

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

**RAQUEL POSSANI DE SOUZA RUDELO GATO**

**PERDA DE PESO E DESNUTRIÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**JUIZ DE FORA**

**2024**

**RAQUEL POSSANI DE SOUZA RUDELO GATO**

**PERDA DE PESO E DESNUTRIÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde – Área de Concentração em Saúde Brasileira, Núcleo de Pesquisa em Neurologia - da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Cardoso Vale

**JUIZ DE FORA**

**2024**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Gato, Raquel Possani de Souza Rudelo.

Perda de peso e desnutrição na Doença de Parkinson: revisão sistemática / Raquel Possani de Souza Rudelo Gato. -- 2024.  
61 f.

Orientador: Thiago Cardoso Vale

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2024.

1. Doença de Parkinson. 2. Perda de peso. 3. Desnutrição. 4. Índice de massa corporal. 5. Peso corporal. I. Vale, Thiago Cardoso, orient. II. Título.

**Raquel Possani de Souza Rudelo Gato****Perda de peso e desnutrição na Doença de Parkinson: revisão sistemática**

Dissertação apresentada Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em 22 de fevereiro de 2024.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Thiago Cardoso Vale** - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Ana Paula Boroni Moreira**

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Mauro Eduardo Jurno**

Universidade Federal Fluminense

Juiz de Fora, 26/01/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Cardoso Vale, Professor(a)**, em 22/02/2024, às 17:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula Boroni Moreira, Professor(a)**, em 23/02/2024, às 16:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Eduardo Jurno, Usuário Externo**, em 26/02/2024, às 07:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1681149** e o código CRC **3412DC09**.

---

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Rejani e Marcos (em memória), e ao meu irmão Gabriel por me ensinarem valores essenciais e pelo total apoio em todas as etapas de minha vida. À tia Cidinha, que sempre me incentivou, apoiou, orientou e acalmou meu coração no decorrer desses anos – sem o seu apoio essa caminhada seria muito mais árdua e difícil. Ao meu orientador Prof. Dr. Thiago Cardoso Vale, pela dedicação, gentileza e, principalmente, pela paciência ao ensinar, corrigir e me guiar durante essa jornada acadêmica e científica. Ao Prof. Dr. Santiago Perez-Lloret, pelas orientações e sugestões e por ser um divisor de águas no início do meu mestrado. À Profa. Dra. Nathália Sernizon Guimarães que, com paciência e maestria, orientou diversos pontos em meu trabalho e proporcionou-me crescimento, desenvolvimento e olhar crítico como pesquisadora e nutricionista.

*“A verdadeira coragem é persistir mesmo  
quando parece que não há esperança.”*

(Mário Sérgio Cortella)

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Parkinson (DP) é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum em indivíduos acima de 60 anos, atrás apenas da doença de Alzheimer. James Parkinson já havia relatado perda de peso em sua primeira publicação sobre indivíduos com parkinsonismo, mas apenas recentemente maior atenção tem sido prestada em relação à alteração de peso na DP, possivelmente devido à maior preocupação com a alimentação saudável. A perda de peso, em conjunto com sintomas motores e não-motores presentes na DP, aumentam o risco de desnutrição. **Objetivo:** Estabelecer sistematicamente se desnutrição ou perda de peso não intencional se correlaciona com progressão da doença medida pelo escore Hoehn e Yahr (HY) e *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). **Métodos:** Foram pesquisados em cinco bases de dados estudos que abordavam perda de peso ou desnutrição associados à DP em cinco bases de dados, com filtro até julho de 2023. **Resultados:** Foram incluídos oito estudos que avaliaram o estado nutricional dos indivíduos a partir do IMC (Índice de Massa Corporal) e/ou MAN (Mini avaliação nutricional). Todos os trabalhos avaliaram IMC, sendo a menor média de  $22,6 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>, já a MAN foi avaliada por apenas três estudos. A maioria dos estudos encontrados relacionaram pior estado nutricional com maior duração da DP. Houveram correlações entre piores resultados nas escalas UPDRS, HY e escalas cognitivas a piores valores no estado nutricional (IMC ou MAN). De forma geral, os trabalhos selecionados mostraram que indivíduos com piores estados nutricionais também faziam uso de maiores dosagens de levodopa. **Conclusão:** Indivíduos com DP que apresentam desnutrição, risco de desnutrição ou perda de peso não intencional apresentam associações com maior duração e gravidade da doença, maiores pontuações nas escalas HY, UPDRS e nas escalas cognitivas, como também maior dose de levodopa/quilograma, levando a complicações motoras relacionadas a essa medicação.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; perda de peso; desnutrição; peso corporal; índice de Massa Corporal



## ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is considered the second most common neurodegenerative disease in individuals aged 60 and above, surpassed only by Alzheimer's disease. James Parkinson had already reported on weight loss in his first publication on individuals with parkinsonism, but only recently has greater attention been paid to weight changes in PD, possibly due to increased concern for healthy eating. Weight loss, coupled with motor and non-motor symptoms present in PD, places individuals at risk of malnutrition. **Objective:** To systematically establish whether malnutrition or unintentional weight loss correlates with disease progression measured by the Hoehn and Yahr (HY) score and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). **Methods:** Studies addressing weight loss or malnutrition associated with PD were searched in five databases, with filters up to July 2023. **Results:** Eight studies were included, evaluating the nutritional status of individuals based on Body Mass Index (BMI) and/or Mini Nutritional Assessment (MNA). All studies evaluated BMI, with the lowest mean being  $22.6 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ , while MNA was assessed by only three studies. Most found studies related poorer nutritional status to longer duration of PD. Correlations were also observed between worse outcomes on UPDRS, HY scales, cognitive scales, and poorer nutritional status (BMI or MNA). Overall, selected works indicated that individuals with worse nutritional states also used higher doses of levodopa. **Conclusion:** Individuals with PD presenting malnutrition, risk of malnutrition, or unintentional weight loss show associations with longer disease duration, greater severity, higher scores on HY and UPDRS scales, cognitive scales, as well as higher levodopa/kg doses, leading to motor complications related to this medication.

Keywords: Parkinson's disease; weight loss; malnutrition; body weight; body Mass Index.

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Classificação do IMC, segundo a OMS (2005) .....	27
<b>Tabela 2:</b> Classificação do IMC, segundo Lipschitz (1994) .....	27
<b>Tabela 3:</b> Dados gerais e de identificação dos artigos .....	36
<b>Tabela 4:</b> Características demográficas e clínicas de indivíduos com DP e controles com ou sem a doença) .....	45
<b>Tabela 5:</b> Características demográficas, clínicas e medicamentosas de indivíduos com DP .....	46

## Lista de abreviaturas e siglas

ASG – Avaliação Subjetiva Global

DBS – Estimulação Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation*)

