniciais da DP, a terapia com LD/DDC geralmente está associada a melhorias significativas na incapacidade motora. Os primeiros anos de terapia com LD são frequentemente chamados de "período de lua de mel" porque os pacientes geralmente desfrutam de alívio sintomático sustentado com efeitos colaterais mínimos (Stocchi; Jenner;

Obeso, 2010).

No entanto, à medida que a doença progride, os neurônios dopaminérgicos nigroestriatais continuam a degenerar e os neurônios pré-sinápticos perdem sua capacidade de armazenar dopamina e, portanto, sua capacidade de amortecimento inicial (Cheng; Ulane; Burke, 2010).

Ajustes na dose e/ou frequência da LD são abordagens comuns para controlar as flutuações de resposta. No entanto, aumentar a dose diária total de LD aumentando a frequência de dosagem pode piorar a gravidade da discinesia, enquanto fragmentar a dose diária total em doses menores e mais frequentes pode estar associado ao ressurgimento intermitente de sintomas atribuídos a oscilações da concentração plasmática acima e abaixo do limiar que rege a resposta clínica de LD (Stocchi, 2006).

A seguir serão discutidos o que se tem de atual em estudos clínicos relacionados à levodopa com foco no controle dos sintomas motores e não motores da doença. Segue abaixo um resumo, dos artigos com o ano da publicação, objetivo e principais resultados (Tabela 2).

Tabela 2: Estudos clínicos com levodopa

Autor/ano	objetivo principal	n	Principais resultados
Fisher et al., 2020	LD e Pesquisa genética	--	Portadores do gene T rs6265 é considerado como fator de risco em monoterapia com LD
Gray et al., 2022	LD e Agonistas D, inibidores MAO e COMT	500	Melhora da mobilidade com os inibidores da MAO em comparação com os inibidores da COMT.
Gencler; Oztekin; Oztekin, 2022)	LD e Agonistas D	44	Melhora motora e na depressão quando LD é administrada com agonista
Ferreira et al., 2022	LD e inibidor COMT	24	Baixa dose de levodopa/carbidopa com opicapona foi associada à redução do tempo de repouso (off) e ao aumento do tempo de repouso (on)
Wei et al., 2022	LD e Inibidor MAO	307	A safinamida, como terapia adjuvante à LD, reduziu flutuações motoras, melhorou os sintomas motores e a qualidade de vida
(Lewis et al., 2023)	LD e Agonistas D	8	Cuidadores perceberam os benefícios potenciais de agonistas em pacientes com DP avançada de maneiras que as métricas clínicas padrão não conseguiram
Frequin et al., 2024	LD e inibidor COMT	321	LD e opicapona, adjuvantes, em pacientes com DP estável melhorou o comprometimento motor sem aumentar o desenvolvimento de complicações motoras
Lee et al., 2024	LD e inibidor COMT	168	50mg de opicapona foi mais eficaz do que uma dose adicional de 100mg de LD no controle dos sintomas de descontinuação precoce
Nishikawa et al., 2024	LD e Inibidor MAO	17	A safinamida melhorou os sintomas motores e não motores e as medidas relacionadas à qualidade de vida em pacientes com DP nos estágios iniciais

Ferreira et al., 2025	LD e inibidor COMT	355	LD e opicapona, adjuvantes, melhorou o comprometimento motor sem induzir o desenvolvimento de complicações motoras em pacientes com DP precoce
-----------------------	--------------------	-----	--

Legenda: LD – levodopa; D – dopamina; MAO – monoaminaoxidase ; COMT – catecol-O-metiltransferase; DP – Doença de Parkinson

Estudo realizado em 2022 pesquisou a combinação de opicapona, com uma dose diária menor de LD. Opicapona é um inibidor periférico de COMT, potente e seletivo, de terceira geração, que se mostrou geralmente bem tolerado e eficaz na redução do tempo OFF em pacientes com DP e flutuações motoras no final da dose (Ferreira et al., 2016; Lees et al., 2017; Takeda et al., 2021). Tempo OFF é o período em que o fármaco deixa de exercer efeito sobre os sintomas da doença.

Apesar da dose menor de levodopa, a modificação do perfil farmacocinético da levodopa com opicapona foi associada à redução do tempo OFF e ao aumento do tempo ON, levando a melhores desfechos clínicos (Ferreira et al., 2022). O tempo de repouso ON é o período em que a medicação permanece atuando nos sintomas da doença. Isso permitirá que os médicos ajustem individualmente o regime de LD que melhor se adapte às necessidades dos pacientes.

A eficácia da utilização de opicapona foi corroborado em estudo subsequente de (Lee et al., 2024) onde a administração de 50mg de opicapona foi mais eficaz do que uma dose adicional de 100mg LD no controle dos sintomas de descontinuação precoce. Opicapona 50 mg resultou em uma redução média adicional significativa de 45,4 minutos no tempo OFF em comparação com LD 100 mg, o que foi acompanhado por um aumento correspondente no tempo ON sem discinesia e uma diminuição no *tempo ON* com discinesia problemática.

(Ferreira et al., 2025a) avaliaram o efeito da opicapona na gravidade dos sintomas motores e verificaram que a adição de 50mg de opicapona adjuvante em pacientes com DP estável tratados com levodopa melhorou significativamente o comprometimento motor sem aumentar o desenvolvimento de complicações motoras em comparação com o placebo. Considerando seu perfil favorável de segurança e tolerabilidade, esses achados posicionam a opicapona como uma opção apropriada para aumentar a eficácia sintomática em pacientes em tratamento inicial com levodopa sem flutuações motoras.

A eficácia sintomática aumentada com opicapona é consistente com a observação de que a inibição dupla do metabolismo periférico da levodopa com um DDC e um inibidor da COMT aumenta a biodisponibilidade central da levodopa em maior extensão do que o DDC sozinho (Jenner et al., 2021; Nord et al., 2010).

Os medicamentos adjuvantes mais utilizados são os agonistas da dopamina e os inibidores da recaptação da dopamina (IRDs), como os inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) e os inibidores da monoamina oxidase tipo B (MAO-B). Estudos comparando o tratamento breve com esses medicamentos *versus* placebo entre pacientes com complicações motoras relataram que cada medicamento pode melhorar a função motora e os escores de atividades da vida diária (Stowe et al., 2010, 2011).

Em um ensaio clínico randomizado, com pacientes sem demência e com complicações motoras não controladas em terapia com levodopa foi realizado com o objetivo de comparar a eficácia dos inibidores COMT ou MOA-B para o controle dos sintomas motores (Gray et al., 2022).

Neste ensaio não foi observada melhora mensurável na qualidade de vida avaliada pelos pacientes entre os que receberam agonistas dopaminérgicos em comparação com os IRDs, sejam inibidores da MAO-B ou da COMT, como terapia adjuvante para o tratamento da DP em estágio avançado. No entanto, o uso de agonistas dopaminérgicos ou inibidores da MAO-B como terapia adjuvante inicial pareceu ser preferível à entacapona, que foi o único inibidor da COMT avaliado. Os inibidores da MAO-B produziram um controle da doença equivalente ao dos agonistas dopaminérgicos, o que sugere que os inibidores da MAO-B podem estar sendo subutilizados como terapia adjuvante para o tratamento de pessoas com DP (Gray et al., 2022).

A safinamida, um inibidor seletivo e reversível da MAO-B tem sido usada na Europa, Estados Unidos, Ásia e Japão para tratar a doença de Parkinson (Kurihara et al., 2022).

Em um estudo de fase III, controlado por placebo, a safinamida foi utilizada como terapia adjuvante à levodopa, onde reduziu significativamente as flutuações motoras, melhorou os sintomas motores e a qualidade de vida de pacientes chineses com doença de Parkinson idiopática. Não foram identificadas preocupações de segurança, confirmando o bom perfil de tolerabilidade do medicamento (Wei et al., 2022).

Esses dados foram corroborados por (Nishikawa et al., 2024) ao realizar estudo sobre a eficácia e a segurança da safinamida como terapia adjuvante para pacientes com doença de Parkinson tratados com levodopa em monoterapia. Em todos os casos houve melhora nos sintomas motores e não motores quando safinamida foi administrada a pacientes japoneses com doença de Parkinson com efeito descontinuado, tratados apenas com preparações contendo levodopa.

Em outra vertente, agora abordando os agonistas de dopamina, estudo randomizado e pareado realizado em 2022 corroborou a eficácia e a segurança do pramipexol e do ropinirol,

dois agonistas de dopamina, em monoterapia e na terapia complementar com levodopa no tratamento da doença de Parkinson (Gencler; Oztekin; Oztekin, 2022). Neste estudo, houve melhora significativa, em ambos grupos, principalmente ao final do sexto mês, tanto nos sintomas motores quanto neuropsiquiátricos na população pesquisada.

Muitos agonistas da dopamina foram aprovados para uso humano e, embora tenham utilidade nos estágios iniciais da DP, têm eficácia inferior à levodopa e efeitos colaterais intoleráveis (Konta; Frank, 2008; Mailman; Huang; Nichols, 2001). Os agonistas da dopamina atualmente aprovados são os seletivos para receptores do tipo D₂ (Mailman; Huang, 2007; Newman-Tancredi et al., 2002).

Porém, os agonistas D₁, ao mostrarem eficácia em pacientes com DP em estágio inicial ou avançado (Papapetropoulos et al., 2018; Sohur et al., 2018), despertou o interesse para estudo intervencionista que foi realizado por (Lewis et al., 2023).

Neste estudo, controlado por placebo, foram recrutados pacientes de Parkinson avançada. Escalas padronizadas que avaliam a função motora, o estado de alerta, a cognição e o sono não detectaram um padrão claro de diferenças entre a levodopa e o agonista, já os cuidadores classificaram o efeito com o agonista consistentemente como melhor do que a levodopa. (Lewis et al., 2023). Isso ofereceu evidências iniciais de que um tipo específico de agonista D₁ pode fornecer eficácia aprimorada com base nas pontuações dos cuidadores (Huang et al., 2020).

Os pacientes com DP avançada têm muitas necessidades não atendidas, e os cuidados paliativos e de suporte têm sido cada vez mais reconhecidos como as melhores opções (Kluger et al., 2021; Senderovich; Jimenez Lopez, 2021).

Dessa forma, os dados mostraram que os cuidadores perceberam os benefícios potenciais do efeito do agonista D₁ em pacientes com DP avançada de maneiras que as métricas clínicas padrão não conseguiram (Lewis et al., 2023).

Até o momento, não há tratamento que retarde a progressão da DP (Connolly; Lang, 2014). Estudo anterior que investigou o efeito da levodopa na progressão da DP mostrou resultados inconclusivos (Fahn et al., 2004).

Dessa forma, iniciaram um estudo Levodopa in EARly Parkinson's disease (LEAP) onde pacientes com DP inicial, sem tratamento prévio, foram aleatoriamente designados para receber levodopa por 80 semanas (grupo de início precoce) ou placebo por 40 semanas, seguido de levodopa por 40 semanas (grupo de início tardio). No acompanhamento de 80 semanas, o estudo não mostrou evidências de que a levodopa tivesse um efeito modificador da doença (Verschuur et al., 2019).

(Frequin et al., 2024), realizou, então estudo prospectivo entre pacientes com início precoce e tardio no uso da levodopa onde avaliou as diferenças entre os grupos comparando a prevalência de discinesia, a prevalência de desaparecimento do efeito e a dose diária equivalente de levodopa. Verificaram então que, não houve diferença na progressão da doença ou na prevalência de complicações motoras entre pacientes com DP precoce que iniciaram o tratamento com uma dose baixa de levodopa ao longo dos 5 anos subsequentes (Frequin et al., 2024). Os resultados mostraram que as complicações motoras não estão associadas à duração do uso de levodopa, mas sim à duração da doença e a uma dose diária mais elevada de levodopa.

As terapias para a DP resultam em desfechos diferentes para os pacientes. A heterogeneidade nos resultados clínicos é notável, incluindo as respostas à terapia principal com levodopa (Hauser et al., 2009) e a heterogeneidade na fenomenologia e nos resultados terapêuticos pode surgir de variantes genéticas (Espay et al., 2017; Kurzawski; Białecka; Drożdżik, 2015).

(Fischer et al., 2020) pesquisaram um polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism*) SNP rs6265 que pode contribuir para os resultados heterogêneos das estratégias de tratamento comumente empregadas na DP em estágio inicial, particularmente para monoterapia com levodopa.

O alelo T rs6265 está associado ao desenvolvimento precoce DIL (Foltynie et al., 2009), sugerindo uma diminuição prematura da resposta terapêutica. Isso indica que a eficácia subótima dos portadores do alelo T em terapia médica precede o surgimento precoce da DIL. Um terço da população carrega pelo menos um dos alelos T rs6265 (Egan et al., 2003).

A medicina de precisão tenta diferenciar os pacientes para orientar as decisões clínicas. O estudo de (Fischer et al., 2020) é o primeiro a sugerir que, em pacientes com DP em estágio inicial, aqueles que carregam o alelo T rs6265 têm melhores resultados quando não são tratados com monoterapia com levodopa.

As diretrizes atuais sugerem que as estratégias de tratamento inicial podem incluir levodopa ou um agonista da dopamina (Fox et al., 2018; Miyasaki et al., 2002). Alguns defendem o início da terapia sintomática com levodopa, mas usando uma estratégia de limitação de dose por meio da adição de um agonista da dopamina (Okun, 2017).

O estudo de (Fischer et al., 2020) verificou que o alelo T rs6265 está associado a piores desfechos da doença em pacientes tratados com monoterapia com levodopa em estágio inicial de DP. Indivíduos com o alelo T rs6265 podem apresentar melhores desfechos terapêuticos iniciais quando tratados com um regime que inclui um agonista da dopamina, com ou sem

levodopa. Um terço dos pacientes pode se beneficiar de estratégias de tratamento que evitam a monoterapia com levodopa, por exemplo, começando com ou adicionando agonistas da dopamina no início do tratamento.

3. FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO DA LEVODOPA

A administração oral de medicamentos para Parkinson é bastante desafiadora, pois até 80% dos pacientes com a doença tendem a sofrer alguma forma de disfagia, necessitando, portanto, que os profissionais de saúde explorem vias alternativas de administração (Suttrup; Warnecke, 2016).

Apesar do uso de medicamentos orais ideais, os pacientes desenvolvem progressivamente flutuações motoras persistentes, como o desgaste e o atraso no tempo de ativação, caracterizados por oscilações previsíveis ou imprevisíveis da mobilidade para a imobilidade (Van Laar, 2003)

Em condições normais, as concentrações de dopamina estriatal são mantidas em um nível relativamente contínuo (Abercrombie; Bonatz; Zigmond, 1990; Miller; Abercrombie, 1999) o que é prejudicado em pacientes com Parkinson e, com a progressão da doença, a medicação oral passa a controlar os sintomas dentro de uma janela terapêutica cada vez mais estreita (Olanow; Obeso; Stocchi, 2006) .

Além disso, o esvaziamento gástrico retardado e a subsequente absorção duodenal imprevisível da LD oral, combinados com sua curta meia-vida, levam a um alto grau de flutuação nas concentrações plasmáticas de LD que, juntamente com a redução progressiva da capacidade de armazenamento dopaminérgico, estreitam também, a janela terapêutica da LD oral, resultando em controle imprevisível e insatisfatório dos sintomas motores e não motores, típicos de pacientes com Doença de Parkinson avançada (DPa) (Antonini et al., 2010).

Essas observações levaram à hipótese de que a administração contínua de levodopa pode restaurar a dopamina ao cérebro de uma maneira mais eficaz e reduzir o risco de complicações motoras (Olanow; Calabresi; Obeso, 2020; Olanow; Obeso; Stocchi, 2006).

No caso da DPa, o tratamento atual envolve tratamentos auxiliados por dispositivos, como infusão subcutânea, cirurgia de estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation* - DBS) e gel intestinal de levodopa/carbidopa (LCIG) (Giugni; Okun, 2014; Lowin et al., 2017). No entanto, pacientes com mais de 70 anos de idade, com comprometimento cognitivo não são considerados elegíveis para cirurgia de DBS (Worth, 2013).

A seguir serão discutidos o que se tem de atual em estudos clínicos relacionados às diferentes formas de administração da LD no tratamento da DP. Segue abaixo um resumo, dos artigos com o ano da publicação, forma alternativa de administração e principais resultados (Tabela 3).

Tabela 3: Formas alternativas de administração de Levodopa no tratamento da Doença de Parkinson

Autor/ano	Adm. Alternativa	n	Conclusão
Popa et al., 2020	LCIG	61	A LCIG garante uma redução significativa nas flutuações motoras em comparação à terapia oral na Dpa.
Cw et al., 2021	infusão subcutânea	33	Há viabilidade e segurança da administração subcutânea contínua de levodopa como tratamento para DP.
Rosebraugh et al., 2021	infusão subcutânea	28	A infusão foi capaz de proporcionar exposições estáveis de LD e CD em pacientes com DP ao longo de 72 horas por via subcutânea.
Freire-Alvarez et al., 2021	LCIG	63	LCIG reduziu a discinesia em comparação com tratamento oral, apresentou benefícios nos sintomas motores e não motores e na qualidade de vida.
Giladi et al., 2021	infusão subcutânea	30	A infusão foi bem tolerada e resultou em flutuações reduzidas nas concentrações plasmáticas de levodopa quando administrada com levodopa oral.
Rosebraugh et al., 2022	infusão subcutânea x LCGI (pessoas saudáveis)	25	A infusão subcutânea de foslevodopa/foscarbidopa proporciona exposições à levodopa comparáveis à LCIG ao longo do dia.
Bergquist et al., 2022	infusão intravenosa	22	Administração subcutânea de LD/CD produziu níveis plasmáticos estáveis de LD no sangue suficiente para permitir que tais tratamentos sejam usados como monoterapia para pacientes que requerem doses relativamente altas.
Chaudhuri et al., 2022	LCIG	196	A relação custo-eficácia entre o tratamento oral padrão e a utilização de LCGI, foi estimada dentro dos limites aceitáveis de custo-efetividade considerados para a Inglaterra.
Chaudhuri et al., 2023	LCIG (longitudinal)	195	LCIG reduziu a discinesia em comparação com tratamento oral, apresentou benefícios nos sintomas motores e não motores e na qualidade de vida.

Legenda: LCGI-Gel intestinal de levodopa/carbidopa; DPa-Doença de Parkinson avançada; DP-doença de Parkinson; LD-levodopa; CD-carbidopa

Estudo de coorte retrospectivo de 10 anos com DP em estágio de moderado a avançado realizado por (Popa et al., 2020), buscou comparar incidência de complicações motoras em pacientes com uso de gel intestinal x administração oral. O gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCIG) é continuamente administrado ao intestino superior por gastrostomia endoscópica percutânea usando uma bomba externa (figura 10) (Nyholm et al., 2005; Wang; Li; Chen, 2018).

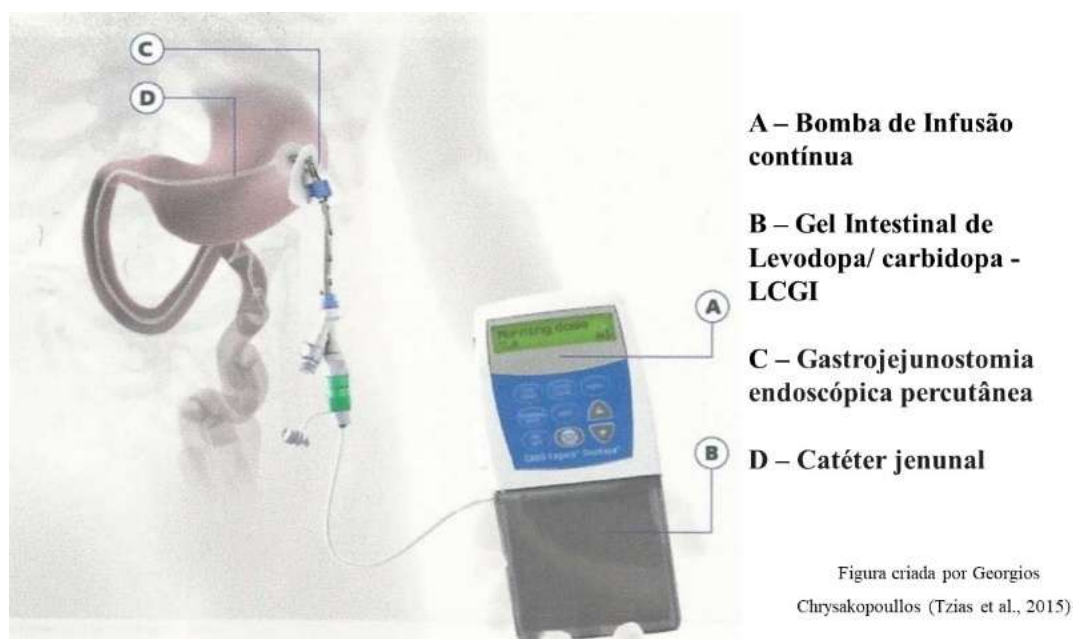


Figura 10: Representação esquemática do sistema LCGI

Os resultados mostraram que a infusão intrajejunal contínua de LCIG garante uma redução estatisticamente significativa e clinicamente importante de sintomas motores, em comparação com a terapia oral em pacientes com DP avançada, e os resultados permaneceram estáveis mesmo após ajustes para idade, duração da doença e duração do tratamento. As mesmas diferenças foram encontradas também para redução de discinesia no grupo LCIG (Popa et al., 2020).

Discinesias estão entre os sintomas mais incômodos na DPa. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam discinesia 4 a 5 anos após o início do tratamento e aproximadamente 90% após 9 anos (Ahlskog; Muenter, 2001; Van Laar, 2003). Discinesia moderada a grave pode ser dolorosa e prejudicar os movimentos voluntários, impactando assim a qualidade de vida (QV) (Soh; Morris; McGinley, 2011).

Estudo randomizado de 12 semanas em pacientes com DP avançada, projetado especificamente para avaliar a eficácia de LCIG versus tratamento oral em todo o espectro de sintomas de discinesia, verificou que LCIG versus tratamento oral reduz significativamente a discinesia em pacientes com DP avançada, aumento considerável do estado ON sem discinesia problemática e melhora na qualidade de vida, apesar de doses diárias mais altas de LD no tratamento com LCGI (Freire-Alvarez et al., 2021).

Isso sugere que a infusão contínua de levodopa, por si só, reduz a gravidade e a duração das discinesias em comparação com a administração pulsátil de levodopa e corrobora o estudo anterior realizado por Popa et. al (2020).

O gel intestinal de levodopa/carbidopa foi globalmente associado a custos de tratamento mais altos (Kalabina et al., 2019; Lowin et al., 2017), contudo, devido a efetividade no tratamento da DPa, (Chaudhuri et al., 2022) utilizaram os dados de 196 pacientes para determinar a relação custo-eficácia do LCIG em comparação ao tratamento padrão para pacientes com doença de Parkinson avançada na Inglaterra.

O tratamento com LCIG resultou em grandes economias em cuidados profissionais conforme descobertas anteriores (Findley et al., 2011; Shih et al., 2020; Thach et al., 2021). A análise estimou que o tratamento com LCIG resultou em um ganho substancial na qualidade de vida em comparação com o tratamento oral e aumentou os custos por paciente, mas com custos menores associados à gravidade da doença (Chaudhuri et al., 2022).

Esses dados foram confirmados em estudo subsequente (Chaudhuri et al., 2023) onde o tratamento com LCIG demonstrou melhorias no tempo OFF que se mantiveram ao longo de 3 anos e permaneceram acima da diferença clinicamente importante mínima de 1 hora nessa população, apesar da natureza progressiva da DP (Hauser; Auinger; Parkinson Study Group, 2011).

Além disso, melhorias no sono e na sonolência diurna também foram observadas ao longo do estudo (Chaudhuri et al., 2023). Essas descobertas são particularmente relevantes, pois os sintomas não motores e os distúrbios do sono foram diretamente associados à deterioração da qualidade de vida relacionada à saúde (Barone; Erro; Picillo, 2017; Kovács et al., 2022).

Entretanto, a fusão intestinal contínua de levodopa está associada a efeitos colaterais potencialmente graves relacionados ao procedimento cirúrgico e à necessidade de um cateter jejunal permanente (Fernandez et al., 2018; Olanow et al., 2014).

Dessa forma, (Giladi et al., 2021), realizaram um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, em dois períodos (14 e 7 dias), avaliando a segurança e a farmacocinética do ND0612 em pacientes com DP em um regime otimizado de levodopa oral (período 1 de 14 dias) e com adição de entacapona (período 2 de 7 dias).

ND0612 (NeuroDerm, Rehovot Israel) é uma combinação de medicamento e dispositivo que consiste em uma formulação líquida de levodopa/carbidopa administrada continuamente por meio de uma bomba subcutânea (Figura 11) que fornece níveis plasmáticos de levodopa com menos variabilidade do que a levodopa oral padrão (Poewe et al., 2021).



Figura 11: Bomba de infusão subcutânea

O ND0612 foi bem tolerado, a maioria dos pacientes apresentou nódulos no local da infusão (95% vs. 56% com placebo), que se resolveram sem sequelas. Os pacientes tratados com ND0612 adjuvante evitaram quedas nos níveis plasmáticos de levodopa e apresentaram um índice de flutuação reduzido em comparação ao placebo. A nova formulação, uma solução estéril de levodopa e carbidopa, com a adição de entacapona aumentam a solubilidade e controlam a estabilidade, permitindo a administração em baixa taxa de infusão (Giladi et al., 2021).

Em ensaio clínico randomizado, multicêntrico, de 28 dias, realizado por (Cw et al., 2021), avaliou benefícios potenciais de uma infusão de 14 horas (vigília durante o dia), com dose adicional de levodopa oral pela manhã, em comparação com uma infusão de 24 horas/dia. Os resultados mostraram que houve uma redução de 2 horas no tempo OFF e uma melhora de 3,3 horas no tempo ON com discinesia leve/sem discinesia em todos os pacientes pesquisados. Este estudo confirmou a eficácia do uso de infusão subcutânea no controle dos sintomas motores da doença.

Utilizando uma formulação diferente, (Rosebraugh et al., 2021a) pesquisaram a Foslevodopa/foscarbidopa, conhecida como ABBV-951 que é uma formulação de pró-fármacos de fosfato de LD/CD. Ao gerar pró-fármacos de LD e CD, a solubilidade é aumentada em mais de 100 vezes, o que permite uma solução de foslevodopa/foscarbidopa altamente concentrada e sua administração também é por infusão subcutânea.

Devido à alta solubilidade aquosa desses pró-fármacos monofosfato, a infusão subcutânea contínua (*continuous subcutaneous infusion* - CSCI) de foslevodopa/foscarbidopa

isoladamente pode atingir altos níveis terapêuticos sustentados e estáveis de LD plasmática (Rosebraugh et al., 2021b).

Os resultados mostraram que um CSCI de 72h com foslevodopa/foscarbidopa atinge um perfil farmacocinético de LD estável, independentemente da dose (taxa de infusão) administrada, e é capaz de fornecer isoladamente, de forma proporcional à dose, as amplas exposições de LD necessárias para controlar os sintomas motores e gerenciar as flutuações motoras na maioria dos pacientes com DPa (Rosebraugh et al., 2021a).

De acordo com os estudos apresentados, o LCGI e a infusão subcutânea de fármacos fornecem melhoria dos sintomas motores em pacientes com DPa (Giladi et al., 2021; Poewe et al., 2021; Popa et al., 2020; Rosebraugh et al., 2021a). O LCIG é normalmente administrado durante as horas de vigília e os pacientes frequentemente tomam comprimidos orais adicionais de LD/CD ou de outros medicamentos dopaminérgicos, se apresentarem sintomas durante a noite, bem como logo pela manhã e a ABBV-951 é administrada de forma contínua e diária de 24 horas.

Dessa forma, (Rosebraugh et al., 2022) realizaram um estudo de fase 1 com o objetivo de comparar a farmacocinética da LD da infusão subcutânea contínua (CSCI) de foslevodopa/foscarbidopa com a farmacocinética da LD do gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCIG).

A vantagem da infusão contínua de LD em comparação à LD/CD de liberação imediata oral foi demonstrada anteriormente em pacientes com DP utilizando LCIG (Antonini et al., 2010) e este estudo mostrou que o CSCI de foslevodopa/foscarbidopa atinge exposições de LD terapeuticamente relevantes estáveis sem a necessidade de cirurgia ou preocupações com um efeito alimentar na absorção de LD, uma vez que a administração subcutânea não envolve o sistema gastrointestinal (Rosebraugh et al., 2022).

Além disso, o sistema de administração de foslevodopa/foscarbidopa aceita ajustes da taxa de infusão em pequenos incrementos, permitindo a administração de doses que podem ser adaptadas individualmente às necessidades do paciente e que podem ser previstas de maneira proporcional à dose fornecendo controle otimizado dos sintomas de DP e flutuações motoras. (Rosebraugh et al., 2021a). Finalmente verificou-se nesse estudo que a infusão subcutânea de foslevodopa/foscarbidopa proporciona exposições à levodopa comparáveis à LCIG ao longo do dia (Rosebraugh et al., 2022).

(Bergquist et al., 2022) adicionaram uma outra forma de administração de LD/CD, a via intravenosa com o objetivo de investigar se a infusão subcutânea ou intravenosa contínua com uma solução ácida de levodopa/carbidopa produz concentrações plasmáticas de levodopa

equivalentes às obtidas com LCIG em pacientes com DPa.

A administração intravenosa de uma solução de levodopa/carbidopa a um pH de ≈ 5 pode rapidamente (≤ 30 minutos) produzir níveis plasmáticos estáveis de levodopa no sangue de magnitude suficiente para permitir que tais tratamentos sejam usados como monoterapia também para pacientes com doença de Parkinson que requerem doses relativamente altas (Bergquist et al., 2022).

4. ESTUDOS CLÍNICOS COM LEVODOPA EM OUTRAS COMPLICAÇÕES CLÍNICAS NA DOENÇA DE PARKINSON

Embora seja reconhecido que o aumento e as flutuações dos sintomas motores comprometem significativamente a qualidade de vida (QV) de indivíduos com doença de Parkinson (DP), o impacto dos sintomas não motores (SNM) nesse desfecho ainda é frequentemente negligenciado na prática clínica e na literatura (Kurihara et al., 2020; Skorvanek et al., 2018).

Os dados de alguns estudos demonstram que os sintomas não motores exercem um efeito negativo sobre a QV reforçando o papel fundamental desses sintomas no quadro clínico da DP (Barone et al., 2009; Martinez-Martin et al., 2011).

A seguir serão apresentados alguns estudos clínicos envolvendo outras aplicações clínicas evidenciadas no tratamento de pacientes com DP, conforme tabela resumida abaixo (tabela 4).

Tabela 4: Estudos clínicos com levodopa em outras aplicações clínicas na Doença de Parkinson

Autor/ano	Aplicação Clínica	n	Principais Resultados
Landes et al., 2022	Distúrbios da marcha	105	Déficits multifatoriais podem levar ao desenvolvimento de ONOFF-FOG.
De Luna et. al, 2023	Sarcopenia	124	LED mais baixa e CP foram independentemente associadas à sarcopenia confirmada. LED, complicações motoras e déficit cognitivo foram associadas à sarcopenia provável
García-Milla; Duran-Agüero; Nieto, 2024	Sarcopenia, Constipação	161	Ter sarcopenia, estar acima do peso e ter a doença há menos de cinco anos está associado a uma maior probabilidade de apresentar constipação intestinal.
Chaudhuri et al., 2024	Sono, QV e tempo OFF	57	A melhora do sono com foslevodopa/foscarbidopa foi associada à melhora da qualidade de vida e ao tempo “desligado”.
Ferreira et al., 2025	Distúrbio do sono e tempo OFF	16	Adicionar 50 mg de opicapona à terapia com levodopa/DDC melhorou tanto os distúrbios do sono quanto o tempo OFF.

Legenda: ONOFF-FOG - congelamento não responsivo à levodopa; LED – dosagem equivalente de levodopa; CP – circunferência da panturrilha; DDC - dopadescarboxilase

O congelamento da marcha (FOG – *freezing of gait*) é uma das características motoras mais debilitantes da doença de Parkinson (DP) por influenciar na qualidade de vida e no risco de queda. A incidência de FOG varia de 7% no início da doença (Giladi et al., 2001) e até 92% perto da morte (Virmani et al., 2015).

Inicialmente, o FOG geralmente é responsivo à levodopa (OFF-FOG), o que pode mascarar sua presença até que flutuações motoras se desenvolvam e o aumento do tempo no estado motor OFF leve a um congelamento mais incômodo. Há pacientes com DP que desenvolvem congelamento mais resistente e não responsivo à levodopa, que foi denominado congelamento não responsivo à levodopa ou ONOFF-FOG (Amboni et al., 2015; Virmani et al., 2015)

Pessoas com ONOFF-FOG também podem apresentar discinesias simultaneamente, enquanto apresentam episódios de congelamento, sugerindo um estado ON medicado de outra forma ideal (Lucas McKay et al., 2019). Um terceiro grupo de pacientes que não apresentam FOG no estado OFF, mas apenas no estado ON também foi sugerido (Espay et al., 2012), mas esse fenômeno não é comum (Amboni et al., 2015; Lucas McKay et al., 2019).

(Landes et al., 2022) selecionaram pessoas com alta frequência de quedas diária, maior que 1 queda por dia e déficit cognitivo grave, com o objetivo de identificar características objetivamente quantificáveis a partir de avaliações da marcha, motoras amplas e não motoras que diferenciem pessoas com DP que apresentam fenótipos OFF-FOG, ON-OFF-FOG ou ON-FOG.

Encontraram como resultado que os pacientes ON-OFF-FOG apresentaram maior disfunção cognitiva (Factor et al., 2014; Moretti et al., 2011), maior gravidade da doença motora (Amboni et al., 2015) e menor qualidade de vida (Lucas McKay et al., 2019) do que os pacientes OFF-FOG. Apesar da duração semelhante da doença em relação aos congeladores em estado OFF, os congeladores em estado ONOFF apresentaram maior gravidade da doença motora e déficits cognitivos, além de menor qualidade de vida, mas a qualidade do sono, o humor e a apatia foram semelhantes.

O fenótipo da marcha sugere que as diferenças observadas entre pacientes com ONOFF (sem resposta a levodopa) e OFF-FOG (sem FOG) são tão grandes quanto as observadas entre pacientes com OFF (com resposta a levodopa) e sem FOG, mas a variabilidade entre pacientes foi maior entre os pacientes com ONOFF-FOG. Esses achados sugerem déficits multifatoriais que levam a um fenótipo ONOFF-FOG (Landes et al., 2022).

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa e está relacionada ao declínio da função física e à perda de funcionalidade como consequência de diversos sintomas motores e não motores (Bloem; Okun; Klein, 2021).

A sarcopenia é um distúrbio muscular generalizado, atualmente definido pela ocorrência de baixa força muscular, bem como baixa quantidade ou qualidade muscular. Apresenta associação bem estabelecida com diversos desfechos adversos, como quedas, fraturas, incapacidade, baixa qualidade de vida, institucionalização, hospitalização e morte (Cruz-Jentoft et al., 2019; Shafiee et al., 2017). A prevalência de sarcopenia em idosos varia de 10% a 27% (Yáñez-Yáñez; Cigarroa, 2021; Yuan; Larsson, 2023).

Além do envelhecimento e da inatividade física, existe uma ampla gama de fatores que contribuem para o desenvolvimento da sarcopenia, como doenças crônicas e má nutrição. Nesse sentido, diferentes métodos de avaliação e procedimentos de estudo também poderiam identificar outras variáveis relacionadas a esses fatores nesta amostra (Cruz-Jentoft et al., 2019).

A DP e a sarcopenia compartilham mecanismos fisiopatológicos semelhantes, incluindo, autofagia muscular, estresse oxidativo e apoptose, que podem causar perda de fibras musculares (Vetrano et al., 2018). A sarcopenia é altamente prevalente em indivíduos com DP, sendo três vezes maior do que em pessoas não afetadas pela doença (Ponsoni et al., 2023), variando de 10,9% a 31,4% (Hart et al., 2023).

Nesse sentido, (De Luna et al., 2023) realizaram estudo com o objetivo de estimar a prevalência de sarcopenia provável, sarcopenia confirmada e sarcopenia grave em pacientes com DP a partir da circunferência da panturrilha (CP).

A panturrilha é o melhor local para medidas antropométricas para avaliar a perda de massa muscular esquelética (MME) e já foi usada para prever a MME em alguns estudos (Kim et al., 2002, 2018).

Os membros inferiores de adultos incluem cerca de 30% de seu músculo esquelético. As extremidades têm menos massa gorda em comparação com outras regiões do corpo, o que diminui sua influência nesses parâmetros. A medida da CP também tem as vantagens de ser viável, simples de realizar e não exigir despir (Bahat, 2021).

No estudo de (De Luna et al., 2023) LED e CP mais baixos foram independentemente associados à sarcopenia confirmada. LED mais baixo, complicações motoras e déficit cognitivo foram independentemente associados à sarcopenia provável.

Além disso, maior ingestão de levodopa foi associada a uma maior massa muscular apendicular e maior força de preensão manual, indicando que a levodopa pode ser adequada

para manter ou preservar a força e a massa muscular. Em síntese, o ajuste adequado da LD é crucial para manter ou preservar a força e a massa muscular e pode prevenir a sarcopenia (De Luna et al., 2023).

Um outro sintoma da DP é a constipação, uma característica não motora altamente prevalente; entre 50% e 80% dos pacientes sofrem desta condição, o que afeta significativamente a qualidade de vida e a saúde dos indivíduos com DP (Schapira; Chaudhuri; Jenner, 2017; Yu et al., 2018).

De acordo com estudos publicados, a constipação pode ser um preditor da DP, tornando-se um sintoma prodromico da DP, pois pode aparecer vários anos antes do início dos sintomas motores e do diagnóstico da doença. Além disso, tem sido correlacionada com a duração e a gravidade da doença (Camerucci et al., 2023; Quigley, 2023; Yao et al., 2023; Yu et al., 2018).

Por outro lado, a perda de peso e a desnutrição são problemas comuns na DP que levam a uma pior saúde e qualidade de vida (Kacprzyk et al., 2022). As evidências mostram que as pessoas com DP têm maior probabilidade de sofrer uma perda de peso de 3 a 5%, o que está associado a uma maior incapacidade e gravidade da doença a longo prazo (Ghourchian et al., 2021).