DP – Doença de Parkinson

EAR – *Estimated Average Requirement*

EER – *Estimated Energy Requirement*

ESPEN – *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

HY – Hoehn e Yahr

IDS – índice socioeconômico

IMC – índice de massa corporal

IOM – Instituto de Medicina

LEDD – levodopa cumulativa e ajustada ao peso cumulativo

MAN – Mini-Avaliação Nutricional

MAO-B – enzima monoamina oxidase B

MDS – *International Parkinson and Movement Disorder Society*

MDS-NMS – *MDS-Non-motor scale*

MEEM – mini-exame do estado mental

MoCA – *Montreal Cognitive Assessment*

NAF – Nível de atividade física

OMS – Organização Mundial da Saúde

Prospero – *International Prospective Register of Systematic Reviews*

RDA – *Recommended Dietary Allowances*

ROBINS-E tool – *risk of bias in non-randomized studies - of exposures*

SBID – supercrescimento bacteriano do intestino delgado

UPDRS – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

VET – valor energético total

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
2.1. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON .....	13
2.2. PATOGÊNESE DA DOENÇA DE PARKINSON .....	14
2.3. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON .....	15
2.4. PREVENÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON .....	20
2.5. TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON .....	20
2.5.1. Tratamento medicamentoso (levodopa) .....	21
2.5.2. Tratamento multidisciplinar .....	22
2.5.3. Tratamento cirúrgico .....	23
2.5.4. Tratamento dos sintomas não motores .....	23
2.6. PREVENÇÃO E TRATAMENTO NUTRICIONAL DA PERDA DE PESO E DESNUTRIÇÃO .....	24
2.7. PERDA DE PESO E DESNUTRIÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON .....	26
2.8. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL .....	26
2.8.1. Avaliação antropométrica (conceitos gerais) .....	26
2.8.2. Avaliação antropométrica no idoso .....	27
2.8.3. Mini Avaliação Nutricional .....	27
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>28</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>28</b>
<b>5. MÉTODOS</b> .....	<b>29</b>
5.1. CONSTRUÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA .....	29
5.2. REGISTRO NO PROSPERO .....	29
5.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	29
5.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	31
5.5. SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	31
5.6. EXTRAÇÃO DOS DADOS .....	34
5.7. RISCO DE VIÉS .....	34
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
6.1. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS (DESFECHOS PRIMÁRIOS) .....	37
6.1.1. Duração da DP .....	37
6.1.2. Gravidade da DP: UPDRS .....	39
6.1.3. Estágio da DP: Hoehn e Yahr .....	41
6.2. DESFECHOS SECUNDÁRIOS .....	42
6.2.1. Cognição (escalas MoCA ou MEEM) .....	43
6.2.2. Uso de levodopa .....	44
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	<b>48</b>
<b>8. CONCLUSÃO</b> .....	<b>51</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>52</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum em indivíduos acima de 60 anos, atrás apenas da doença de Alzheimer (De Lau e Breteler, 2006). A incidência da DP aumenta com a idade e atinge cerca de 1 a 4% da população acima de 60 e 80 anos, respectivamente (De Lau e Breteler, 2006). A DP é caracterizada pela morte precoce de neurônios dopaminérgicos na substância negra em virtude da presença de corpos de Lewy, inclusões eosinofílicas que se acumulam e causam destruição neuronal. Essa insuficiência de dopamina leva aos distúrbios motores clássicos da DP que são a bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural. No entanto, distúrbios não motores são muito prevalentes e têm sido cada vez mais estudados, podendo aparecer em fases prodrômicas da doença, no momento do diagnóstico e ao longo da evolução. Esses sintomas incluem constipação, distúrbios no sono, hiposmia, sintomas disautonômicos, cognitivos e psiquiátricos, entre outros (Kalia *et al.*, 2015).

Em 1817, James Parkinson já havia relatado sobre a perda de peso em sua primeira publicação sobre indivíduos com parkinsonismo, mas apenas recentemente maior atenção tem sido prestada em relação à alteração de peso na DP, possivelmente devido à maior preocupação com a alimentação saudável na atualidade (Ma *et al.*, 2018). A perda de peso é resultado de um balanço energético negativo, ou seja, o gasto de energia excede a ingestão de calorias e isso gera desregulação do peso corporal e do estado nutricional de um indivíduo. Esse é um processo complexo que envolve ingestão, digestão, metabolização, absorção e armazenamento de energia, com a participação do trato gastrointestinal, tecido adiposo, fígado, tecido muscular e sistema nervoso central (Moehlecke *et al.*, 2016). Esse desbalanço energético está presente em muitos indivíduos com DP e pode estar associado a sintomas não motores como disfunções sensoriais (cheiro e paladar), sintomas neuropsiquiátricos (depressão e alterações cognitivas) e disfunções gastrointestinais. Todos esses sintomas têm sido associados à perda de peso em indivíduos com DP devido à diminuição da ingestão de alimentos (Aiello *et al.*, 2015; Fasano *et al.*, 2015).

Um ponto importante na DP é o comprometimento da motilidade do intestino delgado que pode acarretar em supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SBID), cuja prevalência em indivíduos com DP varia entre 54-67% (Gabrielli *et al.*, 2011; Fasano *et al.*, 2013; Tan *et al.*, 2014). A SBID é uma síndrome na qual há um

crescimento anormal de bactérias gram negativas no intestino delgado, gerando um ambiente disbiótico que se manifesta com distensão abdominal, diarreia, má absorção, perda de peso e desnutrição. Bactérias na SBID podem não apenas interromper a integridade da mucosa (reduzindo as microvilosidades intestinais, que são as responsáveis pela absorção dos nutrientes provenientes da alimentação), produzindo inflamação da mucosa e aumentando a permeabilidade intestinal, mas também metabolizar nutrientes intraluminais (frutose, lactose, sorbitol, proteína) no intestino delgado (Nelis *et al.*, 1990; Fasano *et al.*, 2013), os quais não são bem absorvidos nessa região intestinal. Juntamente com esse fenômeno, a desconjugação dos ácidos biliares pelas bactérias pode contribuir para a má absorção de gorduras e de vitaminas lipossolúveis (Fan e Sellin, 2009). Ao longo do tempo pode haver uma redução dos níveis desses micronutrientes no organismo do indivíduo, prejudicando ainda mais a sua saúde e qualidade de vida (Gabielli *et al.*, 2011; Fasano *et al.*, 2013; Fasano *et al.*, 2015).

Um outro importante fator que afeta os indivíduos com DP é a capacidade de deglutição que progressivamente se deteriora com o avançar da doença. Para que haja a deglutição, há um conjunto de ações neuromusculares que começam com o fechamento labial e terminam com a abertura do esfíncter esofágico superior. Uma série de estruturas são coordenadas no cérebro para que esse movimento aconteça e muitas doenças, como a DP, pode resultar em uma deglutição orofaríngea prejudicada, levando à disfagia orofaríngea, que pode levar ao aumento do risco de aspiração, nutrição e hidratação prejudicadas. Essa disfagia é encontrada em 31 a 100% dos casos de DP (Potulska *et al.*, 2003) e pode culminar em insegurança respiratória e nutricional (Dziewas *et al.*, 2017; Burgos *et al.*, 2018). O aumento da idade é um fator de risco bem estabelecido para disfagia orofaríngea. Idosos que vivem de forma independente possuem uma prevalência dessa condição de 16% na faixa de 70 e 79 anos e 33% no grupo de 80 anos. Além disso, 51% dos idosos institucionalizados são afetados e até 47% dos indivíduos idosos hospitalizados por doença aguda são diagnosticados com disfagia orofaríngea. As consequências em idosos são muito prejudiciais e incluem pneumonia aspirativa, desidratação e desnutrição (Wirth *et al.*, 2016).

A perda de peso, em conjunto com os sintomas motores e os outros não-motores presentes na DP, incluindo a disfunção gastrointestinal e o SBID, acabam deixando o

indivíduo com o risco de desnutrição. De acordo com a diretriz ESPEN sobre Nutrição Clínica e Neurologia (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), as doenças neurológicas possuem um forte impacto na alimentação e estado nutricional dos indivíduos com DP. Os autores mencionam que a desnutrição é subnotificada nesse grupo, podendo ser encontrada em pelo menos 15% dos portadores de DP. Os autores apontam também que 24% dessa população pode ter um risco médio a alto de desnutrição. Diversos fatores como paralisia, anormalidades na função motora, imobilidade, distúrbios neuropsicológicos e, principalmente, disfagia exercem impactos profundos no estado nutricional desses indivíduos. Dessa forma, existe uma preocupação em como estabilizar esse quadro e acompanhar o estado nutricional e alimentar dos indivíduos com DP (Burgos *et al.*, 2018).