Nesse sentido (García-Milla; Duran-Agüero; Nieto, 2024) investigaram, em um estudo observacional transversal, a associação entre a constipação intestinal e o uso de levodopa com o estado nutricional, sarcopenia, duração e estágio da doença e polifarmácia em pessoas com DP.

Dentre os resultados encontrados, verificou-se que, ter sarcopenia, estar acima do peso e ter a doença há menos de cinco anos está associado a uma maior probabilidade de apresentar constipação intestinal (García-Milla; Duran-Agüero; Nieto, 2024). Dessa forma, a avaliação nutricional e o acompanhamento subsequente são de vital importância para evitar complicações que possam estar associadas ao uso de levodopa, constipação

Seguindo a investigação dos SNM, os distúrbios do sono estão entre os sintomas não motores mais frequentes da DP após os sintomas psiquiátricos, afetando até 80% dos pacientes com DP, desde os estágios iniciais até os avançados (Bollu; Sahota, 2017). Os distúrbios do sono são relatados por mais de 90% dos pacientes com DP avançada (DPa), e esses distúrbios geralmente pioram com a progressão da doença (Liguori et al., 2021).

As consequências do sono interrompido incluem sonolência diurna, comprometimento do funcionamento durante o dia e redução da qualidade de vida (Pal et al., 2004; Ray Chaudhuri et al., 2019; Santos-García et al., 2021). Os períodos OFF matinais são outra causa

importante de interrupção do sono e se correlacionam com baixa qualidade de vida, (Chapuis et al., 2005; Rizos et al., 2014).

Assim, (Chaudhuri et al., 2024) realizaram um ensaio clínico para avaliar correlações entre sono e a eficácia da formulação de foslevodopa/foscarbidopa administrada por infusão subcutânea contínua (CSCI). Os resultados confirmaram a associação positiva fraca, mas significativa, entre a melhora do sono, a melhora da qualidade de vida e a redução do tempo OFF após o tratamento com foslevodopa/foscarbidopa.

A relação entre sono e tempo OFF é especialmente relevante em relação aos períodos OFF matinais, que ocorrem em mais de 60% dos pacientes com DP que são tratados com LD, onde muitas vezes não são reconhecidos e têm um efeito negativo e significativo na qualidade de vida (Chapuis et al., 2005; Rizos et al., 2014).

A melhora do sono, pode reduzir a sonolência diurna, melhorar outros sintomas não motores e/ou reduzir os sintomas cognitivos relacionados ao sono (Pal et al., 2004; Santos-García et al., 2021).

Em outro estudo, (Ferreira et al., 2025b) avaliaram os benefícios da opicapona, um inibidor da COMT, no sono quando adicionada ao tratamento existente com LD/DDC em pacientes com DP e flutuações motoras no final da dose. Como resultado, verificaram que, a adição de opicapona à terapia com LD, houve melhora nos distúrbios do sono e no tempo OFF nesses pacientes.

5. ESTUDOS CLINICOS DA LEVODOPA COM INFLUENCIA NA COGNIÇÃO

Pacientes com doença de Parkinson (DP) frequentemente apresentam sintomas não motores, como comprometimento cognitivo, mesmo no início do curso da doença (Williams-Gray et al., 2007).

Antes do início do declínio cognitivo, aproximadamente 50% de pacientes com DP podem desenvolver comprometimento cognitivo leve (CCL), em 6 anos de doença (Pigott et al., 2015). Até 80% dos pacientes com DP desenvolvem demência (DDP) em longo prazo (Hely et al., 2008).

Diante desses dados serão apresentados a seguir alguns estudos clínicos envolvendo o uso de levodopa com influência na cognição de pacientes com DP, conforme tabela 5 resumida abaixo.

Tabela 5: Estudos clínicos envolvendo o uso de levodopa com influência na cognição de pacientes com Parkinson

Autor/ano	objetivo principal	n	Principais Resultados
Purri et al., 2020	Queixas Cognitivas e Cognição normal	121	Queixas Cognitivas e piores habilidades funcionais relacionadas à cognição podem ser indicadores sensíveis do declínio cognitivo inicial na DP.
Luca. et al. 2021	Atenção, Função Executiva e DIL	139	O comprometimento dos domínios de atenção e executivo aumentou o risco de discinesia.
Wang et al., 2022	Dopamina e Comprometimento Cognitivo	159	A combinação de depleção de dopamina e disfunção de estruturas relacionadas ao subcortical leva a interrupções na sincronização cortical e metaestabilidade, o que pode ajudar a explicar o comprometimento cognitivo na DP.
Kiani. et al 2023	Dopamina e Comprometimento Cognitivo	25	As principais manifestações do comprometimento cognitivo na DP não são atribuíveis ao nível de déficit de dopamina, mas são um reflexo da dinâmica temporal da sinalização baseada em dopamina
Xu et al., 2025	LCE e Função cognitiva	80	O LCE pode melhorar a função cognitiva ao suprimir os níveis de citocinas inflamatórias.

Legenda: DP – Doença de Parkinson; DIL – discinesia induzida po levodopa; LCE – Levodopa / carbidopa / entacapona

O declínio cognitivo, identificado subjetivamente, em adultos saudáveis pode indicar mudanças precoces no funcionamento cognitivo não detectadas em testes neuropsicológicos (Jessen et al., 2010; Reid; MacLullich, 2006).

Queixas cognitivas subjetivas (*subjective cognitive complaint* - SCC) são definidas como uma preocupação com declínio cognitivo persistente em qualquer domínio, com ou sem déficits cognitivos objetivos (Chua et al., 2021; Kjeldsen; Damholdt, 2019).

SCC relatados pelo paciente, cuidador ou clínico são um critério diagnóstico fundamental para o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve (CCL), um estágio de transição entre o envelhecimento fisiológico e a demência (Litvan et al., 2012).

O valor da queixa cognitiva subjetiva e sua relação com o declínio cognitivo objetivo em pacientes com DP sem demência apresentam resultados controversos, mas, são comumente relatados entre pacientes com DP (AlDakheel et al., 2019; Barbosa et al., 2019; Dujardin et al., 2010; Dupouy et al., 2018).

Estudo longitudinal de acompanhamento de 3 a 5 anos em pacientes com DP cognitivamente normais para identificar aqueles com e sem queixa cognitiva e compará-los transversal e longitudinalmente em relação às medidas cognitivas e funcionais, verificou que, pacientes com DP diagnosticados com cognição normal, mas com SCC relatam piora nas

habilidades funcionais cognitivas específicas e, a longo prazo, têm maior probabilidade de serem diagnosticados com comprometimento cognitivo e apresentar declínio na capacidade funcional global. Esses achados sugerem que o SCC e piores habilidades funcionais relacionadas à cognição podem ser indicadores sensíveis do declínio cognitivo inicial na DP (Purri et al., 2020).

Na DP é importante enfatizar as queixas cognitivas de forma ampla, dada a variedade de déficits cognitivos que ocorrem em pacientes com DP não demente (Aarsland; Brønnick; Fladby, 2011; Brennan et al., 2017), como o funcionamento executivo e a atenção, que são comprometidos no curso inicial da DP (Piccirilli et al., 1989; Woods; Tröster, 2003).

Em estudo de coorte realizado em 2021 avaliou as funções cognitivas de 139 pacientes com Parkinson em dois momentos, basal e de acompanhamento em até 48 meses, verificou que o comprometimento dos domínios de atenção e executivo previu fortemente o desenvolvimento de DIL e aumentaram o risco de discinesia, ou seja, a presença de DIL no início do estudo foi fortemente associada ao desenvolvimento de DP-CCL (Luca et al., 2021)

Pacientes com DP com comprometimento cognitivo leve demonstram disfunção nas regiões frontal e parietal (Pereira et al., 2015; Suo et al., 2021). No entanto, o comprometimento cognitivo surge antes que ocorra o afinamento cortical na DP (Oxtoby et al., 2021).

(Wang et al., 2022) realizaram um estudo, por meio de ressonância magnética, com o objetivo de investigar as potenciais implicações da disfunção subcortical na sincronização/metaestabilidade cortical e no desempenho cognitivo em pacientes com DP. Um dos primeiros resultados foi verificar que a sincronização e a metaestabilidade cortical em pacientes com DP em estado OFF estavam significativamente diminuídas.

Quando os pacientes estavam em um estado ON-medicação, a sincronização cortical e a metaestabilidade foram significativamente maiores do que no estado OFF sugerindo que a perda de dopamina é parcialmente responsável pela diminuição da sincronização cortical e da metaestabilidade no DP e que podem ser parcialmente aliviadas pela levodopa (Wang et al., 2022).

A modulação da dopamina melhora o desempenho cognitivo tanto em pacientes com DP (Spalletta et al., 2014; Tahmasian et al., 2015) quanto em indivíduos saudáveis, estimulando a memória de trabalho, bem como o processamento visoespacial e atencional (Westbrook et al., 2020)

No geral, estudo de (Wang et al., 2022) sugere uma ligação fundamental entre a depleção de dopamina/disfunção talâmica e a diminuição da sincronização cortical e da metaestabilidade e comprometimento cognitivo em pacientes com DP.

Utilizando uma outra técnica, (Kiani; Heidari Beni; Aghajan, 2023) analisaram os padrões dinâmicos diferenciais do acoplamento fase-amplitude (*phase-amplitude couple* - PAC) durante tarefas que estimulam funções cognitivas. Os dados foram coletados por meio de eletroencefalograma (EEG) em período de uso e não-uso de levodopa em pacientes com Parkinson e grupo controle. Com esse estudo, verificaram-se padrões distintos na dinâmica do PAC o que pode explicar o processamento cognitivo mais lento associado à DP na forma de uma latência no tempo de pico do PAC.

O PAC é um tipo de sincronização entre atividades elétricas similares no cérebro que surge quando a fase de uma oscilação em uma frequência mais baixa regula a ocorrência de atividade em uma frequência mais alta. Esse padrão de atividade neuronal foi identificado em várias regiões de mamíferos, incluindo o hipocampo, os gânglios da base e o neocórtex (Gotham; Brown; Marsden, 1988).

Os autores sugerem que pode haver uma associação do funcionamento do controle motor e funcionamento da cognição. Para eles, cada movimento motor consiste em uma sequência de comandos de iniciação e término para o movimento dos músculos ao longo do tempo. Esse tipo de repertório de ação também está presente na condução de funções cognitivas, como a tomada de decisões, promovendo um equilíbrio no uso de informações sensoriais e informações passadas da memória. Assim, concluíram que o problema principal com os comprometimentos cognitivos da DP, bem como os efeitos colaterais do déficit cognitivo da Levodopa, podem ser atribuídos às mudanças na dinâmica temporal da liberação de dopamina influenciando a função moduladora do estriado (Kiani; Heidari Beni; Aghajan, 2023)

Para finalizar, (Xu et al., 2025) realizaram estudo com o objetivo de verificar a eficácia clínica do Levodopa/Carbidopa/entacapona LCE nas funções neuropsicológicas, com foco na função cognitiva em pacientes com DP moderada a avançada, e para explorar a relação entre a eficácia e as alterações nos níveis periféricos de citocinas inflamatórias.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos, um utilizando levodopa/carbidopa (L/C) e o outro LCE. LCE é um agente levodopa que combina um inibidor da dopa descarboxilase (DDC) e um inibidor da catecol O-metiltransferase (COMT), o que pode estender a meia-vida da levodopa e permitir que mais levodopa entre no cérebro por um período de tempo mais longo, sugerindo uma potencial adequação para uso em DP moderada a avançada em

comparação com a preparação tradicional de dopamina — Levodopa/Carbidopa (LC) (Kuoppamäki et al., 2009).

Como resultado, verificaram que a combinação LCE possui a capacidade de melhorar a função cognitiva e de regular negativamente os níveis da citocina inflamatória periférica IL-6 na DP moderada a avançada, sendo superior à da preparação tradicional de dopamina — LC. O LCE pode melhorar a função cognitiva ao suprimir os níveis de citocinas inflamatórias como a IL-6 (Xu et al., 2025).

Uma possível razão para esse resultado é que o inibidor da COMT pode afetar a função cognitiva inibindo efetivamente a degradação periférica de neurotransmissores de catecolaminas, como norepinefrina (NA) e dopamina (DA), aumentando assim a biodisponibilidade de NA e DA, que desempenham um papel crucial na manutenção da cognição (Laatikainen et al., 2012; Martínez-Martín; O'Brien, 1998)

Estudos anteriores demonstraram que a resposta imune-inflamatória desempenha um papel importante na condução de doenças neurodegenerativas (Smith et al., 2012), e é um mecanismo potencial envolvido na origem ou progressão da DP (Çınar; Tel; Şahin, 2022; Pajares et al., 2020).

CONCLUSÃO

A levodopa é considerada padrão-ouro no tratamento dos sintomas motores da DP. Atualmente, busca-se o desenvolvimento de fármacos capazes de otimizar a biodisponibilidade cerebral da levodopa, prevenindo sua conversão periférica em dopamina. Para esse fim, recomenda-se a administração adjuvante com agonistas dopaminérgicos e/ou inibidores enzimáticos.

A levodopa pode ser utilizada no início do tratamento, sem preocupação com as complicações motoras. Essas complicações não estão associadas à duração do uso de LD, mas sim à duração da doença e a uma dose diária mais elevada de levodopa.

A pesquisa genética tem se mostrado promissora ao verificar que em pacientes com DP, que possuem alguns genes, podem apresentar melhores desfechos terapêuticos iniciais quando tratados com uma administração de fármacos específico.

As várias formas de administração da levodopa são eficazes para o tratamento dos sintomas motores e não motores, melhorando a qualidade de vida. Para a escolha do método é importante verificar a gravidade da doença, as necessidades individuais do paciente, as condições socioeconômicas e se, possível, realizar pesquisa genética.

O comprometimento cognitivo é um dos sintomas não motores que preocupam, tanto pacientes quanto cuidadores, devido progressão atingir demência e, conseqüentemente, dependência parcial/total nas atividades de vida diária. Mas ainda não há uma metodologia específica que englobe a avaliação das funções cognitivas em pacientes com Parkinson e que seja aceita globalmente.

REFERÊNCIAS CAPÍTULO I

AARSLAND, Dag; BRØNNICK, Kolbjørn; FLADBY, Tormod. Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 11, n. 4, p. 371–378, ago. 2011.

ABERCROMBIE, E. D.; BONATZ, A. E.; ZIGMOND, M. J. Effects of L-dopa on extracellular dopamine in striatum of normal and 6-hydroxydopamine-treated rats. **Brain Research**, v. 525, n. 1, p. 36–44, 13 ago. 1990.

AHLSSKOG, J. E.; MUENTER, M. D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 16, n. 3, p. 448–458, maio 2001.

ALDAKHEEL, Amaal *et al.* Cognitive Complaints in Nondemented Parkinson's Disease Patients and Their Close Contacts do not Predict Worse Cognitive Outcome. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 33, n. 2, p. 147–153, 2019.

AMBONI, M. *et al.* Prevalence and associated features of self-reported freezing of gait in Parkinson disease: The DEEP FOG study. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 6, p. 644–649, jun. 2015.

ANTONINI, Angelo *et al.* Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease. **CNS drugs**, v. 24, n. 2, p. 119–129, fev. 2010.

BAHAT, Gülistan. Measuring calf circumference: a practical tool to predict skeletal muscle mass via adjustment with BMI. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 113, n. 6, p. 1398–1399, 1 jun. 2021.

BARBOSA, Raquel P. *et al.* Cognitive complaints in Parkinson's disease patients: from subjective cognitive complaints to dementia and affective disorders. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)**, v. 126, n. 10, p. 1329–1335, out. 2019.

BARONE, Paolo *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 24, n. 11, p. 1641–1649, 15 ago. 2009.

BARONE, Paolo; ERRO, Roberto; PICILLO, Marina. Quality of Life and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. **International Review of Neurobiology**, v. 133, p. 499–516, 2017.

BERGQUIST, Filip *et al.* Pharmacokinetics of Intravenously (DIZ101), Subcutaneously (DIZ102), and Intestinally (LCIG) Infused Levodopa in Advanced Parkinson Disease. **Neurology**, v. 99, n. 10, p. e965–e976, 6 set. 2022.

BLOEM, Bastiaan R.; OKUN, Michael S.; KLEIN, Christine. Parkinson's disease. **Lancet (London, England)**, v. 397, n. 10291, p. 2284–2303, 12 jun. 2021.

BOLLU, Pradeep C.; SAHOTA, Pradeep. Sleep and Parkinson Disease. **Missouri Medicine**, v. 114, n. 5, p. 381–386, 2017.

BRENNAN, Laura *et al.* Neuropsychological Subgroups in Non-Demented Parkinson's Disease: A Latent Class Analysis. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 7, n. 2, p. 385–395, 2017.

CAMERUCCI, Emanuele *et al.* Lifelong constipation in Parkinson's disease and other clinically defined alpha-synucleinopathies: A population-based study in Southeast Minnesota. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 107, p. 105244, fev. 2023.

CENCI, M. Angela. Presynaptic Mechanisms of l-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. **Frontiers in Neurology**, v. 5, p. 242, 2014.

CHAPUIS, Stéphane *et al.* Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 20, n. 2, p. 224–230, fev. 2005.

CHAUDHURI, K. Ray *et al.* The Cost Effectiveness of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease in England. **Pharmacoeconomics**, v. 40, n. 5, p. 559–574, 2022.

CHAUDHURI, K. Ray *et al.* Levodopa Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease: DUOGLOBE Final 3-Year Results. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 13, n. 5, p. 769–783, 2023.

CHAUDHURI, K. Ray *et al.* Improved Sleep Correlates with Improved Quality of Life and Motor Symptoms with Foslevodopa/Foscarbidopa. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 11, n. 7, p. 861–866, 11 mar. 2024.

CHENG, Hsiao-Chun; ULANE, Christina M.; BURKE, Robert E. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. **Annals of Neurology**, v. 67, n. 6, p. 715–725, jun. 2010.

CHUA, Cong Yang *et al.* Subjective cognitive Complaints in early Parkinson's disease patients with normal cognition are associated with affective symptoms. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 82, p. 24–28, jan. 2021.

ÇINAR, Elif; TEL, Banu Cahide; ŞAHİN, Gürdal. Neuroinflammation in Parkinson's Disease and its Treatment Opportunities. **Balkan Medical Journal**, v. 39, n. 5, p. 318–333, 9 set. 2022.

CONNOLLY, Barbara S.; LANG, Anthony E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. **JAMA**, v. 311, n. 16, p. 1670–1683, 23 abr. 2014.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, n. 4, p. 601, 1 jul. 2019.

CW, Olanow *et al.* Continuous Subcutaneous Levodopa Delivery for Parkinson's Disease: A Randomized Study. **Journal of Parkinson's disease**, v. 11, n. 1, 2021.

DE LUNA, João Rafael Gomes *et al.* Screening Tools for Sarcopenia in Mild to Moderate Parkinson's Disease: Assessing the Accuracy of SARC-F and Calf Circumference. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 13, n. 6, p. 947–959, 2023.

DUJARDIN, Kathy *et al.* Cognitive complaints in Parkinson's disease: its relationship with objective cognitive decline. **Journal of Neurology**, v. 257, n. 1, p. 79–84, jan. 2010.

DUPOUY, J. *et al.* Cognitive complaint in early Parkinson's disease: A pilot study. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 137, n. 1, p. 59–66, jan. 2018.

EGAN, Michael F. *et al.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. **Cell**, v. 112, n. 2, p. 257–269, 24 jan. 2003.

ESPAY, A. J. *et al.* “On” state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. **Neurology**, v. 78, n. 7, p. 454–457, 14 fev. 2012.

ESPAY, Alberto J. *et al.* Biomarker-driven phenotyping in Parkinson's disease: A translational missing link in disease-modifying clinical trials. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 32, n. 3, p. 319–324, mar. 2017.

FACTOR, S. A. *et al.* Freezing of gait subtypes have different cognitive correlates in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 20, n. 12, p. 1359–1364, dez. 2014.

FAHN, Stanley *et al.* Levodopa and the progression of Parkinson's disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 24, p. 2498–2508, 9 dez. 2004.

FERNANDEZ, Hubert H. *et al.* Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 33, n. 6, p. 928–936, jul. 2018.

FERREIRA, J. J. *et al.* Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, v. 22, n. 5, p. 815–825, e56, maio 2015.

FERREIRA, Joaquim J. *et al.* Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. **The Lancet. Neurology**, v. 15, n. 2, p. 154–165, fev. 2016.

FERREIRA, Joaquim J. *et al.* Effect of Opicapone on Levodopa Pharmacokinetics in Patients with Fluctuating Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 37, n. 11, p. 2272, 31 ago. 2022.

FERREIRA, Joaquim J. *et al.* Opicapone as adjunct to levodopa in treated Parkinson's disease without motor complications: A randomized clinical trial. **European Journal of Neurology**, v. 32, n. 1, p. e16420, 10 jan. 2025a.

FERREIRA, Joaquim J. *et al.* Opicapone for Parkinson's disease-related sleep disturbances: The OASIS clinical trial. **Journal of Parkinson's Disease**, 17 jan. 2025b.

FINDLEY, Leslie J. *et al.* The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. **Journal of Medical Economics**, v. 14, n. 1, p. 130–139, 2011.

FISCHER, D. Luke *et al.* BDNF rs6265 Variant Alters Outcomes with Levodopa in Early-

Stage Parkinson's Disease. **Neurotherapeutics**, v. 17, n. 4, p. 1785–1795, out. 2020.

FOLTYNIE, T. *et al.* BDNF val66met influences time to onset of levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 80, n. 2, p. 141–144, fev. 2009.

FOX, Susan H. *et al.* International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 33, n. 8, p. 1248–1266, ago. 2018.

FREIRE-ALVAREZ, Eric *et al.* Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Reduces Dyskinesia in Parkinson's Disease in a Randomized Trial. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 36, n. 11, p. 2615–2623, nov. 2021.

FREQUIN, Henrieke L. *et al.* Long-Term Follow-Up of the LEAP Study: Early Versus Delayed Levodopa in Early Parkinson's Disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 39, n. 6, p. 975–982, jun. 2024.

GANDHI, Kavita R.; SAADABADI, Abdolreza. Levodopa (L-Dopa). In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

GARCÍA-MILLA, Paula; DURAN-AGÜERO, Samuel; NIETO, Gema. Associations between Constipation and Use of Levodopa with Nutritional Status, Polypharmacy, and Stage of Parkinson's Disease. **Nutrients**, v. 16, n. 18, p. 3092, 13 set. 2024.

GENCLER, Onur Serdar; OZTEKIN, Nese; OZTEKIN, Mehmet Fevzi. Comparison of pramipexole versus ropinirole in the treatment of Parkinson's disease. **Idегgyогyaszati Szemle**, v. 75, n. 1–02, p. 39–49, 30 jan. 2022.

GHOURLCHIAN, Shadi *et al.* Weight loss and weight gain in Parkinson disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 83, p. 31–36, fev. 2021.

GILADI, N. *et al.* Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. **Neurology**, v. 56, n. 12, p. 1712–1721, 26 jun. 2001.

GILADI, Nir *et al.* ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in patients with Parkinson's disease and motor response fluctuations: A randomized, placebo-controlled phase 2 study. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 91, p. 139–145, out. 2021.

GIUGNI, Juan C.; OKUN, Michael S. Treatment of advanced Parkinson's disease. **Current Opinion in Neurology**, v. 27, n. 4, p. 450–460, ago. 2014.

GOTHAM, A. M.; BROWN, R. G.; MARSDEN, C. D. "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 111 (Pt 2), p. 299–321, abr. 1988.

GRAY, Richard *et al.* Long-term Effectiveness of Adjuvant Treatment With Catechol-O-Methyltransferase or Monoamine Oxidase B Inhibitors Compared With Dopamine Agonists Among Patients With Parkinson Disease Uncontrolled by Levodopa Therapy: The PD MED Randomized Clinical Trial. **JAMA neurology**, v. 79, n. 2, p. 131–140, 1 fev. 2022.

HART, Ashley *et al.* The prevalence of sarcopenia in Parkinson's disease and related disorders- a systematic review. **Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 44, n. 12, p. 4205–4217, dez. 2023.

HAUSER, Robert A. *et al.* Levodopa response in early Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 24, n. 16, p. 2328–2336, 15 dez. 2009.

HAUSER, Robert A.; AUINGER, Peggy; PARKINSON STUDY GROUP. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 26, n. 5, p. 813–818, abr. 2011.

HELY, Mariese A. *et al.* The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 6, p. 837–844, 30 abr. 2008.

HUANG, Xuemei *et al.* The D1/D5 Dopamine Partial Agonist PF-06412562 in Advanced-Stage Parkinson's Disease: A Feasibility Study. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 10, n. 4, p. 1515–1527, 2020.

JENNER, Peter *et al.* Redefining the strategy for the use of COMT inhibitors in Parkinson's disease: the role of opicapone. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 21, n. 9, p. 1019–1033, set. 2021.

JESSEN, Frank *et al.* Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 4, p. 414–422, abr. 2010.

KACPRZYK, Karolina Wioletta *et al.* Prevalence of Malnutrition in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 14, n. 23, p. 5194, 6 dez. 2022.

KALABINA, Svetlana *et al.* Cost-utility analysis of levodopa carbidopa intestinal gel (Duodopa) in the treatment of advanced Parkinson's disease in patients in Scotland and Wales. **Journal of Medical Economics**, v. 22, n. 3, p. 215–225, mar. 2019.

KIANI, Mohammad Mahdi; HEIDARI BENI, Mohammad Hossein; AGHAJAN, Hamid. Aberrations in temporal dynamics of cognitive processing induced by Parkinson's disease and Levodopa. **Scientific Reports**, v. 13, p. 20195, 18 nov. 2023.

KIM, Jaehee *et al.* Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 2, p. 378–383, ago. 2002.

KIM, Sunyoung *et al.* Calf Circumference as a Simple Screening Marker for Diagnosing Sarcopenia in Older Korean Adults: the Korean Frailty and Aging Cohort Study (KFACS). **Journal of Korean Medical Science**, v. 33, n. 20, p. e151, 14 maio 2018.

KJELDSEN, Pernille Louise; DAMHOLDT, Malene Flensburg. Subjective cognitive complaints in patients with Parkinson's disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 140, n. 6, p. 375–389, dez. 2019.

KLUGER, Benzi M. *et al.* Palliative Care and Parkinson's Disease: Time to Move Beyond Cancer. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 36, n. 6, p. 1325–1329, jun. 2021.

KONTA, Brigitte; FRANK, Wilhelm. The treatment of Parkinson's disease with dopamine agonists. **GMS health technology assessment**, v. 4, p. Doc05, 18 jun. 2008.

KOVÁCS, Norbert *et al.* Outcomes Impacting Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease Patients Treated with Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 12, n. 3, p. 917–926, 2022.

KUOPPAMÄKI, Mikko *et al.* Comparison of pharmacokinetic profile of levodopa throughout the day between levodopa/carbidopa/entacapone and levodopa/carbidopa when administered four or five times daily. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 65, n. 5, p. 443–455, maio 2009.

KURIHARA, Kanako *et al.* Impact of motor and nonmotor symptoms in Parkinson disease for the quality of life: The Japanese Quality-of-Life Survey of Parkinson Disease (JAQPAD) study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 419, p. 117172, 15 dez. 2020.

KURIHARA, Kanako *et al.* Efficacy and safety evaluation of safinamide as an add-on treatment to levodopa for parkinson's disease. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 21, n. 2, p. 137–147, fev. 2022.

KURZAWSKI, Mateusz; BIAŁECKA, Monika; DROŹDZIK, Marek. Pharmacogenetic considerations in the treatment of Parkinson's disease. **Neurodegenerative Disease Management**, v. 5, n. 1, p. 27–35, 2015.

LAATIKAINEN, L. M. *et al.* Modulation of hippocampal dopamine metabolism and hippocampal-dependent cognitive function by catechol-O-methyltransferase inhibition. **Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 26, n. 12, p. 1561–1568, dez. 2012.

LANDES, Reid D. *et al.* Levodopa ON/OFF-state freezing of gait: Defining the gait and non-motor phenotype. **PLoS ONE**, v. 17, n. 6, p. e0269227, 2 jun. 2022.

LANGSTON, J. William. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. **Annals of Neurology**, v. 59, n. 4, p. 591–596, abr. 2006.

LEE, Jee-Young *et al.* Opicapone to Treat Early Wearing-off in Parkinson's Disease Patients: The Korean ADOPTION Trial. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 11, n. 6, p. 655–665, 9 abr. 2024.

LEES, Andrew J. *et al.* Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. **JAMA neurology**, v. 74, n. 2, p. 197–206, 1 fev. 2017.

LEWIS, Mechelle M. *et al.* Dopamine D1 Agonists: First Potential Treatment for Late-Stage Parkinson's Disease. **Biomolecules**, v. 13, n. 5, p. 829, 12 maio 2023.

LIGUORI, Claudio *et al.* Sleep problems affect quality of life in Parkinson's disease along disease progression. **Sleep Medicine**, v. 81, p. 307–311, maio 2021.

LITVAN, Irene *et al.* Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 27, n. 3, p. 349–356, mar. 2012.

LOWIN, Julia *et al.* The cost-effectiveness of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in advanced Parkinson's disease. **Journal of Medical Economics**, v. 20, n. 11, p. 1207–1215, nov. 2017.

LUCA, Antonina *et al.* Cognitive impairment and levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease: a longitudinal study from the PACOS cohort. **Scientific Reports**, v. 11, p. 867, 13 jan. 2021.

LUCAS MCKAY, J. *et al.* Freezing of Gait can persist after an acute levodopa challenge in Parkinson's disease. **NPJ Parkinson's disease**, v. 5, p. 25, 2019.

MAILMAN, R.; HUANG, X.; NICHOLS, D. E. Parkinson's disease and D1 dopamine receptors. **Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)**, v. 2, n. 11, p. 1582–1591, nov. 2001.

MAILMAN, Richard B.; HUANG, Xuemei. Dopamine receptor pharmacology. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 83, p. 77–105, 2007.

MARTÍNEZ-MARTÍN, P.; O'BRIEN, C. F. Extending levodopa action: COMT inhibition. **Neurology**, v. 50, n. 6 Suppl 6, p. S27-32; discussion S44-48, jun. 1998.

MARTINEZ-MARTIN, Pablo *et al.* The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 26, n. 3, p. 399–406, 15 fev. 2011.

MILLER, D. W.; ABERCROMBIE, E. D. Role of high-affinity dopamine uptake and impulse activity in the appearance of extracellular dopamine in striatum after administration of exogenous L-DOPA: studies in intact and 6-hydroxydopamine-treated rats. **Journal of Neurochemistry**, v. 72, n. 4, p. 1516–1522, abr. 1999.

MIYASAKI, J. M. *et al.* Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review [RETIRED]: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 58, n. 1, p. 11–17, 8 jan. 2002.

MORETTI, Rita *et al.* The on-freezing phenomenon: cognitive and behavioral aspects. **Parkinson's Disease**, v. 2011, p. 746303, 2011.

NEWMAN-TANCREDI, Adrian *et al.* Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. Agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D(2)-like receptor and alpha(1)/alpha(2)-adrenoceptor. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 303, n. 2, p. 805–814, nov. 2002.

NISHIKAWA, Noriko *et al.* Safinamide as adjunctive therapy to levodopa monotherapy for patients with Parkinson's disease with wearing-off: The Japanese observational J-SILVER study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 461, p. 123051, 15 jun. 2024.

NORD, Maria *et al.* The effect of peripheral enzyme inhibitors on levodopa concentrations in blood and CSF. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder**

Society, v. 25, n. 3, p. 363–367, 15 fev. 2010.

NYHOLM, D. *et al.* Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. **Neurology**, v. 64, n. 2, p. 216–223, 25 jan. 2005.

OKUN, Michael S. Management of Parkinson Disease in 2017: Personalized Approaches for Patient-Specific Needs. **JAMA**, v. 318, n. 9, p. 791–792, 5 set. 2017.

OLANOW, C. Warren *et al.* Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. **The Lancet. Neurology**, v. 13, n. 2, p. 141–149, fev. 2014.

OLANOW, C. Warren; CALABRESI, Paolo; OBESO, Jose A. Continuous Dopaminergic Stimulation as a Treatment for Parkinson's Disease: Current Status and Future Opportunities. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 35, n. 10, p. 1731–1744, out. 2020.

OLANOW, C. Warren; OBESO, Jose A.; STOCCHI, Fabrizio. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. **The Lancet. Neurology**, v. 5, n. 8, p. 677–687, ago. 2006.

OXTOBY, Neil P. *et al.* Sequence of clinical and neurodegeneration events in Parkinson's disease progression. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 144, n. 3, p. 975–988, 12 abr. 2021.

PAJARES, Marta *et al.* Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. **Cells**, v. 9, n. 7, p. 1687, 14 jul. 2020.

PAL, P. K. *et al.* Nocturnal sleep disturbances and daytime dysfunction in patients with Parkinson's disease and in their caregivers. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 10, n. 3, p. 157–168, mar. 2004.

PAPAPETROPOULOS, Spyros *et al.* Evaluation of D1/D5 Partial Agonist PF-06412562 in Parkinson's Disease following Oral Administration. **Neuro-Degenerative Diseases**, v. 18, n. 5–6, p. 262–269, 2018.

PEREIRA, Joana B. *et al.* Aberrant cerebral network topology and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. **Human Brain Mapping**, v. 36, n. 8, p. 2980–2995, ago. 2015.

PICCIRILLI, M. *et al.* Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease: prognostic value for dementia? **European Neurology**, v. 29, n. 2, p. 71–76, 1989.

PIGOTT, Kara *et al.* Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. **Neurology**, v. 85, n. 15, p. 1276–1282, 13 out. 2015.

POEWE, Werner *et al.* Subcutaneous Levodopa Infusion for Parkinson's Disease: 1-Year Data from the Open-Label BeyoND Study. **Movement Disorders**, v. 36, n. 11, p. 2687–2692, nov. 2021.

PONSONI, Adriana *et al.* Prevalence of sarcopenia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Geriatric Nursing (New York, N.Y.)**, v. 49, p. 44–49, 2023.

POPA, Luminita C. *et al.* Intrajejunal vs oral levodopa-carbidopa therapy in Parkinson disease. **Medicine**, v. 99, n. 46, p. e23249, 13 nov. 2020.

PURRI, Rachael *et al.* Subjective cognitive complaint in Parkinson disease patients with normal cognition: Canary in the coal mine? **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 35, n. 9, p. 1618–1625, set. 2020.

QUIGLEY, Eamonn M. M. Constipation in Parkinson's Disease. **Seminars in Neurology**, v. 43, n. 4, p. 562–571, ago. 2023.

RAY CHAUDHURI, K. *et al.* Burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease patients predicts improvement in quality of life during treatment with levodopa-carbidopa intestinal gel. **European Journal of Neurology**, v. 26, n. 4, p. 581-e43, abr. 2019.

REID, Louise M.; MACLULLICH, Alasdair M. J. Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 22, n. 5–6, p. 471–485, 2006.

RIZOS, A. *et al.* Characterizing motor and non-motor aspects of early-morning off periods in Parkinson's disease: an international multicenter study. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 20, n. 11, p. 1231–1235, nov. 2014.

ROCHA, José-Francisco *et al.* Effect of opicapone and entacapone upon levodopa pharmacokinetics during three daily levodopa administrations. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 9, p. 1059–1071, set. 2014.

ROSEBRAUGH, Matthew *et al.* Foslevodopa/Foscarbidopa Is Well Tolerated and Maintains Stable Levodopa and Carbidopa Exposure Following Subcutaneous Infusion. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 11, n. 4, p. 1695–1702, 2021a.

ROSEBRAUGH, Matthew *et al.* Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. **Annals of Neurology**, v. 90, n. 1, p. 52–61, jul. 2021b.

ROSEBRAUGH, Matthew *et al.* Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 97, p. 68–72, 1 abr. 2022.

SANTOS-GARCÍA, Diego *et al.* Sleep Problems Are Related to a Worse Quality of Life and a Greater Non-Motor Symptoms Burden in Parkinson's Disease. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 34, n. 6, p. 642–658, nov. 2021.

SARANZA, Gerard; LANG, Anthony E. Levodopa challenge test: indications, protocol, and guide. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 9, p. 3135–3143, set. 2021.

SCHAPIRA, Anthony H. V.; CHAUDHURI, K. Ray; JENNER, Peter. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 435–450, jul. 2017.

SENDEROVICH, Helen; JIMENEZ LOPEZ, Briam. Integration of palliative care in Parkinson's disease management. **Current Medical Research and Opinion**, v. 37, n. 10, p. 1745–1759, out. 2021.

SHAFIEE, Gita *et al.* Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-

analysis of general population studies. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, v. 16, p. 21, 2017.

SHIH, Tiffany M. *et al.* The effect of functional status impairment on nursing home admission risk among patients with advanced Parkinson's disease. **Journal of Medical Economics**, v. 23, n. 3, p. 297–307, mar. 2020.

SKORVANEK, Matej *et al.* Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 33, n. 2, p. 208–218, fev. 2018.

SMITH, Joshua A. *et al.* Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. **Brain Research Bulletin**, v. 87, n. 1, p. 10–20, 4 jan. 2012.

SOH, Sze-Ee; MORRIS, Meg E.; MCGINLEY, Jennifer L. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 17, n. 1, p. 1–9, jan. 2011.

SOHUR, U. Shivraj *et al.* Phase 1 Parkinson's Disease Studies Show the Dopamine D1/D5 Agonist PF-06649751 is Safe and Well Tolerated. **Neurology and Therapy**, v. 7, n. 2, p. 307–319, dez. 2018.

SPALLETTA, Gianfranco *et al.* The early course of affective and cognitive symptoms in de novo patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 261, n. 6, p. 1126–1132, jun. 2014.

STOCCHI, Fabrizio. The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 7, n. 10, p. 1399–1407, jul. 2006.

STOCCHI, Fabrizio; JENNER, Peter; OBESO, Jose A. When do levodopa motor fluctuations first appear in Parkinson's disease? **European Neurology**, v. 63, n. 5, p. 257–266, 2010.

STOWE, Rebecca *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, p. CD007166, 7 jul. 2010.

STOWE, Rebecca *et al.* Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 26, n. 4, p. 587–598, mar. 2011.