A desnutrição é um importante problema de saúde pública, o qual afeta mais de 30% dos indivíduos hospitalizados (Kubrak e Jensen, 2007; Felder *et al.*, 2015; Aeberhard *et al.*, 2016; Gomes *et al.*, 2018). Ela é resultante de uma interação complexa de acordo com vários fatores como imobilização e idade avançada, como também associações com função hormonal, catabolismo, apetite, homeostase proteica e energética, levando à perda progressiva de peso e sarcopenia (Schuetz, 2015; Schuetz, 2017).

O objetivo primário deste estudo foi, por meio de revisão sistemática da literatura, estabelecer sistematicamente se a desnutrição ou a perda de peso não intencional se correlaciona com a progressão da doença medida pelos escores Hoehn e Yahr (HY) e *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). O objetivo secundário foi correlacionar a desnutrição não intencional com o quadro cognitivo medido pelo mini-exame do estado mental (MEEM) ou *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e com a presença das complicações do tratamento com levodopa.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA (REFERENCIAL TEÓRICO)**

### **2.1. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON**

Os distúrbios neurológicos são as principais causas globais de incapacidade, sendo a DP a que apresentou o crescimento mais rápido em prevalência, incapacidade e mortalidade entre as doenças avaliadas no estudo *Global Burden of Disease* (Dorsey *et al.*, 2018). Nesse estudo, estima-se que o número total de indivíduos afetados pela

doença tenha dobrado em 25 anos – 1990 a 2015 – e que isso teve como potencial contribuição o aumento do número de idosos e com maior duração da doença. Por esse motivo, o atual cenário epidemiológico da DP é considerado por alguns autores como pandêmico (Dorsey e Bloem, 2018).

Em 2016, aproximadamente 6,1 milhões de indivíduos haviam sido diagnosticados com DP em todo o mundo. Desses indivíduos, 2,9 milhões (47,5%) eram mulheres e 3,2 milhões (52,5%) eram homens. A DP é cerca de 1,4 vezes mais comum em homens do que em mulheres. A DP ocorre predominantemente em países com índice socioeconômico (IDS) médio-alto ou médio (50,8%) seguido de 34,4% residentes em países com alto IDS e 14,8% de países com IDS médio-baixo ou baixo. O número de indivíduos com DP em 2016 foi aproximadamente duas vezes maior do que em 1990, quando o número de indivíduos com a doença era próximo de dois milhões (Dorsey *et al.*, 2018).

## **2.2. PATOGÊNESE DA DOENÇA DE PARKINSON**

Em 1912, Fritz Jakob Heinrich Lewy (1885-1950) descreveu as inclusões celulares características da DP, mas localizadas fora da substância negra. Sete anos depois, Konstantin Nikolaevich Tretiakoff encontrou agregados similares na substância negra e os nomeou como corpos de Lewy, em homenagem ao trabalho do seu antecessor (Goedert *et al.*, 2013). A constituição dos corpos de Lewy continuou incerta até 1997, quando a proteína  $\alpha$ -sinucleína foi descrita como seu principal componente (Spillantini *et al.*, 1997). O papel dos corpos de Lewy na patologia da doença ainda é incerto, mas a maior parte dos indivíduos com DP os possuem (Berg *et al.*, 2013).

Os sintomas motores podem ser explicados pela degeneração neuronal dopaminérgica progressiva da substância negra (parte dos núcleos da base). Consequentemente, há deficiência de dopamina nos respectivos receptores do estriado e interrupção na neurotransmissão para o tálamo e para o córtex motor. Estima-se que as manifestações motoras apareçam quando ocorre aproximadamente 50-60% da degeneração de neurônios dopaminérgicos (Gibb *et al.*, 1991).

Duas hipóteses, não necessariamente exclusivas, tentam explicar essa degeneração neuronal. A primeira postula que a morte dos neurônios dopaminérgicos da substância negra deve-se ao mal enovelamento de proteínas e a consequente agregação. A



segunda propõe que o mecanismo responsável pela degeneração é a disfunção mitocondrial e o consequente estresse oxidativo (Dauer e Przedborski, 2003).

A DP é progressiva, sendo classificada em seis estágios de acordo com o clássico estudo neuropatológico de Braak: o primeiro estágio se refere ao acometimento do bulbo e epitélio olfatório; no segundo, acrescenta-se o acometimento da ponte; no terceiro, do mesencéfalo; no quarto, do prosencéfalo basal e do mesocórtex; e no quinto e no sexto, do neocórtex (Braak *et al.*, 2003). Esse modelo explicaria os sintomas prodrômicos, como hiposmia, transtorno comportamental do sono REM, depressão e constipação nos primeiros estágios de Braak, assim como os sintomas motores no terceiro estágio e sintomas cognitivos tardios no sexto estágio (Schapira *et al.*, 2017).

Cerca de 10% dos casos de DP são de causa genética, com 28 regiões cromossômicas distintas possivelmente a ela relacionadas. (Goedert *et al.*, 2013; Klein e Westenberger, 2012). Esse componente genético é mais importante na patogênese da doença de início precoce (antes dos 50 anos de idade) ou ainda quando de início juvenil (antes dos 20 anos de idade).

Embora a presença de diversos confundidores inerentes aos estudos observacionais dificultem a determinação dos fatores de risco para adquirir DP, o risco de desenvolver a doença é maior naqueles predispostos geneticamente, com quadro de traumatismo craniano de repetição e exposição a pesticidas. Entretanto, o fator de risco mais importante é a idade. Fatores de risco (especulativos) parecem aumentar com alto consumo de leite e derivados; uso de metanfetamina; diagnóstico de melanoma e uso de hormônios pós-menopausa. Por outro lado, evidências observacionais demonstraram que o risco do desenvolvimento da doença diminuiu com tabagismo; consumo de cafeína; altas concentrações plasmáticas de urato; atividade física; uso de bloqueadores de canais de cálcio e uso regular de ibuprofeno (Ascherio e Schwarzschild, 2016).

### **2.3. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON**

A DP idiopática representa cerca de 80% dos casos de parkinsonismo, uma síndrome caracterizada por bradicinesia, tremor em repouso e rigidez (Dauer e Przedborski, 2003). O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado no histórico do paciente e no

exame físico. Sua apresentação clínica é heterogênea, apresentando diferentes taxas de progressão e diferentes subtipos clínicos (Berg *et al.*, 2013).

Os critérios de diagnóstico clínico da *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) para DP são abordados no artigo publicado na revista *Movement Disorders* em 2015 por Postuma e colaboradores (Postuma *et al.*, 2015). Os critérios destinam-se ao uso em pesquisa clínica e para o diagnóstico clínico. A justificativa desses critérios é sistematizar o processo de diagnóstico para que ele seja reprodutível da mesma forma no mundo todo e até mesmo para aqueles centros clínicos com menor experiência no diagnóstico da DP.

Um ponto importante para se destacar é que o documento de Postuma e colaboradores (Postuma *et al.*, 2015) relata que embora as anormalidades motoras sejam os principais sinais para a DP, existe um reconhecimento crescente direcionado às manifestações não motoras – tais critérios estão incorporados aos critérios atuais e podem dominar a apresentação clínica – mas também estão separados para a DP prodrômica. A MDS então mantém o parkinsonismo motor como a característica central da doença, que é definida com bradicinesia associado a tremor ou rigidez em repouso e existem instruções explícitas no documento para essa definição.