SUO, Xueling *et al.* Topologically convergent and divergent morphological gray matter networks in early-stage Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. **Human Brain Mapping**, v. 42, n. 15, p. 5101–5112, 15 out. 2021.

SUTTRUP, Inga; WARNECKE, Tobias. Dysphagia in Parkinson's Disease. **Dysphagia**, v. 31, n. 1, p. 24–32, fev. 2016.

TAHMASIAN, Masoud *et al.* A systematic review on the applications of resting-state fMRI in Parkinson's disease: Does dopamine replacement therapy play a role? **Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior**, v. 73, p. 80–105, dez. 2015.

TAKEDA, Atsushi *et al.* Randomized, Controlled Study of Opicapone in Japanese Parkinson's Patients with Motor Fluctuations. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 36, n. 2, p. 415–423, fev. 2021.

THACH, Andrew *et al.* Real-world assessment of “OFF” episode-related healthcare resource utilization among patients with Parkinson's disease in the United States. **Journal of Medical Economics**, v. 24, n. 1, p. 540–549, 2021.

TURCANO, Pierpaolo *et al.* Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: A population-based cohort study. **Neurology**, v. 91, n. 24, p. e2238–e2243, 11 dez. 2018.

VAN LAAR, Teus. Levodopa-induced response fluctuations in patients with Parkinson's disease: strategies for management. **CNS drugs**, v. 17, n. 7, p. 475–489, 2003.

VAN VLIET, Emile F. *et al.* Levodopa-loaded nanoparticles for the treatment of Parkinson's disease. **Journal of Controlled Release**, v. 360, p. 212–224, 1 ago. 2023.

VERSCHUUR, Constant V. M. *et al.* Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 315–324, 24 jan. 2019.

VETRANO, Davide L. *et al.* Sarcopenia in Parkinson Disease: Comparison of Different Criteria and Association With Disease Severity. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 19, n. 6, p. 523–527, jun. 2018.

VIRMANI, Tuhin *et al.* Clinicopathological characteristics of freezing of gait in autopsy-confirmed Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 14, p. 1874–1884, dez. 2015.

WANG, Libo; LI, Jia; CHEN, Jiajun. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 9, p. 620, 2018.

WANG, Linbo *et al.* Dopamine depletion and subcortical dysfunction disrupt cortical synchronization and metastability affecting cognitive function in Parkinson's disease. **Human Brain Mapping**, v. 43, n. 5, p. 1598–1610, 1 abr. 2022.

WEI, Qianqian *et al.* The XINDI Study: A Randomized Phase III Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Safinamide as Add-On Therapy to Levodopa in Chinese Patients with Parkinson's Disease with Motor Fluctuations. **CNS drugs**, v. 36, n. 11, p. 1217–1227, nov. 2022.

WEINTRAUB, Daniel *et al.* Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. **Archives of Neurology**, v. 67, n. 5, p. 589–595, maio 2010.

WESTBROOK, A. *et al.* Dopamine promotes cognitive effort by biasing the benefits versus costs of cognitive work. **Science (New York, N.Y.)**, v. 367, n. 6484, p. 1362–1366, 20 mar. 2020.

WILLIAMS-GRAY, C. H. *et al.* Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 130, n. Pt 7, p. 1787–1798,

jul. 2007.

WOODS, Steven Paul; TRÖSTER, Alexander I. Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, v. 9, n. 1, p. 17–24, jan. 2003.

WORTH, Paul F. When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies. **Practical Neurology**, v. 13, n. 3, p. 140–152, jun. 2013.

XU, Dongjuan *et al.* The efficacy of levodopa/carbidopa/entacapone on cognitive function in moderate to advanced Parkinson's disease and its relationship with peripheral inflammatory cytokines. **BMC Neurology**, v. 25, p. 116, 19 mar. 2025.

YÁÑEZ-YÁÑEZ, Rodrigo; CIGARROA, Igor. [Sarcopenia: An avoidable condition in the Elderly, and a challenge for the next decade]. **Revista Medica De Chile**, v. 149, n. 12, p. 1817–1818, dez. 2021.

YAO, Lulu *et al.* Constipation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **European Neurology**, v. 86, n. 1, p. 34–44, 2023.

YU, Qiu-Jin *et al.* Parkinson disease with constipation: clinical features and relevant factors. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 567, 12 jan. 2018.

YUAN, Shuai; LARSSON, Susanna C. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 144, p. 155533, jul. 2023.

CAPÍTULO II - ASSOCIAÇÃO ENTRE RELIGIOSIDADE E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES NO BRASIL COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA

Carlos Eduardo Cordeiro Cavalcante, Karleth Costa Spindola Rodrigues, Matheus Rodrigues Corrêa, Anndryk César Portela Cunha, Raimundo Nonato Campos Sousa, Kelson James Almeida

RESUMO

A importância da religiosidade na Doença de Parkinson Idiopática (DPI) é tema de estudos discordantes. O impacto da religiosidade na qualidade de vida e nos sintomas depressivos também foi pouco estudado nessa população. O estudo investigou correlação entre religiosidade e qualidade de vida na DPI. Foram avaliados 37 pacientes com DPI, incluídos pelos critérios da Movement Disorders Society, de ambulatório especializado em distúrbios do movimento no Brasil, através do Índice de Religiosidade de Duke e escalas para acometimento motor, cognição, qualidade de vida e depressão. Pacientes com pior qualidade de vida e mais sintomas depressivos apresentaram maior religiosidade intrínseca.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Religiosidade; Qualidade de Vida.

ABSTRACT

The importance of religiousness in idiopathic Parkinson's disease (IPD) has been the subject of conflicting research. The impact of religiousness on quality of life and depressive symptoms has also been poorly studied in this population. This study investigated the correlation between religiousness and quality of life in patients with IPD. We evaluated 37 patients with IPD (according to the criteria of the Movement Disorders Society) who were from an outpatient clinic specializing in movement disorders in Brazil. We assessed the patients using the Duke University Religion Index and scales for motor impairment, cognition, quality of life, and depression. Spearman's test was used to check for possible correlations between the different dimensions of religiousness and the clinical variables analyzed. Patients with a worse quality of life and more depressive symptoms showed greater intrinsic religiousness.

Keywords: Parkinson's disease • Religiosity • Quality of life

1. INTRODUÇÃO

Conforme dados do Global Burden of Disease Study 2015, a prevalência e a mortalidade associadas à Doença de Parkinson Idiopática (DPI) mais que dobraram nos últimos 25 anos. Mais ainda, a DPI foi a única doença neurodegenerativa nesse período que apresentou aumento nas taxas de mortalidade e prevalência padronizadas por idade (Feigin et al., 2017). Como reflexo do aumento global de casos, a Organização Mundial de Saúde (OMS,

2022) publicou uma nota técnica, a qual solicita com urgência uma resposta pública de saúde capaz de prover a esses pacientes maior qualidade de vida e manutenção de funcionalidade. Para tanto, deve-se levar em consideração que o tratamento da DPI requer uma abordagem multidisciplinar e integral, capaz de contemplar saúde física, mental e espiritual.

Para as doenças neurodegenerativas, a literatura mostra que qualidade de vida está intimamente relacionada à manifestação da espiritualidade, a qual possibilita importantes mecanismos de adaptação em meio ao estresse físico (De Diego-Cordero; Martos-Lorite; Vega-Escaño, 2023). Apesar desse entendimento, a abordagem da espiritualidade e da religiosidade na DPI mostrou-se particularmente complexa nas últimas décadas, à medida que estudos discrepantes questionaram o possível comprometimento da religiosidade durante a progressão da doença. Possíveis justificativas variam amplamente desde acometimento de vias dopaminérgicas relacionadas ao comportamento religioso até questões psicoemocionais secundárias ao acometimento motor e incapacidade física (Butler et al., 2011; McNamara; Durso; Brown, 2006). Estudos mais atuais, contudo, contrariam essa hipótese e sugerem que, também na DPI, a espiritualidade assume importância singular na manutenção de qualidade de vida a despeito da progressão da doença e seus efeitos de caráter motor e cognitivo (Redfern et al., 2020; Redfern; Coles, 2015).

Assim, os achados sobre importância da religiosidade na DPI são conflitantes e não há estudos advindos do Brasil, país com maior índices de católicos do mundo, onde a prática de qualquer atividade e crença religiosa é permitida. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo identificar a possível associação entre religiosidade e qualidade de vida na DPI. Em paralelo a isso, o estudo visa verificar a correlação entre religiosidade e acometimento motor, cognitivo e sintomas depressivos. Estudos com espiritualidade em países como o Brasil em que a população tem alta prevalência de identificação com uma religião ainda não foram publicados em relação a DPI.

2. METODO

Este foi um estudo transversal com pacientes diagnosticados com DPI. Para avaliar a possível correlação entre religiosidade e qualidade de vida, bem como outras variáveis clínicas, como comprometimento motor e cognitivo, foi aplicado um questionário baseado em escalas consagradas na literatura. Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste de Spearman.

2.1 Participantes

Entrevistamos 37 pacientes com DPI, 26 eram homens e 11 mulheres. Os participantes do sexo feminino apresentaram média de idade levemente inferior aos homens ($63,9 < 65,4$). Todos os indivíduos foram diagnosticados com DPI e acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí. Todos os participantes foram avaliados por um neurologista especializado em distúrbios do movimento. Todos os pacientes estavam tomando algum tipo de medicação dopaminérgica e foram testados durante o uso da medicação. O estudo incluiu pacientes de qualquer idade ou sexo que atendessem aos critérios do Banco de Cérebro de Londres (Hughes et al., 1992) e dos critérios da Movement Disorders (Postuma et al., 2015) para diagnóstico de DPI. Foram adotados como critérios de exclusão: histórico de traumatismo cranioencefálico moderado a grave de acordo com a escala de Glasgow, epilepsia, abuso de substâncias ou doenças neuropsiquiátricas (exceto depressão e ansiedade). O diagnóstico de DPI requer, além dos sintomas motores do parkinsonismo (bradicinesia, rigidez ou tremor de repouso), sintomas não motores característicos e um curso específico. Embora permaneça como a principal etiologia do parkinsonismo, outras etiologias devem ser consideradas como diagnósticos diferenciais, conhecidas como parkinsonismo atípico. São elas: atrofia multissistêmica, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal (Tolosa et al., 2021).

2.2 Avaliação Motora

O comprometimento motor foi avaliado mediante uso da escala UPDRS III. Com base nos pontos de corte sugeridos por (Martinez-Martin et al., 2015), os participantes foram classificados com doença leve (≤ 35), moderada (≤ 57) ou grave (> 57). Avaliamos a funcionalidade individual em pacientes com DPI usando a Escala de Atividades da Vida Diária de Schwab e England (Escala SE).

2.3 Avaliação Cognitiva

Os participantes foram submetidos à versão brasileira do MOCA. Para rastreio de demência ($< 17,5$) e comprometimento cognitivo leve ($< 22,5$), foram utilizados os pontos de corte estabelecidos especificamente para a mesma população local em estudo de (Almeida et al., 2019). A opção pelo MOCA no estudo leva em conta revisão organizada por (Skorvanek

et al., 2018), a qual considera o MOCA uma das três escalas recomendadas para avaliação cognitiva em pacientes com diagnóstico de DPI.

2.4 Pesquisa de Sintomas Depressivos

Os participantes foram submetidos à versão em português do Inventário de Depressão de Beck (IDB), validada para o Brasil por (Gorenstein; Andrade, 1996). Para rastreio de depressão maior, foi utilizado o ponto de corte sugerido por (Silberman et al., 2006) para pacientes com diagnóstico de DPI (≥ 18).

2.5 Avaliação de Qualidade de Vida

Foi utilizada a versão brasileira do 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ - 39), considerada satisfatória por (Carod-Artal; Martinez-Martin; Vargas, 2007). Esse questionário permite a avaliação de oito diferentes domínios: mobilidade, atividades de vida diária, bem estar emocional, suporte social, desconforto corporal, estigma, cognição e comunicação.

2.6 Avaliação de Religiosidade

O Índice de Religiosidade de Duke (DUREL) foi utilizado para avaliação da religiosidade dos participantes. Esse índice permite avaliação de três componentes independentes de religiosidade, a destacar: organizacional, não organizacional e intrínseca. A versão para o português falado no Brasil foi validada por (Lucchetti et al., 2012), sendo recomendada avaliação independente dos três componentes acima.

2.7 Análise Estatística

Utilizou-se o teste de Spearman para avaliar a possível correlação entre as diferentes dimensões de religiosidade presentes no DUREL e as demais variáveis analisadas (acometimento motor, cognição, depressão e qualidade de vida). Foi admitido intervalo de confiança em 95% e o valor de “p” menor ou igual a 5% para descartar a hipótese nula.

3. RESULTADOS

3.1 Variáveis Clínicas

Dentro da amostra, 14 participantes não possuíam qualquer instrução ou não possuíam escolaridade maior que 4 anos. Por sua vez, apenas 6 participantes concluíram o ensino superior (com mais de 8 anos de escolaridade). Em relação à avaliação motora, 26 participantes apresentaram comprometimento leve ($UPDRS \leq 35$) enquanto apenas 1 participante apresentou comprometimento grave ($UPDRS > 57$). Os 10 participantes restantes apresentaram sintomas motores moderados. Em relação à avaliação cognitiva, 12 participantes apresentaram pontuação correspondente à demência ($MOCA < 17,5$), com a ressalva de que todos os pacientes incluídos no estudo mantinham moderado grau de funcionalidade $>70\%$ (maior independência de acordo com escala SE). Outros 9 participantes apresentaram pontuação correspondente a comprometimento cognitivo leve ($MOCA < 22,5$).

Tabela 6. Descrição de variáveis epidemiológicas, desempenho motor, cognitivo e sintomas depressivos conforme pontos de corte em pacientes brasileiros diagnosticados com DPI.

Variável	Feminino	Masculino
Idade		
Valor Médio + DP	63,8 +/- 8,57	65,4 +/- 8,21
Escolaridade		
Sem Instrução	1	5
Fundamental Incompleto	3	5
Fundamental	0	1
Médio Incompleto	2	5
Médio	3	2
Superior Incompleto	1	3
Superior	1	5
UPDRS		
≤ 35	8	18
≤ 57	3	7
> 57	0	1
MOCA		
$< 17,5$	3	9
$< 22,5$	3	6
$> 22,5$	5	11
IDB		
< 18	9	21
≥ 18	2	5

A pesquisa de sintomas depressivos identificou 7 participantes com pontuação superior ao corte para depressão maior (BDI > 18). Quando avaliados somente os pacientes com pior qualidade de vida (pontuação na escala PDQ-39 superior à média da amostra), foi verificado que a prevalência de depressão subiu de 18,9% (7/37) para 35,2% (6/17). Todos os sete pacientes diagnosticados com depressão grave tomavam antidepressivos regularmente.

A avaliação da religiosidade identificou altas taxas de religiosidade não organizacional na amostra, em comparação com a religiosidade organizacional. A descrição dos graus de religiosidade organizada mostrou que muitos participantes praticavam atividades religiosas organizadas duas ou três vezes por mês (9/37 participantes) ou algumas vezes por ano (9/37 participantes). Em relação à religiosidade não organizada, a maioria dos participantes praticavam atividades religiosas diariamente ou mais de uma vez ao dia (29/37). Nesse contexto, 78% dos participantes declararam praticar atividades religiosas individuais pelo menos uma vez ao dia. Aproximadamente 40% dos participantes apresentaram pontuações máximas de religiosidade intrínseca.

3.2 Análise Estatística

Mediante aplicação do teste de correlação de Spearman, foi observada correlação negativa entre religiosidade intrínseca e qualidade de vida ($p = 0,02$) (Tabela 2). Por outro lado, foi observada correlação positiva entre religiosidade intrínseca e presença de sintomas depressivos ($p = 0,03$). Além de ambos apresentarem correlação com religiosidade intrínseca, foi também observada correlação negativa entre depressão e qualidade de vida ($p < 0,001$). As demais modalidades de religiosidade (organizacional e não organizacional) apresentaram correlação positiva entre si ($p = 0,02$), mas não com outras variáveis clínicas.

Tabela 7. Correlação entre variáveis clínicas em pacientes com Doença de Parkinson de um ambulatório Brasileiro

Variável	1	2	3	4	5	6
Acometimento Motor	-					
Cognição	-0,37*	-				
Qualidade de vida	-0,49**	0,08	-			
Depressão	0,22	0,03	-0,60**	-		
Religiosidade Organizacional	-0,05	-0,19	0,13	-0,27	-	
Religiosidade Não-Organizacional	-0,02	-0,30	0,12	-0,11	0,38*	-
Religiosidade Intrínseca	0,30	0,01	-0,38*	0,36*	0,19	0,15

Valores de p significativos em destaque (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Em relação ao acometimento motor, foi observada correlação negativa com cognição ($p = 0,02$) e também com qualidade de vida ($p = 0,02$). Apesar de não significativa, destaca-se ainda uma tendência à correlação positiva entre acometimento motor e religiosidade intrínseca ($p = 0,07$). Não houve correlação do acometimento motor com nenhum dos demais escores.

Posteriormente, foi avaliada a possível correlação entre as variáveis clínicas destacadas acima e a idade dos pacientes. Nesse caso, foi observada correlação negativa com cognição ($p=0,07$) e correlação positiva com religiosidade não organizacional ($p=0,027$). Não foi observada correlação entre idade e comprometimento motor, qualidade de vida, depressão, religiosidade organizacional, religiosidade não organizacional ou religiosidade intrínseca.

4. DISCUSSÃO

A relação entre espiritualidade e envolvimento motor na DPI permanece controversa, com estudos discrepantes conduzidos nos últimos 20 anos. Nossos resultados não encontraram correlação significativa entre o grau de espiritualidade e a gravidade da doença, embora tenha sido observada uma tendência à correlação entre envolvimento motor e religiosidade intrínseca. No entanto, pacientes mais velhos apresentaram taxas significativamente maiores de religiosidade não organizacional, bem como pacientes com pior qualidade de vida, e aqueles com pontuações mais altas na escala de depressão apresentaram taxas mais altas de religiosidade intrínseca. A correlação negativa entre religiosidade intrínseca e qualidade de vida e a correlação positiva entre religiosidade intrínseca e sintomas depressivos devem-se quase certamente ao papel desempenhado pela religiosidade intrínseca no enfrentamento do sofrimento emocional. O sofrimento emocional nessa situação provavelmente motiva as pessoas a aprofundar sua fé. No entanto, análises longitudinais são necessárias para determinar inferências causais.

Um estudo pioneiro de McNamara et al. (2006) comparou 22 pacientes diagnosticados com DPI e 20 controles de Boston, MA, EUA. Os autores relataram que os pacientes diagnosticados com DPI eram significativamente menos propensos a dar importância a questões religiosas como objetivo de vida, com pontuações mais baixas nas escalas de religiosidade do que os controles. Na época, os pesquisadores argumentaram que pacientes com maior gravidade da doença, com base na escala de Hoehn e Yahr, eram menos propensos a recorrer à religião para lidar com a doença. Pacientes com doença de Parkinson (DP) apresentam uma redução global relativa na atividade da dopamina nas regiões centrais

do cérebro e no córtex frontal à medida que a doença progride. Portanto, os autores argumentaram que formas de religiosidade a longo prazo podem exigir suporte motivacional normalmente fornecido pelos centros de impulso dopaminérgicos localizados nos circuitos neostriatais e límbico-pré-frontais. Portanto, a degeneração das vias dopaminérgicas pode estar relacionada ao comprometimento de comportamentos ligados à motivação religiosa.