A determinação da DP como a causa do parkinsonismo depende de três características diagnósticas: critérios de exclusão absolutos (que descartam a DP), sinais de alerta (que devem ser contrabalanceados por critérios de suporte ao diagnóstico de DP) e critérios de suporte (características positivas que aumentam a confiança no diagnóstico de DP). Dois níveis de certeza são delineados: DP clinicamente estabelecida (maximizando a especificidade às custas de sensibilidade reduzida) e DP provável (que equilibra sensibilidade e especificidade). Os critérios da MDS retêm elementos comprovadamente pertinentes ao correto diagnóstico, sendo assim associado ao conhecimento atual da doença (Postuma *et al.*, 2015).

Antes de iniciar o diagnóstico para a DP, é necessário que o parkinsonismo seja diagnosticado. Existem alguns critérios pré-definidos e que precisam ser levados em consideração de acordo com Postuma e colaboradores (Postuma *et al.*, 2015):

Critérios para parkinsonismo – que se baseia em três manifestações motoras cardinais (bradicinesia, em combinação com tremor de repouso, rigidez ou ambos);

Bradicinesia é definida como lentidão de movimento e também pela diminuição da amplitude ou velocidade (ou hesitações/paradas progressivas) à medida que os movimentos são continuados. A bradicinesia pode ser avaliada usando o toque do dedo, movimentos das mãos, movimentos de pronação-supinação, batidas dos pés e batidas dos pés. Embora a bradicinesia também ocorra nos domínios da voz, face e marcha/axial, a bradicinesia dos membros deve ser documentada para estabelecer um diagnóstico de DP. É importante ressaltar que essas características devem ser claramente demonstráveis no paciente e os fatores de confusão devem ser excluídos;

Rigidez é julgada como um movimento passivo lento das principais articulações com o paciente em uma posição relaxada, em que o examinador manipula os membros e o pescoço do paciente. A rigidez se deve a uma resistência independente da velocidade ao movimento passivo e que não reflete apenas a falha no relaxamento;

Tremor de repouso – O tremor de repouso refere-se a um tremor de 4 a 6 Hz no membro totalmente em repouso, que é suprimido durante o início do movimento. O tremor de repouso pode ser avaliado durante toda a entrevista e exame. Tremores cinéticos e posturais sozinhos não se qualificam para critérios de parkinsonismo.

Tendo sido estabelecido que o paciente tem parkinsonismo, os critérios MDS para PD serão aplicados determinando assim se o paciente atende aos critérios para DP como causa desse parkinsonismo. Logo, o diagnóstico da DP clinicamente estabelecida requer: ausência de critérios absolutos de exclusão; pelo menos dois critérios de suporte; e não ter sinais de alarme.

O diagnóstico de DP clinicamente provável pode ser feito em: ausência de critérios absolutos de exclusão e presença de sinais de alarme contrabalançados por critérios de suporte, ou seja, se um sinal de alarme estiver presente, deve haver também pelo menos um critério de suporte; se houver dois sinais de alarme, pelo menos dois critérios de suporte são necessários. Se houver mais de dois sinais de alarme, a DP clinicamente provável não pode ser diagnosticada.

Os quatro critérios de suporte/apoio são: (1) Resposta benéfica clara e dramática à terapia dopaminérgica; (2) Presença de discinesia induzida por levodopa; (3) Tremor de repouso de um membro, documentado no exame clínico (no passado ou no exame atual) e (4) Resultados positivos de pelo menos um teste diagnóstico auxiliar com

especificidade superior a 80% para diagnóstico diferencial de DP de outras condições parkinsonianas.

Os nove critérios de exclusão absoluta são: (1) anormalidades cerebelares inequívocas no exame, como marcha atáxica cerebelar, ataxia de membros ou anormalidades oculomotoras cerebelares; (2) paralisia do olhar supranuclear vertical descendente, ou desaceleração seletiva de sacadas verticais descendentes; (3) diagnóstico de provável variante comportamental de demência frontotemporal ou afasia primária progressiva, definida de acordo com critérios de consenso nos primeiros cinco anos da doença; (4) características parkinsonianas restritas aos membros inferiores por mais de três anos; (5) tratamento com um bloqueador do receptor de dopamina ou um agente depletor de dopamina em uma dose e curso de tempo consistente com parkinsonismo induzido por drogas; (6) ausência de resposta observável a altas doses de levodopa, apesar de pelo menos moderada gravidade da doença; (7) perda sensorial cortical inequívoca (isto é, grafestesia, estereognosia com modalidades sensoriais primárias intactas), apraxia ideomotora clara dos membros ou afasia progressiva; (8) neuroimagem funcional normal do sistema dopaminérgico pré-sináptico e (9) documentação de uma condição alternativa conhecida por produzir parkinsonismo e plausivelmente ligada aos sintomas do paciente, ou o médico especialista, com base na avaliação diagnóstica completa, acredita que uma síndrome alternativa é mais provável do que a DP.

Existem dez sinais de alarme ou “bandeiras vermelhas”, ou seja, sinais e sintomas que refutam o diagnóstico de DP: (1) progressão rápida do comprometimento da marcha exigindo uso regular de cadeira de rodas dentro de cinco anos do início; (2) ausência completa de progressão de sintomas ou sinais motores por cinco anos ou mais, a menos que a estabilidade esteja relacionada ao tratamento; (3) disfunção bulbar precoce, definida como uma grave disfonia, disartria (fala ininteligível na maioria das vezes) ou disfagia grave (requer alimentos moles, sonda nasogástrica ou alimentação por gastrostomia) nos primeiros cinco anos da doença; (4) disfunção respiratória inspiratória definida como estridor inspiratório diurno ou noturno ou suspiros inspiratórios frequentes; (5) insuficiência autonômica grave nos primeiros cinco anos da doença; (6) quedas recorrentes (acima de um ano) devido ao equilíbrio prejudicado dentro de três anos após o início; (7) a presença de anterocolo desproporcional (de natureza distônica) ou contraturas da mão ou dos pés nos

primeiros dez anos; (8) ausência de qualquer uma das características não motoras comuns da doença, apesar dos cinco anos de duração da doença. Essas últimas incluem: disfunção do sono como insônia de manutenção do sono, sonolência diurna excessiva, sintomas de distúrbio comportamental do sono REM; disfunção autonômica como constipação, urgência urinária diurna (ou seja, não simplesmente noctúria), ortostase sintomática; hiposmia; disfunção psiquiátrica: depressão, ansiedade ou alucinações; (9) sinais do trato piramidal inexplicáveis, definidos como fraqueza piramidal ou hiperreflexia patológica evidente (excluindo assimetria reflexa leve no membro mais afetado e resposta plantar extensora isolada) e (10) parkinsonismo simétrico bilateral ao longo do curso da doença, sem predominância lateral ou assimetria ao exame objetivo (Postuma *et al.*, 2015).

Exames complementares, como a ressonância magnética do cérebro, podem ser úteis na diferenciação entre a DP e outros tipos de parkinsonismo (Armstrong e Okun, 2020). A tomografia computadorizada por emissão de fóton único para avaliação do transportador de dopamina acrescenta ao permitir diferenciação entre DP e tremor essencial ou ainda parkinsonismo induzido por droga. (Bajaj *et al.*, 2013; Isaacson *et al.*, 2017). Ainda não há biomarcadores que possam auxiliar no diagnóstico das anormalidades histopatológicas específicas da DP (Berg *et al.*, 2013).