Um estudo subsequente, também conduzido em Boston por Butler et al. (2011) com uma amostra maior (75 pacientes diagnosticados com DPI e 70 controles), reforçou os achados relatados por McNamara et al. (2006). Butler et al. encontraram um menor grau de religiosidade em pacientes diagnosticados com DPI, bem como uma redução em várias dimensões da religiosidade associadas à gravidade da doença. Além disso, eles descobriram que pacientes com DP que sofrem de maior disfunção dopaminérgica no prosencéfalo direito do que no prosencéfalo esquerdo apresentaram uma diminuição mais extensa na religiosidade. Portanto, levantamos a hipótese de que algo inerente à perda da função dopaminérgica no prosencéfalo direito pode contribuir para alterações na religiosidade. Portanto, o comportamento religioso pode ter um componente orgânico e dependente do hemisfério.

No entanto, a literatura mais recente conflita com resultados anteriores. Redfern e Cole (2015) apontaram que possíveis vieses metodológicos, especialmente na escolha de controles com limitações físicas semelhantes, podem ter levado a uma falsa percepção de que o DPI é um fator independente para o reduzido grau de religiosidade. Os pesquisadores também questionaram o rigor metodológico adotado no estudo anterior liderado por Butler.

Para solucionar esse problema, Redfern et al. (2020) acompanharam longitudinalmente 42 pacientes diagnosticados com DPI e 39 controles ao longo de 12 meses em Cambridge, Reino Unido. Os grupos foram pareados por idade, sexo, escolaridade e deficiência. Os autores afirmaram que o grupo de pacientes não apresentou redução na religiosidade em comparação ao grupo controle, mas os sintomas motores dificultaram a expressão plena da religiosidade. Isso ocorre porque, à medida que a doença progredia, a participação em práticas religiosas comunitárias tornou-se limitada. Portanto, os pacientes desse grupo não obtiveram a pontuação máxima dentre as pontuações adotadas. O principal achado deste estudo foi a manutenção do grau de religiosidade no grupo de pacientes ao longo desse período, apesar dos comprometimentos motores e cognitivos observados durante a progressão da doença.

Da mesma forma, (Ghourchian et al., 2023) conduziram um estudo transversal em pacientes com DPI no Centro de Doença de Parkinson e Distúrbios do Movimento da Universidade de Maryland, Baltimore, MD, EUA. Eles avaliaram 85 pacientes diagnosticados

com DPI e não encontraram associação entre a gravidade da doença e a religiosidade, mas encontraram associação entre religiosidade e saúde mental. Concluíram que pacientes com ansiedade tendem a apresentar menor grau de religiosidade. Mulheres mais jovens com DPI apresentam níveis mais elevados de espiritualidade e religiosidade. A maioria dos pacientes não relatou mudança em suas crenças religiosas ou espirituais após o diagnóstico. No entanto, o estudo teve a limitação de um delineamento transversal e concluiu que mais estudos longitudinais em populações mais diversas são necessários.

Esses achados apresentam algumas discrepâncias com os resultados do nosso estudo. Conforme relatado anteriormente, um maior grau de religiosidade intrínseca foi observado em pacientes com pior qualidade de vida percebida e presença mais significativa de sintomas depressivos. Uma hipótese é que, nesses pacientes, as crenças individuais relacionadas à religiosidade desempenham um papel no suporte emocional. Em contraste, consistente com estudos recentes, não observamos nenhuma correlação entre envolvimento motor e religiosidade.

A associação entre religiosidade e qualidade de vida também foi tema de um estudo de (Prizer et al., 2020) envolvendo 210 pacientes com parkinsonismo. Seus resultados sugeriram que deve haver uma relação mais complexa entre religiosidade e DP, indicando que a religiosidade não é definida exclusivamente por mecanismos neurocognitivos biológicos afetados pela doença (degeneração das vias dopaminérgicas). Este estudo mostrou que pacientes com maior grau de religiosidade tenderam a ter uma melhor percepção de sua qualidade de vida e uma menor presença de sintomas depressivos ou ansiosos. Além disso, houve menos sintomas não motores e paliativos e uma redução no luto prolongado relacionado à doença devido à maior capacidade de atribuir significado à doença, aumentando a capacidade de lidar com seus sintomas.

Como ressalva ao estudo, Kilpatrick e Robinson (2020) enfatizaram a inclusão de pacientes com parkinsonismo atípico, o que limitaria parcialmente suas conclusões sobre DPI. Além disso, foi selecionada uma amostra homogênea, composta principalmente por homens financeiramente estáveis e com acesso a cuidadores. A inclusão de grupos considerados de risco para depressão deve ser uma prioridade na avaliação da relação entre depressão e religiosidade.

Novamente, destacamos que os achados apresentados por Prizer et al. (2020) contradizem nossas observações, considerando a correlação da religiosidade intrínseca com pior qualidade de vida e a presença mais significativa de sintomas depressivos em nossa amostra. Os testes de correlação utilizados em nosso estudo não nos permitiram traçar relações

causais entre as variáveis. Estudos recentes também identificaram uma associação entre sintomas depressivos e pior qualidade de vida em pacientes diagnosticados com DPI (He et al., 2021; Su et al., 2021), o que é um achado de nosso estudo. Em particular, He et al. (2021) revelaram que o comprometimento nas atividades da vida diária e a presença de depressão foram fatores importantes relacionados à piora da qualidade de vida nesses pacientes. Consistente com estudos anteriores, He et al. observaram que indivíduos com DP e depressão apresentam uma taxa maior de incapacidade. A depressão também acelera a progressão da doença e reduz as atividades da vida diária, a adesão ao tratamento e a capacidade de realizar o autocuidado.

Outro ponto relevante no presente estudo é a ausência de associação entre religiosidade e cognição, corroborada pela literatura (Ghourchian et al., 2023; Redfern et al., 2020). Apesar do alto percentual de pacientes com escores abaixo do ponto de corte estabelecido para demência (aproximadamente um terço dos pacientes), não foi detectada correlação entre cognição e qualquer componente da religiosidade. Nesses casos, avaliações clínicas e cognitivas realizadas por especialistas foram predominantes na determinação dos graus mínimos de independência e funcionalidade que permitiriam a inclusão dos pacientes na pesquisa. Além disso, os dados médios mostram um grau moderado a alto de componentes religiosos não organizacionais e intrínsecos na amostra. Esses dados são consistentes com a realidade da população brasileira, que se identifica fortemente com o catolicismo. A questão é se o alto grau de religiosidade não organizacional em comparação com a religiosidade organizacional pode estar relacionado a aspectos motores, familiares ou logísticos que dificultam o acesso a locais religiosos.

Curiosamente, de acordo com uma revisão sistemática de (Agli; Bailly; Ferrand, 2015), altos níveis de religiosidade e espiritualidade podem estar associados ao declínio cognitivo tardio em pacientes idosos. Considerando a alta prevalência de demência entre pacientes com DPI e a falta de estratégias para modificar esse contexto, é encorajador levantar a hipótese de que religiosidade e espiritualidade têm efeitos protetores na esfera cognitiva. No entanto, os autores desta revisão incluíram artigos que careciam de rigor metodológico.

Finalmente, o presente estudo discorda dos achados de Gourchian et al. (2023) quanto à associação entre religiosidade dos pacientes e idade. Embora os autores tenham observado um maior grau de religiosidade em pacientes mais jovens, o presente estudo encontrou uma correlação positiva entre melhores escores de religiosidade não organizacional e idade avançada e a ausência de associação com outras dimensões da religiosidade. A associação entre religiosidade e idade avançada não é nova na literatura. Prizer et al. (2020)

observaram níveis mais elevados de bem-estar espiritual em pacientes idosos com DPI acompanhados por cuidadores e com acesso a grupos de apoio.

CONCLUSÃO

Neste estudo, demonstramos que indivíduos com DPI com pior qualidade de vida percebida e maior prevalência de sintomas depressivos apresentam maior grau de religiosidade intrínseca. Uma possível explicação é que ser religioso pode proporcionar suporte emocional. Em contraste, não foi observada correlação entre qualquer dimensão da religiosidade e comprometimento motor ou cognitivo em pacientes com DPI. Entre os componentes da religiosidade analisados, os participantes com DPI apresentaram maior religiosidade não organizacional do que religiosidade organizacional e altos valores de religiosidade intrínseca. As associações encontradas neste estudo e nos citados mostram relações complexas e multifacetadas entre espiritualidade e saúde no DP, envolvendo sintomas físicos, humor, cognição e fatores culturais. Portanto, mais pesquisas são necessárias para obter uma compreensão mais abrangente de como a espiritualidade pode melhorar o atendimento ao paciente e as estratégias de enfrentamento no TP. Análises longitudinais são necessárias para determinar inferências causais entre as variáveis associadas neste estudo.

LIMITAÇÕES

Este foi um estudo piloto com um número relativamente pequeno de pacientes; portanto, nossas conclusões devem ser interpretadas com cautela devido à ausência de uma análise de poder. A amostra também incluiu um número relativamente pequeno de pacientes com comprometimento motor grave. É importante ressaltar que o comprometimento motor pode impactar diretamente as escalas de qualidade de vida e religiosidade, principalmente devido a problemas de mobilidade. Embora a maioria da amostra tenha sido composta por pacientes com comprometimento motor leve ou moderado, os valores da UPDRS apresentaram variabilidade significativa dentro desses grupos, permitindo-nos explorar correlações com outras variáveis. Também reconhecemos a limitação quanto ao número de pacientes com demência neste estudo. No entanto, é importante observar que os pacientes foram entrevistados na presença de seus familiares e cuidadores, o que aumentou a precisão de suas respostas. A exclusão de pacientes com escores cognitivos abaixo dos pontos de corte pode comprometer a composição da amostra, tornando-a menos representativa da população de pacientes que recebe assistência, visto que o comprometimento cognitivo faz parte da progressão natural da DPI.

REFERÊNCIAS CAPÍTULO II

AGLI, Océane; BAILLY, Nathalie; FERRAND, Claude. Spirituality and religion in older adults with dementia: a systematic review. **International Psychogeriatrics**, v. 27, n. 5, p. 715–725, 1 maio 2015.

ALMEIDA, Kelson James *et al.* Cut-off points of the Portuguese version of the Montreal Cognitive Assessment for cognitive evaluation in Parkinson's disease. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 13, p. 210–215, 18 jun. 2019.

BUTLER, Paul M. *et al.* Disease-associated differences in religious cognition in patients with Parkinson's disease. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 33, n. 8, p. 917–928, out. 2011.

CAROD-ARTAL, Francisco Javier; MARTINEZ-MARTIN, Pablo; VARGAS, Antonio Pedro. Independent validation of SCOPA–psychosocial and metric properties of the PDQ-39 Brazilian version. **Movement Disorders**, v. 22, n. 1, p. 91–98, 2007.

DE DIEGO-CORDERO, Rocío; MARTOS-LORITE, Irene; VEGA-ESCAÑO, Juan. Spiritual Dimension in Neurological and Neurodegenerative Diseases: A Systematic Mapping Review. **Journal of Religion and Health**, v. 62, n. 6, p. 4158–4176, 1 dez. 2023.

FEIGIN, Valery L. *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 11, p. 877–897, 1 nov. 2017.

GHOURECHIAN, Shadi *et al.* Spirituality in Parkinson's Disease within a Sample from the USA. **Journal of Religion and Health**, v. 62, n. 6, p. 4177–4191, dez. 2023.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas**, v. 29, n. 4, p. 453–457, abr. 1996.

HE, Yao *et al.* The path linking disease severity and cognitive function with quality of life in Parkinson's disease: the mediating effect of activities of daily living and depression. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 19, n. 1, p. 92, 17 mar. 2021.

HUGHES, A. J. *et al.* Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181–184, 1 mar. 1992.

LUCCHETTI, Giancarlo *et al.* Validation of the Duke Religion Index: DUREL (Portuguese version). **Journal of Religion and Health**, v. 51, n. 2, p. 579–586, jun. 2012.

MARTINEZ-MARTIN, Pablo *et al.* Neuropsychiatric symptoms and caregiver's burden in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 6, p. 629–634, jun. 2015.

MCNAMARA, Patrick; DURSO, Raymon; BROWN, Ariel. Religiosity in patients with Parkinson's disease. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 2, n. 3, p. 341–348, set. 2006.

POSTUMA, Ronald B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591–1601, 2015.

PRIZER, Lindsay Penny *et al.* Correlates of spiritual wellbeing in persons living with Parkinson disease. **Annals of Palliative Medicine**, v. 9, n. Suppl 1, p. S16- S1S23, fev. 2020.

REDFERN, Clare *et al.* Parkinson's disease and spirituality. **NeuroRehabilitation**, v. 46, n. 1, p. 31–39, 2020.

REDFERN, Clare; COLES, Alasdair. Parkinson's Disease, Religion, and Spirituality. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 2, n. 4, p. 341–346, 2015.

SILBERMAN, Cláudia Débora *et al.* Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: accuracy and specificity of two depression rating scale. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 64, p. 407–411, jun. 2006.

SKORVANEK, Matej *et al.* Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 33, n. 2, p. 208–218, fev. 2018.

SU, Wen *et al.* Correlation between depression and quality of life in patients with Parkinson's disease. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 202, p. 106523, 1 mar. 2021.

TOLOSA, Eduardo *et al.* Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 5, p. 385–397, 1 maio 2021.

CAPITULO III – AVALIAÇÃO DOS DOMÍNIOS DA RELIGIOSIDADE E O USO DA LEVODOPA COMO FATORES DE RISCO PARA PRESERVAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA

Karleth Costa Spindola Rodrigues¹, Kelson James Almeida¹

¹Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 64049-550 Teresina, PI, Brasil.

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa crônica, caracterizada por acometimento motor e não motor. A levodopa permanece como a principal abordagem terapêutica, no controle dos sintomas motores por converter-se em dopamina e atravessar a barreira hematoencefálica. Não há estratégia para prevenir piora da função cognitiva na DP. A dopamina tem sido utilizada para examinar o papel que as redes dopaminérgicas desempenham na prática, experiência e manutenção de crenças religiosas ou espirituais. A espiritualidade e a religiosidade têm se mostrado como estratégias relevantes no enfrentamento de doenças crônicas, ao promoverem conforto emocional, sustentação da autoestima e maior tolerância à dor e a sintomas diversos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi o de investigar se o LED (dosagem equivalente de levodopa) e a espiritualidade influenciam na preservação das funções cognitivas. Utilizou-se testes e escalas padronizadas para avaliar as funções cognitivas, o questionário DUREL para verificar os domínios da religiosidade. Como resultado, verificou-se houve risco 14x maior de piora na etapa de fluidez verbal no grupo que apresenta religiosidade intrínseca moderada/fraca no recrutamento (RR = 14; IC 95% 2,12-92,55; $p=0,008$) e de 7x maior para quem possui LED>1000mg/dia na avaliação final (RR = 7; IC 95% 1,94-25,26; $p=0,030$). Como conclusão, a DP é uma doença progressiva com comprometimento de sintomas motores e não motores ao longo do curso da doença. Verificamos que houve risco de piora na função cognitiva de fluidez verbal no grupo que apresenta RI moderada/fraca durante o recrutamento e no grupo que possui LED >1000mg/dia ao desfecho.

Palavras-chave: LED, Religiosidade; Doença de Parkinson, Risco relativo; Funções Cognitivas

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative condition characterized by motor and non-motor impairment. Levodopa remains the primary therapeutic approach for controlling motor symptoms by converting it to dopamine and crossing the blood-brain barrier. There is no strategy to prevent worsening of cognitive function in PD. Dopamine has been used to examine the role that dopaminergic networks play in the practice, experience, and maintenance of religious or spiritual beliefs. Spirituality and religiosity have proven to be relevant strategies in coping with chronic diseases, promoting emotional comfort, supporting self-esteem, and greater tolerance to pain and various symptoms. Therefore, the objective of this study was to investigate whether LED (levodopa equivalent dosage) and spirituality can be considered risk factors for the preservation of cognitive functions. Standardized tests and

scales were used to assess cognitive functions, and the DUREL questionnaire was used to assess the domains of religiosity. As a result, it was found there was a 14x greater risk of worsening in the verbal fluency stage in the group with moderate/weak intrinsic religiosity at recruitment (RR = 14; 95% CI 2.12-92.55; $p=0.008$) and a 7x greater risk for those with LED>1000mg/day at the final assessment (RR = 7; 95% CI 1.94-25.26; $p=0.030$). In conclusion, PD is a progressive disease with impairment of motor and non-motor symptoms throughout the course of the disease. We found a risk of worsening in verbal fluency cognitive function in the group with moderate/weak IR during recruitment and in the group with LED >1000mg/day at outcome.

Keywords: LED, Religiosity; Parkinson's Disease, Relative Risk; Cognitive Functions

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa crônica caracterizada por disfunção motora e comprometimento cognitivo, que resultam da degeneração dos neurônios dopaminérgicos e da perda de dopamina (DA) (Poewe et al., 2017). A levodopa é empregada no manejo da doença de Parkinson por sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e ser convertida em dopamina no sistema nervoso central, atuando na reposição do déficit dopaminérgico característico da fisiopatologia da doença (Reich; Savitt, 2019).

A dopamina exerce um papel fundamental na regulação da motivação e do comportamento dirigido a metas (Harris; Sheth; Cohen, 2008) e por essa razão, a DP tem sido utilizada para examinar o papel que as redes dopaminérgicas desempenham na prática, experiência e manutenção de crenças religiosas ou espirituais (Redfern; Coles, 2015).

Algumas suposições gerais sobre como as alterações neuropatológicas e os efeitos do tratamento na DP, podem levar a mudanças na religiosidade, ainda permanecem controversos. Estudos realizados em pessoas saudáveis apontam para o envolvimento dos gânglios da base na manutenção e motivação de crenças religiosas, bem como de rituais como oração e meditação (Azari; Missimer; Seitz, 2005; Seitz; Angel, 2012).

Os gânglios da base são responsáveis por várias tarefas cognitivas, incluindo planejamento motor (Dhawale et al., 2021; Tan et al., 2013), aprendizado de recompensa e sequência (Garr, 2019), seleção de ação e tomada de decisão (Thibaut, 2016).

A espiritualidade e a fé religiosa têm se mostrado um recurso importante no enfrentamento de doenças crônicas, proporcionando conforto emocional, ajudando a manter a autoestima e a melhorar a tolerância à dor e a outros sintomas, mesmo em países europeus mais secularizados (Dezutter; Wachholtz; Corveleyn, 2011; Thuné-Boyle et al., 2006; Wiech et al., 2008).

O processo de adaptação subsequente à mudança no estilo de vida, nos planos e nas expectativas para o futuro pode desencadear um período de reflexão, suscitando questionamentos existenciais sobre o significado e o propósito da vida. Isso pode incluir um interesse crescente ou dependência da espiritualidade e da religião (Shaw; Joseph; Linley, 2005).

Os estudo envolvendo espiritualidade/cognição são diversos e ainda não há uma explicação que abranja todos os domínios afetados pela DP. Há poucas evidências que sustentem alegações de redução da espiritualidade e da fé religiosa na DP. Ainda, não há estratégias para prevenir o acometimento cognitivo na DP e nem estudos utilizando religiosidade como fator de risco ou proteção para esse acometimento. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi o de investigar por meio de testes e escalas padronizadas as funções cognitivas de pacientes com a DP e verificar se o LED (dosagem equivalente de levodopa) e a espiritualidade podem ser considerados como fatores de risco na preservação das funções cognitivas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Procedimentos Éticos

Este projeto foi cadastrado na Rede de Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí - HU-UFPI, após aprovação foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HU-UFPI, via Plataforma Brasil sob o número 7.023.617. O estudo foi realizado de acordo com as exigências do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), respeitando os princípios éticos presentes nas resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Nos procedimentos adotados preservou-se a privacidade, o sigilo e a autonomia dos sujeitos. A explicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE) e consequente assinatura pelo participante comprova a ciência dos riscos, benefícios, procedimentos éticos e objetivos da pesquisa.

2.2 Método da Pesquisa

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, descritivo, quantitativo e analítico.

2.3 Cenário e Participantes do Estudo

Foram convidados para o estudo todos os pacientes com diagnóstico de DPI atendidos no ambulatório de Distúrbio do Movimento do Hospital Universitário da

Universidade Federal do Piauí (HU - UFPI).

Para o grupo controle, considerou-se a verificação entre controles ideais, ou seja, o próprio paciente, pois os resultados dos testes e escalas serão comparados no estado de *baseline* e após 6 meses, no mínimo.

Critérios de Inclusão: pacientes, acima de 18 anos que atendam aos critérios do Banco de Cérebro de Londres (Hughes et al., 1992) e dos critérios da Movement Disorders (Postuma et al., 2015) para diagnóstico de DPI. Esses pacientes foram avaliados por médico neurologista especialista em distúrbios do movimento e fazem uso de medicação dopaminérgica.

Critérios de exclusão: histórico de traumatismo cranioencefálico de acordo com a escala de Glasgow, afasia, epilepsia, abuso de substâncias ou doenças neuropsiquiátricas descompensadas, depressão grave de acordo com Inventário de depressão Beck.

2.4 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada em dois momentos. O primeiro momento, recrutamento, após consulta com médico neurologista e confirmação do diagnóstico de DPI. O paciente foi convidado a participar da pesquisa. Nesta fase inicial foram aplicados os instrumentais de verificação dos dados sociodemográficos, escalas e testes que avaliam as condições clínicas, cognitivas e de religiosidade do paciente. O segundo momento, desfecho, ocorreu no mínimo, seis meses após a primeira coleta e foram repetidos todos os instrumentais aplicados no recrutamento. Cada coleta possui um tempo médio de 1h e 30min a 2h de duração.

2.4.1 Variáveis Sociodemográficas

O levantamento de dados sociodemográficos foi realizado por meio de questionário preenchido pelo pesquisador no recrutamento face a face com o paciente, onde foi preservada a identidade e quaisquer formas de reconhecimento do participante. Foram solicitados os seguintes dados: idade, sexo, grau de escolaridade, profissão/ocupação, religiosidade, estado civil, tempo de sintomas, tempo de tratamento.

Para fins de critérios inclusivos foi questionado sobre uso de medicação dopaminérgica. E para os critérios de exclusão foi questionado sobre histórico de traumatismo cranioencefálico, epilepsia e abuso de substâncias. Todos os testes e escalas utilizados já, possuem validação e/ou estudo para uso com a população brasileira, assim, os escores obtidos

serão comparados dentro dessas tabelas normatizadas e reconhecidas pela comunidade científica.

2.4.2 Variáveis Clínicas

2.4.2.1 Comprometimento Motor

O comprometimento motor foi avaliado mediante uso de duas escalas, a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* UPDRS III e a Escala de Hoehn e Yahr modificada.

A UPDRS tem quatro partes: Parte I (aspectos não motores da vida diária), Parte II (aspectos motores da vida diária), Parte III (avaliação motora) e Parte IV (complicações motoras). A Parte I tem dois componentes: IA refere-se a um determinado número de comportamentos avaliados pelo investigador utilizando informação obtida a partir dos pacientes e cuidadores e IB, que é preenchida pelo paciente, com ou sem a ajuda do cuidador, mas de forma independente do investigador. Este componente pode, no entanto, ser revisto pelo pesquisador, para garantir que todas as perguntas sejam respondidas de modo claro, podendo o avaliador ajudar a explicar qualquer ambiguidade encontrada. A Parte II é desenhada para ser um questionário de autopreenchimento, como a parte IB, porém pode ser revista pelo investigador para garantir o seu claro e completo preenchimento. Foram considerados os pontos de corte sugeridos por Martinez - Martin et al. (2015), onde os participantes foram classificados com doença leve (≤ 35), moderada (≤ 57) ou grave (> 57).

A escala de Hoehn e Yahr modificada avalia o nível de incapacidade motora geral e classifica o paciente em estágios que variam de 0 a 5, quanto maior o número, maior a dependência, sendo de 1 a 3 incapacidade leve a moderada e 4 a 5 incapacidade grave. (Schenkman et al., 2001).

2.4.2.2 Sintomas depressivos

Os participantes foram submetidos à versão em português do Inventário de Depressão de Beck (BDI), anteriormente validada para o Brasil por Gorenstein e Andrade (1996). Escala auto avaliadora constituída por 21 grupos de afirmações, onde são quantificadas características, atitudes e sintomas depressivos. Cada categoria descreve uma manifestação comportamental específica da depressão (Beck, 1961). Para rastreio de depressão maior, será utilizado o ponto de corte sugerido por Silberman et al. (2006) para pacientes com diagnóstico de DPI (≥ 18), considerando as pontuações de 0 a 17 como sintomas leve e acima de 17 pontos, sintomas moderados a grave.

2.4.2.3 Qualidade do Sono

Para avaliar a qualidade do sono foi utilizado o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh – versão portuguesa (PSQI-PT) (Del Rio João et al., 2017). É um instrumento que foi desenvolvido na Universidade de Pittsburg e é considerada uma ferramenta confiável para identificar problemas e distúrbios do sono. A PSQI é composta por 19 itens, agrupados em sete componentes principais relacionados ao sono. Para cada item, os participantes da pesquisa serão solicitados a responder com base em sua experiência nos últimos 30 dias, usando uma escala de 0 a 3. As respostas são pontuadas e somadas para obter uma pontuação global do PSQI, que pode variar de 0 a 21 pontos. Quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Escore acima de 5 indica qualidade de sono ruim.

2.4.2.4 Dosagem Equivalente de Levodopa – LED

A levodopa é a base do tratamento para a Doença de Parkinson (DP). No entanto, o tratamento com a levodopa está associado ao desenvolvimento de complicações motoras, especialmente em doses mais altas. A prática atual, portanto, é usar doses mais baixas de levodopa para reduzir complicações motoras, mesmo que haja um controle sintomático menos eficaz. Para isso, calcula-se o LED, Dosagem Equivalente de Levodopa, de cada medicamento antiparkinsoniano que o paciente está recebendo chegando a uma dosagem geral aceitável e atinja o resultado esperado no controle dos sintomas. Para analisar a dosagem de medicamentos utilizados pelos participantes, serão utilizados fórmulas padrão que podem ser usadas para comparar as intensidades de dose de diferentes regimes de tratamento de Doença de Parkinson (Tomlinson et al., 2010). O LED geral é obtido pela soma do LED de cada medicamento antiparkinsoniano.

2.4.3 Variáveis Cognitivas

Para avaliação cognitiva foram utilizados testes neuropsicológicos e escalas.

2.4.3.1 – Déficit Cognitivo - Demência.

Para avaliar o nível de demência, foi utilizada a versão brasileira do Montreal Cognitive Assessment - MoCA, considerado pela *International Parkinson and Movement Disorder Society* (2018), uma das três escalas recomendadas para avaliação cognitiva em pacientes com diagnóstico de DPI. O MoCA foi desenvolvido como um instrumento breve para rastreio do déficit cognitivo, onde avalia diferentes domínios como a atenção e concentração, função executiva, memória, linguagem, capacidade visuo-construtiva,

raciocínio abstrato, cálculo, e orientação. O tempo de administração é de aproximadamente 10 minutos. Para a análise estatística foram utilizados os escores: para rastreio de demência, ($< 17,5$), para comprometimento cognitivo leve – CCL ($< 22,5$) e sem CCL acima de 22,5. Foram utilizados os pontos de corte estabelecidos especificamente para a mesma população em estudo de Almeida et al. (2019). A classificação de piora foi realizada conforme o escore do paciente mudava de maneira decrescente na avaliação dos escores.

2.4.3.2 – Coordenação Visuomotora e Conceituação Abstrata

Para avaliar a coordenação visuomotora e conceituação abstrata foi utilizado o subteste Cubos da WASI - *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* ou Escala Wechsler Abreviada de Inteligência. A WASI é uma medida breve e confiável de inteligência em contexto clínico e de pesquisa. Pode ser aplicada nas idades de 6 a 89 anos, fornece escore de QI Verbal, QI de Execução e QI Total. É composta por quatro subtestes: Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Raciocínio Matricial. Escolheu-se o subteste cubos por avaliar habilidades relacionadas à visualização espacial, coordenação visuomotora e conceituação abstrata, ou seja, é uma medida de organização perceptual e inteligência geral (WECHSLER, 2014). Neste subteste, o participante usa os cubos para reproduzir 13 modelos de duas cores dentro de período de tempo determinado, que progridem em dificuldade crescente, iniciando com dois cubos, os mais simples, até nove cubos, os mais complexos. Para a análise estatística foi utilizada a média de tempo de execução da tarefa em até 60 segundos, o esperado para cada etapa do teste, ou acima de 60 segundos. A classificação de piora foi considerada caso o paciente atingisse tempo superior ao do tempo coletado na primeira etapa e superasse 60 segundos.

2.4.3.3 – Visuoconstrução e Memória Imediata

Para avaliar a o processo de visuoconstrução e memória imediata foi utilizado o teste da Figura Complexa de Rey. O teste consiste na cópia e reprodução de uma figura complexa, que contém 18 unidades que foram avaliadas individualmente de acordo com precisão e localização (OLIVEIRA, 2014). Os escores obtidos são distribuídos em termos de percentis. Para a análise estatística, utilizou-se a classificação da tabela normativa do teste sendo de 10-20 classificação inferior, de 25 a 40 médio inferior, acima de 50 na média. A classificação de piora foi realizada conforme o escore do paciente mudava de maneira decrescente na avaliação dos percentis.

2.4.3.4 – Percepção e Memória Visual

Para avaliar a memória visual foi utilizada a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo - BBRC, é uma bateria onde constam etapas que avaliam a percepção/identificação, nomeação, memória incidental, memória imediata e memória tardia (NITRINI et al., 2004). A pontuação varia de 0 a 10, e para a análise estatística foi considerado o escore abaixo 6 como comprometimento cognitivo e acima de 6 na média. A classificação de piora foi considerada caso o paciente atingisse escore inferior ao da coleta no recrutamento e menor que 6.

2.4.3.5 – Memória Auditiva

Para avaliar a memória auditiva foi utilizado o Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – RAVLT, é um teste que avalia memória de trabalho, aprendizagem, memória de curto prazo. Consta de uma lista de 15 palavras onde o pesquisador fala a sequência pausadamente e solicita que o participante reproduza imediatamente (memória de curto prazo), este procedimento é repetido por 5 vezes e avalia-se a aprendizagem (DE PAULA & MALLOY-DINIZ, 2018). A pontuação é dada a partir da soma dos acertos e convertida em percentis, para a análise estatística, utilizou-se a classificação da tabela normativa do teste sendo o percentil <5 indicativo de déficit clínico (inferior), entre 5 e 25 (médio inferior) possibilidade de déficit cognitivo e acima do percentil 25 desempenho típico, dentro do esperado (média). A classificação de piora foi realizada conforme o escore do paciente mudava de maneira decrescente na avaliação dos percentis.

2.4.3.6 – Funções Executivas

Para avaliar as funções executivas será realizado o teste *Five Digit Test - FDT* ou Teste dos Cinco Dígitos. O FDT avalia em qualquer idioma a velocidade e a eficiência mental do indivíduo (Sedó et al., 2015). É um teste de funções cognitivas que se baseia em conceitos linguísticos simples. O FDT possui quatro etapas associadas a diferentes processos cognitivos os quais podem ser agrupados em automáticos (leitura e contagem) e controlados (inibição e escolha), que fornecem informações sobre alguns processos mentais

A primeira etapa (leitura) avalia a velocidade de processamento cognitivo. Os autores observaram que, em idosos, havia uma diferença considerável entre a velocidade de processamento que caracteriza o envelhecimento saudável e a velocidade de processamento que aparece nas demências (Ivnik et al, 1990; Nebes e Brady, 1992; Ponsford e Kinsella, 1992; Salthouse, 1996)

A segunda etapa (contagem) avalia a fluidez verbal ou acesso a conceitos verbais. É

caracterizado pela facilidade que o indivíduo apresenta para encontrar as palavras. O acesso aos conceitos verbais se dá muito mais lentamente e com mais dificuldade nos indivíduos que apresentam disfunção neurológica (Goodglass, 1980)

A terceira e quarta etapas (escolha e alternância) avaliam ações controladas e conscientes que obrigam o indivíduo a mobilizar um nível superior de recursos mentais como a capacidade de incitar o esforço cognitivo adicional necessário para controlar as respostas involuntárias e alternar entre duas operações mentais diferentes.

O escore considerado para análise estatística foi a pontuação obtida na leitura, contagem, inibição, escolha, flexibilidade e inibição, em percentis (5, 25, 50,75, 95). O percentil <5 indicativo de déficit clínico (inferior), entre 5 e 25 (médio inferior) possibilidade de déficit cognitivo e acima do percentil 25 desempenho típico, dentro do esperado (média). A classificação de piora foi realizada conforme o escore do paciente mudava de maneira decrescente na avaliação dos percentis.

2.4.4 Variável de Religiosidade

Para avaliar a religiosidade foi utilizado o Índice de Religiosidade de Duke – DUREL. Esse índice permite avaliação de três componentes independentes de religiosidade, a dimensão da Religiosidade Organizacional – RO, a dimensão da Religiosidade Não Organizacional – RNO e a dimensão de Religiosidade Intrínseca. A versão para o português falado no Brasil foi validada por Lucchetti et al.(2010), sendo recomendada a análise separadamente dos escores dessas três dimensões que não devem ser somados em um escore total. Os escores são obtidos em escala tipo *likert*, onde os escores para RO e RNO podem variar de 1 a 6 e para RI podem variar de 3 a 15. Para a análise estatística considerou-se a presença de RO e de RNO os pacientes que apresentaram escores de 1 a 3 e ausência de RO e RNO, os escores de 4 a 6. No caso de RI, considerou-se RI forte escores de 3 a 6 e RI moderada/fraca acima de 6.

2.5 Análise Estatística

Os dados colhidos foram organizados em forma de tabelas e gráficos em planilhas no Microsoft Excel 2019. Os dados das escalas e dos testes neuropsicológicos foram categorizados em piora (sim/não); forte/moderado-fraco; para encontrar o Risco Relativo utilizou-se o programa IBM SPSS *Statistics* por meio de tabelas de contingência e utilizou-se o teste qui-quadrado para verificar a significância estatística dos dados analisados. Admitiu-se o intervalo de confiança em 95% e o valor de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

3.1 Amostra

A amostra é composta por 30 pacientes no recrutamento, baseline, tempo 1 (T1) e 15 pacientes no desfecho tempo 2 (T2), no mínimo após 6 meses a primeira coleta. Todos os pacientes foram diagnosticados com Doença de Parkinson Idiopática por médico neurologista especializado e acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí – HU-UFPI.

A descrição das variáveis foi apresentada no T1 e T2 (tabelas 8, 9 e 10), mas para fins de testes estatísticos e identificação do risco relativo, foram considerados os pacientes no T2 (tabelas 11, 12 e 13).

Os participantes do T2 possuem idade média de 60,9 anos (dp $\pm 5,6$), 47% do sexo feminino e 53% do sexo masculino. Cerca de 27% possui até 9 anos de estudo (até o fundamental) e 73% acima de 9 anos de estudo (concluiu o ensino médio e/ou superior/pós graduação). Aproximadamente 67% possui união estável, é casado, 33% é viúvo ou separado ou solteiro, 80% mora com o(a) esposo(a)/filho(a) e 20% mora com algum familiar mãe/irmão(ã) ou mora sozinho.

Tabela 8. Descrição das variáveis Sócio demográficas, no recrutamento e no desfecho, de pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Variáveis	T1 n (30)	T2 n (15)
Idade		
Até 59 anos	8	5
60 anos ou mais	22	10
Sexo		
Masculino	16	8
Feminino	14	7
Escolaridade		
Até 9 anos de estudo	11	4
Acima de 9 anos de estudo	19	11
Estado civil		
Casado	17	10
Separado/viúvo/sozinho	13	5
Com quem mora		
Esposo/filho	21	12
Mãe/irmão/sozinho	9	3
Sintomas sem tratamento		
Até 4 anos	25	12
5 anos ou mais	5	3

Tempo de Doença		
Até 4 anos	7	2
5 anos ou mais	23	13

Fonte: Autoria Própria, 2025

Os pacientes da amostra no T2, possuem, em média 7,5 anos ($dp \pm 4,6$) de diagnóstico de DPI, todos iniciaram o tratamento ao ser diagnosticado. Os pacientes apresentam uma média de tempo de 3,5 anos ($dp \pm 4,6$) para fecharem o diagnóstico de DPI.

3.2 Variáveis Clínicas

Os pacientes que completaram o T2, ingerem em média, 761,1mg/d de levodopa, sendo que 87% ingere até 1000mg/d ($dp \pm 348,1$) tabela 9. O LED aumentou em 40% dos casos no intervalo de 6 meses da coleta.

Cerca de 80% dos pacientes da amostra apresenta comprometimento motor e classificação na escala Hoehn/Yahr leves. Houve aumento nas pontuações do UPDRS em 47% dos casos analisados. Já a qualidade do sono, 60% dos pacientes a considera como ruim.

Tabela 9. Descrição das variáveis clínicas no recrutamento e desfecho da dosagem equivalente de levodopa, comprometimento motor e qualidade de sono de pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Variáveis	T1 n (30)	%	T2 (15)	n %
LED				
até 1000mg/dia	23	77%	13	87%
acima de 1000mg/dia	7	23%	2	13%
UPDRS				
leve	21	70%	12	80%
moderado	9	30%	3	20%
Hoehn e Yahr				
leve	23	77%	12	80%
moderado	7	23%	3	20%
Sono				
bom	18	60%	6	40%
ruim	12	40%	9	60%
BDI				
Leve	23	77%	12	80%
Moderado	7	23%	3	20%

Fonte: Autoria Própria, 2025

3.3 Índice de Religiosidade

De acordo com Índice de Religiosidade de Duke – DUREL, 87% da amostra possui religiosidade intrínseca forte, 93% possui religiosidade não organizacional. Na religiosidade

organizacional, 53% da amostra não frequenta regularmente um templo, igreja ou encontro religioso (tabela 10).