Com relação aos sintomas não-motores na DP, alguns deles começam na fase prodrômica da doença e persistem durante a sua evolução, até mesmo aumentando sua intensidade conforme a doença progride. Os sintomas autonômicos e neuropsiquiátricos, por exemplo, possuem essa característica de aumentar em frequência conforme a doença avança. (Schapira *et al.*, 2017). Os sintomas não-motores são rotineiramente acompanhados através de escalas de avaliação não-motora, como a escala recomendada pela MDS, a MDS-NMS (*MDS-Non-motor scale*). Além do monitoramento dos sintomas não-motores, os indivíduos com DP são acompanhados longitudinalmente através de duas escalas: o estágio HY e a escala UPDRS.

O estágio HY é uma escala de avaliação da incapacidade dos indivíduos com DP que indica o estado geral do indivíduo de forma rápida e prática. Sua forma modificada compreende sete estágios de classificação para avaliar a gravidade da DP e abrange, em sua essência, medidas globais de sinais e sintomas permitindo classificar o indivíduo quanto ao nível de incapacidade. Os indivíduos classificados nos estágios

de 1 a 3 apresentam incapacidade leve a moderada, enquanto os que estão nos estágios 4 e 5 apresentam incapacidade grave (Rodrigues *et al.*, 2005). Essa escala permite conhecer o estágio da doença e obter também um breve resumo dos sinais e sintomas presentes nesse indivíduo. Contudo, essa é uma escala mais superficial e com pouca sensibilidade para detectar alterações clínicas, principalmente nos estágios iniciais da doença (Horta, 1996).

A escala UPDRS avalia os sinais, sintomas e atividades específicas dos indivíduos com DP por meio do autorrelato e da observação clínica. Ela é bem extensa, sendo composta por 42 itens divididos em quatro partes: atividade mental, comportamental e do humor, atividades de vida diária, exploração motora e complicações da terapia medicamentosa. A pontuação em cada item pode variar de 0 a 4, o valor máximo indica maior comprometimento pela doença e o valor mínimo indica tendência à normalidade. Por ser muito completa, é uma escala de alta confiabilidade, permitindo documentar e monitorar diversos parâmetros como habilidades funcionais e atividades rotineiras dos indivíduos com DP. (Horta, 1996; Martignoni *et al.*, 2003).

## **2.4. PREVENÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON**

Ainda não existe prevenção primária específica para a DP. O delineamento desse tipo de prevenção é particularmente desafiador, pois, como o risco de doenças cardiovasculares, câncer e doença de Alzheimer excede o risco de DP, qualquer intervenção na população em geral que pudesse ter efeitos adversos, mesmo que modestos, nessas enfermidades seria contraproducente (Ascherio e Schwarzschild, 2016).

## **2.5. TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON**

Atualmente, não há terapia modificadora do curso natural da doença, apenas tratamentos sintomáticos, sendo a levodopa, os agonistas dos receptores de dopamina e os inibidores da enzima monoamina oxidase B (MAO-B) considerados terapias iniciais úteis (Armstrong e Okun, 2020; Dawson e Dawson, 2019). Aliado à terapia medicamentosa, o tratamento também requer a participação multidisciplinar de fisioterapia, fonoaudiologia, psicologia, nutrição e outros profissionais. Por fim, alguns indivíduos podem se beneficiar do tratamento cirúrgico, atualmente feito com

a estimulação cerebral profunda de núcleos da base, como o núcleo subtalâmico (Church, 2021).

O controle dos sintomas da DP pode ser um alvo terapêutico importante para a melhora da qualidade de vida dos indivíduos que cursam com a doença. Embora ela seja incurável, terapias que controlam seus sintomas podem melhorar a qualidade de vida dos indivíduos por vários anos (Connolly e Lang, 2014).

#### 2.5.1. Tratamento medicamentoso (levodopa)

A DP é complexa e envolve um amplo espectro de sintomas. Para os sintomas motores, o tratamento farmacológico baseia-se, sobretudo, no metabolismo da dopamina. Isso porque na etiopatogênese da DP ocorre uma degeneração progressiva do neurônio dopaminérgico na substância negra e no *locus coeruleus*, levando à deficiência de dopamina nos respectivos receptores do corpo estriado. Conseqüentemente, a transmissão para o tálamo e córtex motor ficam interrompidas, provocando os sintomas motores. A levodopa, tratamento de primeira linha para indivíduos acima de 65 anos com DP, possui um efeito dopaminérgico direto, uma vez que ela é convertida em dopamina pela enzima DOPA descarboxilase no neurônio pré-sináptico, pois, diferente da dopamina, a levodopa consegue passar a barreira hematoencefálica (Lane *et al.*, 2019). Ela é comumente combinada com um inibidor da descarboxilase periférica como a carbidopa, a fim de evitar o metabolismo periférico da dopamina, reduzindo o risco de náuseas (Jankovic e Tan, 2020). Contudo, a administração prolongada de levodopa em indivíduos com DP pode produzir discinesia induzida por levodopa, o que parece ser devido à superestimulação crônica e pulsátil de receptores dopaminérgicos (Nagatsu e Sawada, 2009). Aproximadamente 40% dos indivíduos apresentarão discinesias após quatro a seis anos de tratamento com levodopa. (Ahlskog e Muentner, 2001). As discinesias estão mais relacionadas com a duração da doença e com a dose do medicamento do que com o período de tempo em que o paciente inicia o uso do medicamento (Armstrong e Okun, 2020).

Existem vários sintomas motores resistentes à levodopa, como disartria e disfagia, congelamento da marcha, instabilidade postural e disautonomia. O congelamento e a imobilidade súbita dos pés ao tentar andar (frequentemente associada a quedas) podem ser observados tanto no estado “on”, ligado, e como no estado “off”, desligado.

Embora o congelamento fora do estado “off” possa melhorar com a otimização dos medicamentos, o congelamento no estado “on” geralmente é resistente ao tratamento farmacológico (Lucas Mckay *et al.*, 2019; Mirelman *et al.*, 2019).

### 2.5.2. Tratamento multidisciplinar

O tratamento multidisciplinar é indispensável para auxiliar na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com DP. O apoio da fonoaudiologia, fisioterapia, educação física, psicologia e nutrição é fundamental para melhora de sintomas motores e não-motores da doença. A disartria e a disfagia são frequentemente tratadas por fonoaudiólogos, os sintomas neuropsiquiátricos da doença são acompanhados por psicólogos e os sintomas motores de alterações posturais, bloqueios de marcha e perda de equilíbrio são avaliados por fisioterapeutas e educadores físicos. (Mittal *et al.*, 2019). A fisioterapia e a atividade física entram acompanhando toda a função motora, onde estão inclusos também os sintomas motores mais clássicos da DP (Miller *et al.*, 2020; Tsukita *et al.*, 2022; Tian *et al.*, 2022). Os níveis médios de atividade física regular foram significativamente associados a uma deterioração mais lenta da estabilidade postural e da marcha, atividades da vida diária e velocidade de processamento em indivíduos com DP. A longo prazo, a manutenção de altos níveis regulares de atividade física esteve fortemente associado a um melhor curso clínico da DP (Tsukita *et al.*, 2022). Uma metanálise de 14 ensaios clínicos randomizados, com um total de 516 participantes com DP, demonstrou que a atividade física foi responsável por uma melhora moderada e significativa na depressão em indivíduos com DP. A análise de subgrupos desse trabalho indicou que o exercício resistido por 60 a 90 minutos por mais de quatro vezes por semana por até 12 semanas teve um efeito significativo em indivíduos com DP com a doença há mais de cinco anos (Tian *et al.*, 2022).