Tabela 10. Descrição dos Índices de Religiosidade no recrutamento e desfecho de pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Índices de Religiosidade	T1 (30)	n %	T2 (15)	n %
Religiosidade Organizacional				
Sim	15	50%	7	47%
Não	15	50%	8	53%
Religiosidade Não Organizacional				
Sim	28	93%	14	93%
Não	2	7%	1	7%
Religiosidade Intrínseca				
Forte	24	80%	13	87%
Mediano/fraco	6	20%	2	13%

Fonte: Autoria própria, 2025

3.4 Variáveis Cognitivas

Na avaliação das variáveis cognitivas houve piora no desfecho em todos os testes (tabela 11). Em dois instrumentos utilizados houve piora acima de 35%, MoCA e Cubos. No MoCA, 47% dos pacientes apresentou queda nos escores de avaliação no T2 e no Cubos houve piora em 40% dos casos analisados. Contudo, não se encontrou significância estatística em ambas testagens.

Tabela 11. Descrição das variáveis cognitivas no desfecho classificadas como piora (sim/não) na função cognitiva de pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Variáveis	n	(15)	%	Variáveis	n	(15)	%
MoCA				FDT. Inibição			
Sim	7		47%	Sim	3		20%
Não	8		53%	Não	12		80%
RAVLT.Total				FDT. Flexib.			
Sim	1		7%	Sim	2		13%
Não	14		93%	Não	13		87%
RAVLT. Aprend.				Cubos			
Sim	3		20%	Sim	6		40%
Não	12		80%	Não	7		60%
FDT.Leitura				Rey.Cópia			
Sim	4		27%	Sim	2		13%
Não	11		73%	Não	13		87%
FDT. Contagem				Rey. Reprod			

Sim	1	7%	Sim	5	33%
Não	14	93%	Não	10	67%
FDT. Escolha			BBRC		
Sim	3	20%	Sim	1	7%
Não	12	80%	Não	14	93%
FDT. Alternância					
Sim	1	7%			
Não	14	93%			

Fonte: Autoria Própria, 2025

3.5 Risco Relativo

Ao avaliar todas as variáveis cognitivas com os fatores de risco RO, RNO, RI e LED verificou-se que houve risco de piora na função cognitiva de fluidez verbal 14x maior no grupo que apresenta RI moderada/fraca (RR = 14; IC 95% 2,12-92,55; $p=0,008$) (tabela 12) e 7x maior para quem possui LED>1000mg/dia (RR = 7; IC 95% 1,94-25,26; $p=0,030$) (tabela 13).

Tabela 12. Desfechos clínicos de piora cognitiva tendo como fator de risco a Religiosidade Intrínseca em pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Teste Cognitivo	Piora Cognitiva	RI		IC95%		RR	P <0,05
		Forte	Moderado/fraco	inferior	superior		
MoCA	Sim	5	2	0,447	1,141	0,714	0,104
	Não	8	0				
Ravlt Total	Sim	1	0	0,942	1,445	1,167	0,685
	Não	12	2				
Ravlt Aprend	Sim	2	1	0,008	4,263	0,182	0,255
	Não	11	1				
FDT Leitura	Sim	3	1	0,014	6,382	0,3	0,423
	Não	11	1				
FDT Contagem	Sim	0	1	2,118	92,548	14*	0,008
	Não	13	1				
FDT Escolha	Sim	2	1	0,008	4,263	0,182	0,255
	Não	11	1				
FDT Alternância	Sim	1	0	0,942	1,445	1,167	0,685
	Não	12	2				
FDT Inib.	Sim	2	1	0,008	4,263	0,182	0,255
	Não	11	1				
FDT Flexib.	Sim	2	0	0,937	1,490	0,182	0,551
	Não	11	2				
Cubos	Sim	2	1	0,009	5,275	0,222	0,326
	Não	9	1				
Rey Copia	Sim	2	0	0,937	1,409	1,182	0,551

	Não	11	2				
Rey Reprod.	Sim	4	1	0,022	9,032	0,444	0,591
	Não	9	1				
BBRC Apend	Sim	1	0	0,942	1,445	1,167	0,685
	Não	12	2				
BBRC M5	Sim	1	0	0,942	1,445	1,167	0,685
	Não	12	2				

Fonte: Autoria Própria, 2025

*para grupo RI Moderado/fraco

Tabela13. Desfechos clínicos de piora cognitiva tendo como fator de risco a dosagem diária de levodopa >1000mg/d em pacientes acompanhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Variáveis	Piora Cognitiva	LED		IC95%		RR	p
		Até 1000mg/d	>1000mg/d	inferior	superior		
Moca	Sim	4	3	0,301	1,085	0,571	0,038
	Não	8	0				
Ravlt Apend	Sim	1	0	0,968	1,673	1,273	0,605
	Não	11	3				
FDT Leitura	Sim	2	2	0,006	1,172	0,1	0,08
	Não	10	1				
FDT Contagem	Sim	0	1	1,940	25,255	7*	0,038
	Não	12	2				
FDT Escolha	Sim	2	1	0,023	6,848	0,4	0,519
	Não	10	2				
FDT Alternância	Sim	1	0	0,968	1,673	1,273	0,605
	Não	11	3				
FDT Inibição	Sim	2	1	0,023	6,848	0,4	0,519
	Não	10	2				
FDT Flexib.	Sim	2	0	0,965	1,751	1,3	0,448
	Não	10	3				
Cubos	Sim	2	1	0,029	8,706	0,5	0,631
	Não	8	2				
Rey Cópia	Sim	2	0	0,965	1,751	1,3	0,448
	Não	10	3				
Rey Reprod.	Sim	4	1	0,068	14,640	1,0	1,0
	Não	8	2				
BBRC Apend	Sim	1	0	0,968	1,673	1,273	0,605
	Não	11	3				
BBRC M5	Sim	1	0	0,968	1,673	1,273	0,605
	Não	11	3				

Fonte: Autoria Própria, 2025

*RR para LED>1000mg/d

4. DISCUSSÃO

O presente estudo realizou extensa avaliação neuropsicológica das funções cognitivas em pacientes com Doença de Parkinson. Em nossos achados verificou-se que houve risco de piora na função cognitiva de fluidez verbal 14x maior no grupo que apresenta Religiosidade intrínseca moderada/fraca. Até onde se sabe, esse é o primeiro estudo que relacionou a piora cognitiva com a religiosidade intrínseca em pacientes com DP.

Ainda é controverso na comunidade acadêmica um conceito a cerca da Religiosidade. Utilizamos em nosso estudo as três das dimensões de religiosidade que mais se relacionam com desfechos em saúde: organizacional (RO), não organizacional (RNO) e religiosidade intrínseca (RI) (Moreira-Almeida et al., 2008).

A RO é caracterizada por dimensões externas, como participação em cultos públicos e atividades congregacionais. Já a RNO e RI por dimensões internas, como preces, rezas, meditações, leitura da bíblia ou de outros textos religiosos na RNO e crenças e experiências subjetivas na RI (Lucchetti et al., 2012).

Nos últimos anos, vários estudos abordaram a influência da religiosidade e da espiritualidade (R/E) nos desfechos de saúde (saúde física, saúde mental, bem-estar e qualidade de vida) em populações clínicas e não clínicas (Borges et al., 2021; Gonçalves et al., 2017; Vitorino et al., 2018).

Estudos anteriores mostraram que idosos com níveis mais elevados de R/E apresentavam menor risco de depressão, ansiedade, doenças cardiovasculares e câncer e tinham melhores percepções de saúde e qualidade de vida (Lima et al., 2020; Zimmer et al., 2016), além do importante papel da R/E no declínio cognitivo mais lento em indivíduos saudáveis e em pacientes com demência (Agli; Bailly; Ferrand, 2015; Beeri et al., 2008; MacKinlay, 2012). Estes estudos abordaram a RE de maneira geral, não especificando as dimensões da religiosidade como foi no nosso estudo.

Todos os participantes da nossa amostra apresentou alguma das dimensões de religiosidade, o que condiz com estudos anteriores onde a RE foram identificadas como estratégias relevantes no enfrentamento de doenças crônicas (Dezutter; Wachholtz; Corveleyn, 2011; Thuné-Boyle et al., 2006; Wiech et al., 2008).

Na análise das variáveis cognitivas, observou-se declínio nos escores dos testes aplicados em, pelo menos, um dos casos avaliados. Apesar de não termos encontrado significância estatística, esses dados são relevantes, pois cerca de 1 em cada 3 pessoas com DP relata queixas cognitivas, mesmo com testes cognitivos dentro da média esperada (Siciliano et al., 2024) e antes do início do declínio cognitivo, aproximadamente 50% de

pacientes com DP podem desenvolver comprometimento cognitivo leve (CCL), em 6 anos de doença (Pigott et al., 2015) e até 80% dos pacientes com DP desenvolvem demência (DDP) em longo prazo (Hely et al., 2008). Vale ressaltar que a nossa amostra foi composta por 80% classificada com comprometimento leve da doença.

O risco de piora cognitiva na fluência verbal, também foi encontrado em pacientes que possuem LED > 1000mg/d. Além de seu papel no controle dos sintomas motores, a levodopa também exerce efeitos sobre manifestações não motoras da doença de Parkinson. Evidências indicam que a dopamina está implicada na modulação do humor, da motivação e de funções cognitivas, sugerindo que a reposição dopaminérgica pode impactar esses domínios clínicos (Weintraub; Burn, 2011).

Como a apresentação típica da DP é caracterizada por perda de dopamina com progressão lenta para incapacidade nos indivíduos afetados (Bloem; Okun; Klein, 2021), ajustes na dose e/ou frequência da levodopa são abordagens comuns para controlar as flutuações de resposta (Stocchi, 2006).

O comprometimento da fluência verbal, é um dos principais componentes da disfunção executiva, presente desde os estágios iniciais da DP (Lees; Smith, 1983; Smith et al., 2019) e já foi identificado como um preditor de demência nesses pacientes (Levy; Marder, 2003).

O risco elevado de piora da fluência verbal com pacientes que possuem religiosidade intrínseca mediana/fraca, levanta questões de possibilidade de estratégia para diminuir esse risco com desenvolvimento de comportamentos direcionados a uma religiosidade intrínseca mais forte, já que se faz necessário que a dosagem de levodopa aumente no decorrer da progressão da doença como forma padrão de controle dos sintomas motores.

Contudo, se faz necessário outros estudos para verificar quais mecanismos estão envolvidos em pessoas que vivenciando a religiosidade intrínseca de maneira mais intensa e sua relação com a região pré-frontal do cérebro.

Apesar de nosso n ser relativamente pequeno, encontramos p significativo em nossas análises, e até onde sabemos, o presente estudo representa o primeiro relato de uma associação entre o risco de piora dos domínios do funcionamento executivo com a religiosidade intrínseca e com o LED.

CONCLUSÃO

Nesse estudo, conseguimos realizar uma avaliação neuropsicológica abrangente das funções cognitivas de pacientes diagnosticados com Doença de Parkinson, bem como verificar as dimensões da religiosidade vivenciadas por cada paciente e identificar a relação entre essas dimensões com a quantidade de levodopa diária ingerida. Houve risco de piora na função cognitiva de fluidez verbal no grupo que apresenta RI moderada/fraca e no grupo que possui LED >1000mg/dia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DP é uma doença progressiva com comprometimento de sintomas motores e não motores ao longo do curso da doença e a levodopa é considerada padrão-ouro no tratamento dos sintomas motores da DP. Atualmente, busca-se o desenvolvimento de fármacos capazes de otimizar a biodisponibilidade cerebral da levodopa, prevenindo sua conversão periférica em dopamina. Para esse fim, é necessária administração adjuvante com agonistas dopaminérgicos e/ou inibidores enzimáticos.

As várias formas de administração da levodopa são eficazes para o tratamento dos sintomas motores e não motores, melhorando a qualidade de vida. Em indivíduos com doença de Parkinson idiopática, pior qualidade de vida autorreferida e maior prevalência de sintomas depressivos associaram-se a níveis mais elevados de religiosidade intrínseca. Tal associação pode ser explicada pelo potencial da religiosidade em oferecer suporte emocional. Mas, para a escolha do melhor método é importante verificar a gravidade da doença, as necessidades individuais do paciente, as condições socioeconômicas e se, possível, realizar pesquisa genética.

O comprometimento cognitivo é um dos sintomas não motores que preocupam, tanto pacientes quanto cuidadores, devido progressão atingir demência e, consequentemente, dependência parcial/total nas atividades de vida diária. Mas ainda não há uma metodologia específica que englobe a avaliação das funções cognitivas em pacientes com Parkinson e que seja aceita globalmente.

O risco elevado de piora da fluência verbal com pacientes que possuem religiosidade intrínseca mediana/fraca, levanta questões de possibilidade de estratégia para diminuir esse risco com desenvolvimento de comportamentos direcionados a uma religiosidade intrínseca mais forte, já que se faz necessário que a dosagem de levodopa aumente no decorrer da progressão da doença como forma padrão de controle dos sintomas motores.

São necessários outros estudos para identificar quais mecanismos estão envolvidos em pessoas que vivenciam a religiosidade intrínseca de maneira mais intensa e sua relação com a região pré-frontal do cérebro.

REFERÊNCIAS CAPÍTULO III

AGLI, Océane; BAILLY, Nathalie; FERRAND, Claude. Spirituality and religion in older adults with dementia: a systematic review. **International Psychogeriatrics**, v. 27, n. 5, p. 715–725, 1 maio 2015.

AZARI, Nina P.; MISSIMER, John; SEITZ, Rüdiger J. Religious experience and emotion: Evidence for distinctive cognitive neural patterns. **International Journal for the Psychology of Religion**, v. 15, n. 4, p. 263–281, 2005.

BEERI, Michal Schnaider *et al.* Religious education and midlife observance are associated with dementia three decades later in Israeli men. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 61, n. 11, p. 1161–1168, nov. 2008.

BLOEM, Bastiaan R.; OKUN, Michael S.; KLEIN, Christine. Parkinson's disease. **Lancet (London, England)**, v. 397, n. 10291, p. 2284–2303, 12 jun. 2021.

BORGES, Cezimar Correia *et al.* Association between spirituality/religiousness and quality of life among healthy adults: a systematic review. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 19, n. 1, p. 246, 21 out. 2021.

DEL RIO JOÃO, Karine Alexandra *et al.* Validation of the Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-PT). **Psychiatry Research**, v. 247, p. 225–229, jan. 2017.

DEZUTTER, Jessie; WACHHOLTZ, Amy; CORVELEYN, Jozef. Prayer and pain: the mediating role of positive re-appraisal. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 34, n. 6, p. 542–549, dez. 2011.

DHAWALE, Ashesh K. *et al.* The basal ganglia control the detailed kinematics of learned motor skills. **Nature Neuroscience**, v. 24, n. 9, p. 1256–1269, set. 2021.

GARR, Eric. Contributions of the basal ganglia to action sequence learning and performance. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 107, p. 279–295, dez. 2019.

GONÇALVES, Juliane Piasseschi de Bernardin *et al.* Complementary religious and spiritual interventions in physical health and quality of life: A systematic review of randomized controlled clinical trials. **PloS One**, v. 12, n. 10, p. e0186539, 2017.

HARRIS, Sam; SHETH, Sameer A.; COHEN, Mark S. Functional neuroimaging of belief, disbelief, and uncertainty. **Annals of Neurology**, v. 63, n. 2, p. 141–147, fev. 2008.

HELY, Mariese A. *et al.* The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 6, p. 837–844, 30 abr. 2008.

LEES, A. J.; SMITH, E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 106 (Pt 2), p. 257–270, jun. 1983.

LEVY, Gilberto; MARDER, Karen. Prevalence, Incidence, and Risk Factors for Dementia in Parkinson's Disease. In: BÉDARD, Marc-André *et al.* (Orgs.). **Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders**. Totowa, NJ: Humana Press, 2003. p. 259–270.

LIMA, Sara *et al.* Spirituality and quality of life in older adults: a path analysis model. **BMC geriatrics**, v. 20, n. 1, p. 259, 29 jul. 2020.

LUCCHETTI, Giancarlo *et al.* Validation of the Duke Religion Index: DUREL (Portuguese version). **Journal of Religion and Health**, v. 51, n. 2, p. 579–586, jun. 2012.

MACKINLAY, Elizabeth. Resistance, Resilience, and Change: The Person and Dementia. **Journal of Religion, Spirituality & Aging**, v. 24, n. 1–2, p. 80–92, 1 jan. 2012.

MOREIRA-ALMEIDA, Alexander *et al.* Versão em português da Escala de Religiosidade da Duke: DUREL. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 35, n. 1, p. 31–32, 2008.

PIGOTT, Kara *et al.* Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. **Neurology**, v. 85, n. 15, p. 1276–1282, 13 out. 2015.

POEWE, Werner *et al.* Parkinson disease. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 3, p. 17013, 23 mar. 2017.

REDFERN, Clare; COLES, Alasdair. Parkinson's Disease, Religion, and Spirituality. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 2, n. 4, p. 341–346, 2015.

REICH, Stephen G.; SAVITT, Joseph M. Parkinson's Disease. **The Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 337–350, mar. 2019.

SCHENKMAN, M. L. *et al.* Spinal movement and performance of a standing reach task in participants with and without Parkinson disease. **Physical Therapy**, v. 81, n. 8, p. 1400–1411, ago. 2001.

SEITZ, Rüdiger J.; ANGEL, Hans-Ferdinand. Processes of believing - a review and conceptual account. **Reviews in the Neurosciences**, v. 23, n. 3, p. 303–309, 3 maio 2012.

SHAW, Annick; JOSEPH, Stephen; LINLEY, P. Alex. Religion, spirituality, and posttraumatic growth: a systematic review. **Mental Health, Religion & Culture**, 1 mar. 2005.

SICILIANO, Mattia *et al.* Subjective Cognitive Complaints in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 39, n. 1, p. 17–28, jan. 2024.

SMITH, Callum *et al.* Neuropathology of dementia in patients with Parkinson's disease: a systematic review of autopsy studies. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 90, n. 11, p. 1234–1243, nov. 2019.

STOCCHI, Fabrizio. The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 7, n. 10, p. 1399–1407, jul. 2006.

TAN, Huiling *et al.* Complementary roles of different oscillatory activities in the subthalamic nucleus in coding motor effort in Parkinsonism. **Experimental Neurology**, v. 248, p. 187–195, out. 2013.

THIBAUT, Florence. Basal ganglia play a crucial role in decision making. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 18, n. 1, p. 3, mar. 2016.

THUNÉ-BOYLE, Ingela C. *et al.* Do religious/spiritual coping strategies affect illness adjustment in patients with cancer? A systematic review of the literature. **Social Science & Medicine** (1982), v. 63, n. 1, p. 151–164, jul. 2006.

TOMLINSON, Claire L. *et al.* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 25, n. 15, p. 2649–2653, 15 nov. 2010.

VITORINO, Luciano Magalhães *et al.* The association between spirituality and religiousness and mental health. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 17233, 22 nov. 2018.

WEINTRAUB, Daniel; BURN, David J. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 26, n. 6, p. 1022–1031, maio 2011.

WIECH, Katja *et al.* An fMRI study measuring analgesia enhanced by religion as a belief system. **Pain**, v. 139, n. 2, p. 467–476, 15 out. 2008.

ZIMMER, Zachary *et al.* Spirituality, religiosity, aging and health in global perspective: A review. **SSM - population health**, v. 2, p. 373–381, dez. 2016.

APENDICES

ANEXOS