A nutrição mantém os cuidados de acordo com a qualidade alimentar, como também avaliação do estado nutricional desse indivíduo (Shidfar *et al.*, 2016). As necessidades de ajustes no cardápio são necessárias visto que os indivíduos com DP podem ter ingestão insuficiente de fibras, cálcio, ferro, potássio e consumo excessivo de sódio. Esses dados são confirmados pelo trabalho brasileiro de Morais e colaboradores (Morais *et al.*, 2013) que fizeram a avaliação nutricional de 36 idosos com DP e avaliação do consumo alimentar por meio de registro do consumo estimado de três dias de 23 idosos com DP. Melhores formas de preparo dos alimentos, técnicas para



melhor absorção dos nutrientes, fracionamento adequado das refeições proteicas, tratamento da constipação e alteração da microbiota intestinal são importantes e necessários na prática clínica do nutricionista que trabalha com doenças neurodegenerativas.

### 2.5.3. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é indicado quando o paciente com a doença moderada a avançada perde qualidade de vida devido à resposta flutuante, discinesia problemática ou quando faz uso da levodopa e não responde ao tratamento. Abordagens cirúrgicas ablativas, como a destruição estereotáxica de núcleos cerebrais hiperativos fisiologicamente definidos (talamotomia, palidotomia), foram amplamente substituídas por Estimulação Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation* – DBS) usando geradores de pulso implantados. A principal vantagem da DBS sobre a lesão ablativa é que os parâmetros de estimulação podem ser personalizados de acordo com as necessidades do paciente para otimizar os benefícios. O núcleo subtalâmico e o globo pálido interno são os alvos mais frequentes para o tratamento DBS de indivíduos com DP com tremor incapacitante e/ou complicações motoras relacionadas à levodopa (Weaver *et al.*, 2009). Embora a DBS seja uma estratégia terapêutica comprovadamente eficaz, seu sucesso depende da seleção adequada dos indivíduos e da experiência e habilidade do cirurgião para otimizar os resultados e minimizar as complicações. Avanços na tecnologia DBS, como o uso de estimulação adaptativa, melhoria da conectividade, estimulação direcional e exploração de novos alvos, provavelmente determinarão melhor controle dos sintomas motores com menos efeitos adversos (Okun, 2019; Martínez-Fernández *et al.*, 2018).

### 2.5.4. Tratamento dos sintomas não motores

O tratamento dos sintomas não-motores é similar ao tratamento utilizado na população em geral, ou seja, não há terapia específica para indivíduos com DP (Armstrong e Okun, 2020). Os sintomas não motores podem piorar a incapacidade já existente em decorrência de sintomas motores e podem também reduzir a qualidade de vida. Muitos dos sintomas não motores não são devidamente reconhecidos e tratados de forma inadequada.

Uma revisão focada na medicina baseada em evidências (Seppi *et al.*, 2019), elaborada por um grupo de estudos da MDS, foi atualizada em 2019 e nela foram

identificados novos trabalhos clinicamente úteis (ou possivelmente úteis) relacionados com o tratamento de depressão, apatia, controle de impulsos e distúrbios relacionados, demência, psicose, insônia, sonolência diurna, sialorreia, hipotensão ortostática, disfunção gastrointestinal, disfunção urinária, disfunção erétil, fadiga e dor na DP. Já para o tratamento de transtornos de ansiedade, distúrbio comportamental do sono REM, sudorese excessiva, hiposmia ou disfunção oftalmológica não foram incluídos mais trabalhos e não foram identificadas intervenções clinicamente úteis para tratar o comprometimento cognitivo sem demência na DP. Os autores tiraram como conclusão que nos últimos anos houve um crescimento expressivo direcionado ao tratamento não motor da DP. Entretanto, novos tratamentos direcionados a sintomas não motores precisam continuar sendo prioridades de estudo pois os sintomas não motores podem afetar a qualidade de vida ainda mais que os problemas motores (Seppi *et al.*, 2019).

## **2.6. PREVENÇÃO E TRATAMENTO NUTRICIONAL DA PERDA DE PESO E DESNUTRIÇÃO**

Para que haja a prevenção do déficit calórico e consequente perda de peso não intencional, o indivíduo com DP deve realizar consultas regulares ao seu nutricionista, profissional responsável pelo acompanhamento do estado nutricional, avaliação física e antropométrica e montagem individualizada do cardápio. As consequências clínicas da desnutrição são inúmeras e podem ser graves, podendo reduzir a resposta aos tratamentos, ter prejuízo na resposta imune, piorar a resposta inflamatória desencadeando complicações da doença, induzindo morbidade e mortalidade (Molas *et al.*, 2017).

O estado nutricional e o de saúde como um todo, tanto a nível individual como em nível coletivo pode ser realizado por vários métodos: antropometria, exames físicos, marcadores bioquímicos, história clínica e também por questionários (Miller *et al.*, 2018). Até a data de publicação deste trabalho não existe um método padrão-ouro de escolha para a detecção precoce de desnutrição. São diversas as possibilidades e métodos que podem ser utilizados de acordo com a doença do indivíduo, incluindo as avaliações mais comuns como Avaliação Subjetiva Global (ASG), Mini-Avaliação Nutricional (MAN), Ferramenta de triagem de desnutrição e Ferramenta universal de triagem de desnutrição, Questionário nutricional simplificado de apetite, Índice de risco nutricional geriátrico (Taberna *et al.*, 2019). Ferramentas de triagem validadas como

a Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002), a qual permite identificar o risco nutricional em indivíduos com obesidade (Kondrup *et al.*, 2003; Leibovitz *et al.*, 2013) e os critérios GLIM (global leadership initiative on malnutrition) que permitem o diagnóstico de desnutrição na presença de índice de massa corporal (IMC) e adiposidade elevados (Cederholm *et al.*, 2019) também são importantes para a avaliação nutricional de indivíduos, independente de sobrepeso ou obesidade.

Cálculos com fórmulas matemáticas são utilizados para verificar as necessidades calóricas e de macronutrientes de todos os indivíduos, desde o nascimento até a senescência. Em indivíduos adultos e idosos são utilizadas fórmulas que podem levar em consideração o peso, altura, idade, composição corporal, quantidade de massa muscular e cada fórmula terá variáveis diferentes. Um dos cálculos mais utilizados para estimar as necessidades energéticas de indivíduos adultos acima de 19 anos é a necessidade estimada de energia (EER - *Estimated Energy Requirement*), que possui fórmulas diferentes para homens e mulheres e leva em conta o nível de atividade física (NAF). Outro cálculo muito utilizado é a equação de Harris e Benedict, a qual leva em conta a taxa metabólica basal (TMB), que é multiplicada por fatores de lesão/estresse e/ou fator térmico de algumas enfermidades (OMS/FAO, 2001).

De acordo com as recomendações adequadas de consumo de macronutrientes para adultos e idosos, destacam-se três: Quota dietética recomendada (Recommended Dietary Allowances - RDA), Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN) e o Instituto de Medicina (IOM). Tratando-se das recomendações de ingestão proteica ficam, respectivamente: 0,8g/kg/dia ou 10-15% das calorias totais (RDA); 1g/kg/dia 8-10% (crianças e adultos sadios que ingerem dietas com boa qualidade proteica e adequação energética), 10-12% (populações que consomem pequenas quantidades de proteínas de origem animal e que vivem em condições adversas) e 12-14% (idosos com ingestão energética reduzida por inatividade ou debilidade); 0,66g/kg/dia (EAR - *Estimated Average Requirement*) ou 0,8g/kg/dia (RDA) ou 10-35% das calorias totais (IOM). Em se tratando de lipídeos os valores são: menor que 30% das calorias totais (RDA), 20-25% das calorias totais (SBAN e IOM). As recomendações de acordo com os carboidratos, são: maior que 50% das calorias totais (RDA), 60-70% das calorias totais (SBAN) e 100g/dia (EAR) ou 130g/dia (RDA) ou 45-65% das calorias totais (IOM) (National Research Council, 1989; Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, 1990; Institute of Medicine, 2005).

## 2.7. PERDA DE PESO E DESNUTRIÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON

A desnutrição é um distúrbio que afeta grande parte da população idosa de modo geral e é também prevalente em indivíduos com DP devido a progressão da doença que, em muitos casos, é acompanhada de perda de peso acentuada por uma série de possíveis fatores. A dificuldade de mastigação devido à menor flexibilidade dos músculos mandibulares, aumento do gasto energético devido a tremores, falta de apetite, depressão, cuidado inadequado por parte dos cuidadores e/ou familiares, entre outros, são elementos importantes para serem identificados para se evitar desnutrição nos indivíduos com DP (Mancopes *et al.*, 2013).

MORAIS e colaboradores (Morais *et al.*, 2013) avaliaram desnutrição em indivíduos brasileiros com DP e observaram que aproximadamente 55,5% dos indivíduos apresentavam risco de desnutrição. Ao final de três anos de acompanhamento desses indivíduos, a proporção do risco de desnutrição aumentou em 11,4%. Esses autores, ao avaliarem os mesmos indivíduos pelo índice de massa corporal verificaram que a amostra foi considerada eutrófica ou com sobrepeso em 81,2% dos casos. Os dados de IMC disfarçaram a presença do risco nutricional dessa população. No entanto, o IMC é o índice mais rápido e fácil de ser aplicado no dia a dia dos consultórios e ambulatórios médicos e, por isso ele continua sendo uma medida de monitoramento altamente recomendada na rotina dos profissionais da saúde.

## 2.8. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

### 2.8.1. Avaliação antropométrica (conceitos gerais)

O diagnóstico do estado nutricional pode ser realizado a partir da avaliação antropométrica – método que consiste em avaliar as variações físicas de segmentos corporais específicos: peso, altura, circunferências da cintura e do quadril, diâmetro abdominal, circunferências do braço e da panturrilha e espessuras de dobras cutâneas (Madden e Smith, 2016). O indicador do estado nutricional mais utilizado em estudos populacionais é o IMC, que precisa apenas de duas medidas do indivíduo avaliado: peso e altura. Divide-se o peso pela altura ao quadrado e dessa forma é obtido o resultado em kg/m<sup>2</sup> (OMS, 1995). A classificação é disposta na tabela abaixo:

**Tabela 1:** Classificação do IMC, segundo a OMS (2005)

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação
< 18,5	Desnutrição
18,5 a 24,99	Eutrofia
25 a 29,99	Sobrepeso
30 a 34,99	Obesidade I
35 a 39,99	Obesidade II
> 40	Obesidade III

Fonte: Adaptado de OMS (2005).

### 2.8.2. Avaliação antropométrica no idoso

A composição corporal de um indivíduo idoso é diferente de um adulto, tendo elevação do tecido adiposo e redução do tecido muscular. Existe também uma redistribuição desse tecido adiposo, ficando mais reduzido nos membros e aumentando na região abdominal. Por conta desses e de tantos outros fatores que são característicos nessa parte da população, as referências utilizadas para a sua avaliação antropométrica devem também ser específicas. Pontos de corte do IMC para esse grupo etário são superiores aos dos adultos e isso deve ao fato dos idosos estarem mais susceptíveis a doenças e, por isso, precisam de um aporte maior de reserva de tecidos corporais, protegendo esse indivíduo da desnutrição. Os critérios diagnósticos nutricionais, de acordo com o IMC para idosos são:

**Tabela 2:** Classificação do IMC, segundo Lipschitz (1994)

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação
< 22	Desnutrição ou Magreza
22 a 27	Adequado ou Eutrófico
> 27	Excesso de peso

Fonte: Adaptado de Lipschitz (1994).

### 2.8.3. Mini Avaliação Nutricional

A MAN é uma ferramenta de controle e avaliação que pode ser utilizada para identificar indivíduos idosos com risco de desnutrição ou desnutridos. Ela é um exame nutricional válido e recomendado pela ESPEN. Dessa forma, ela permite a identificação antecipada dos riscos de desnutrição antes mesmo da ocorrência das

alterações de peso e/ou níveis séricos de proteína. Ela foi desenvolvida pelo Instituto Nutricional Nestlé (Nestlé Nutrition Institute), empresa que disponibiliza um guia detalhado para ajudar a completar a MAN e também a interpretar os resultados obtidos.

O estado nutricional avaliado pela MAN permite relacionar perda de peso, depleção de massa muscular e de gordura com a gravidade da DP. A partir de detecção da piora do quadro nutricional é importante ressaltar a existência de aumento do tempo de internação e exacerbação dos sintomas, piora do sistema imunológico, aumento da incapacidade e da mortalidade desses indivíduos (Shidfar *et al.*, 2016).

A MAN é utilizada para categorizar os pacientes como estado nutricional adequado, risco de desnutrição ou já desnutridos. A pontuação final prediz desnutrição (pontuação MAN 24–30, estado nutricional adequado; pontuação MAN 17–23,5, em risco de desnutrição; e pontuação MAN < 17, já desnutrido) (Vellas *et al.*, 1999).

### **3. JUSTIFICATIVA**

Sabe-se que mais de 50% dos casos de DP apresentam perda de peso durante o curso da doença devido a diversos fatores motores e não motores como disfunção olfatória, disfagia, problemas na coordenação mão-boca, redução da função cognitiva, desregulação neuroendócrina do apetite com um desequilíbrio de hormônios orexigênicos e anorexígenos e prejuízo na motilidade intestinal. Essa perda de peso pode subsequentemente levar ao risco de desnutrição ou a própria desnutrição estabelecida.

Os indivíduos com DP são, em sua maioria, idosos, e sujeitos ao processo fisiológico de senescência. A presença de sintomas não motores, bem como os sintomas motores da DP podem potencialmente aumentar a perda de peso e gerar desnutrição. Portanto, é importante compreender e documentar essas causas multifatoriais de perda de peso e desnutrição na DP.

### **4. OBJETIVOS**

O objetivo primário deste estudo foi, por meio de revisão sistemática da literatura, estabelecer sistematicamente se a desnutrição ou a perda de peso não intencional se correlacionam com a progressão da doença medida pelo escore HY e UPDRS.

O objetivo secundário foi correlacionar a desnutrição não intencional com os sintomas motores e não-motores, com o quadro cognitivo medido pelo MEEM ou MoCA e com a presença das complicações do tratamento com levodopa.

## 5. MÉTODOS

### 5.1. CONSTRUÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA

O presente estudo foi conduzido a partir da seguinte pergunta: “Qual a relação entre desnutrição ou perda de peso na progressão da doença do indivíduo com DP?” OU “Desnutrição ou perda de peso não intencional se correlacionam com a progressão da DP?”

A estratégia PICOS foi então definida como:

P: População: Indivíduos com DP;

I/E: Exposição: IMC ou MAN baixos por quaisquer motivos;

C: Comparação: Indivíduos com DP ou saudáveis sem perda de peso/desnutrição não intencional;

O: Desfechos: Pontuações no UPDRS e HY.

S: Estudos: Estudos observacionais (transversais, casos-controle e estudos de coorte).

### 5.2. REGISTRO NO PROSPERO

A presente revisão sistemática foi registrada na plataforma Prospero (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o número de protocolo CRD42020212197 e a escrita seguiu as recomendações para as revisões sistemáticas presentes no *checklist* PRISMA (Moher *et al.*, 2009; Shamseer *et al.*, 2015).

### 5.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A primeira busca eletrônica foi realizada em cinco bases de dados (PubMed, Web of Science, Scopus, Scielo e EMBASE) em março de 2021, com filtro de datas até dezembro de 2020. A segunda busca eletrônica foi feita em julho de 2023, com filtros de datas de janeiro de 2021 a julho de 2023. Os descritores pesquisados nas bases de dados foram “parkinson’s disease”, “weight loss”, “body weight”, “body composition”, “body mass index” e “malnutrition”, de acordo com as plataformas de

descritores MeSH, termos Emtree e DeCS. AND e OR foram os operadores booleanos utilizados nas buscas. Estratégias de busca:

PUBMED (#1 AND #2 = #3):

#1 (parkinson's disease [MeSH Terms]) OR (parkinson's disease)

#2 (((((((((weight loss [MeSH Terms]) OR (body weight [MeSH Terms])) OR (body mass index [MeSH Terms])) OR (body composition [MeSH Terms])) OR (malnutrition [MeSH Terms] OR (weight loss)) OR (body weight)) OR (body mass index)) OR (body composition)) OR (malnutrition))

#3 ((parkinson's disease [MeSH Terms]) OR (parkinson's disease)) AND (((((((((weight loss [MeSH Terms]) OR (body weight [MeSH Terms])) OR (body mass index [MeSH Terms])) OR (body composition [MeSH Terms])) OR (malnutrition [MeSH Terms] OR (weight loss)) OR (body weight)) OR (body mass index)) OR (body composition)) OR (malnutrition))

SCIELO (#1 AND #2 = #3):

#1 (parkinson's disease)

#2 (weight loss) OR (body weight) OR (body mass index) OR (body composition) OR (malnutrition)

#3 (ti:((ti:(\*parkinson's disease)))) AND ((body mass index) OR (body composition) OR (body weight) OR (weight loss) OR (malnutrition))

EMBASE (#1 AND #2 = #3):

#1 'parkinson disease':kw

#2 'weight loss':kw OR 'body weight':kw OR 'body mass index':kw OR 'body:kw composition':kw OR 'malnutrition':kw

#3 = 'parkinson disease':kw AND 'weight loss':kw OR 'body weight':kw OR 'body mass index':kw OR 'body:kw composition':kw OR 'malnutrition':kw

WEB OF SCIENCE (#1 AND #2 = #3):



#1 TI=(parkinson's disease)

#2 (((((AK=(parkinson's disease)) OR AK=(body mass index)) OR AK=(body weight)) OR AK=(body composition)) OR AK=(weight loss)) OR AK=(malnutrition)

#3 = TI=(parkinson's disease) AND (((((AK=(parkinson's disease)) OR AK=(body mass index)) OR AK=(body weight)) OR AK=(body composition)) OR AK=(weight loss)) OR AK=(malnutrition)

SCOPUS (#1 AND #2 = #3):

#1 'parkinsons disease'

#2 kw ('parkinsons disease' OR 'body mass index' OR 'body weight' OR 'body composition' OR 'weight loss' OR 'malnutrition')

#3 = 'parkinsons disease' AND kw ('parkinsons disease' OR 'body mass index' OR 'body weight' OR 'body composition' OR 'weight loss' OR 'malnutrition')

#### 5.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para ser considerado elegível para essa revisão sistemática, o estudo deveria ter caráter observacional, podendo ser transversal, caso-controle e coorte, conduzidos em indivíduos com DP e perda de peso ou desnutrição/risco de desnutrição. Os estudos elegíveis deveriam mensurar o peso dos indivíduos através do IMC e/ou MAN e medir a progressão da doença pelo estágio HY, além de ter ao menos o escore motor (parte III) da escala UPDRS. Para os objetivos secundários, foram analisados os estudos que tivessem escalas cognitivas, como o MEEM ou a MoCA, avaliação objetiva por escalas ou questionários da qualidade de vida e doses de levodopa e descrição de suas complicações clínicas. Foram elegíveis estudos publicados em inglês, português, espanhol ou francês, publicados até a data de 30 de julho de 2023.

Estudos sem medidas objetivas de peso, informações sobre o estágio da DP e escores motores e cognitivos da doença foram excluídos, assim como os relatos de casos, séries de casos e revisões.

#### 5.5. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca primária (fase 1) da literatura foi feita de janeiro a março de 2021. Nessa primeira fase, foram encontrados 9068 artigos. Essa busca foi exportada para o aplicativo RAYYAN e 4217 artigos foram identificados como duplicados e, então, deletados. Com isso, 4851 artigos entraram para a fase 2 que é a leitura de títulos e resumos.

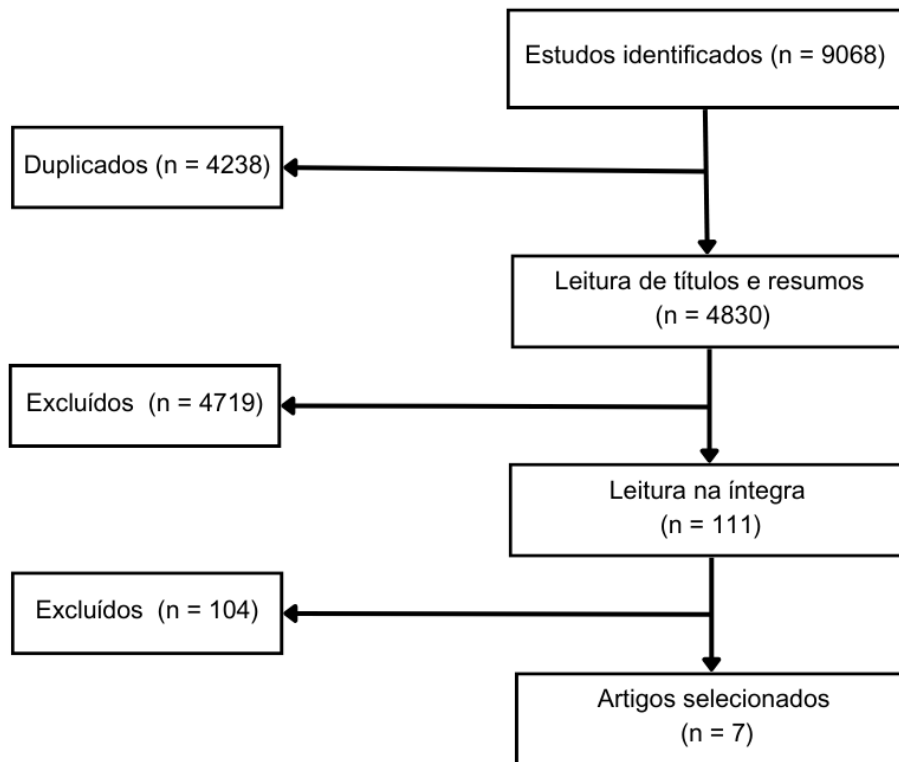
Na segunda fase, dois pesquisadores revisaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos inicialmente selecionados visando excluir possíveis trabalhos que não se encaixassem nos critérios de elegibilidade. Um terceiro revisor foi consultado apenas em caso de desacordo. Após a leitura de todos os títulos e resumos, 111 artigos foram selecionados para a leitura completa.

Na terceira fase, os estudos selecionados a partir dos títulos e resumos foram lidos na íntegra. A partir da análise dos 111 artigos, sete foram selecionados para a extração dos dados e inserção no trabalho. Os motivos da exclusão desses últimos artigos foram: apresentação no formato pôster, resumo, conferência, idioma (chinês, polonês, japonês, turco), editoriais, estudos randomizados, revisão sistemática, estudos que não se enquadravam nos critérios de inclusão.

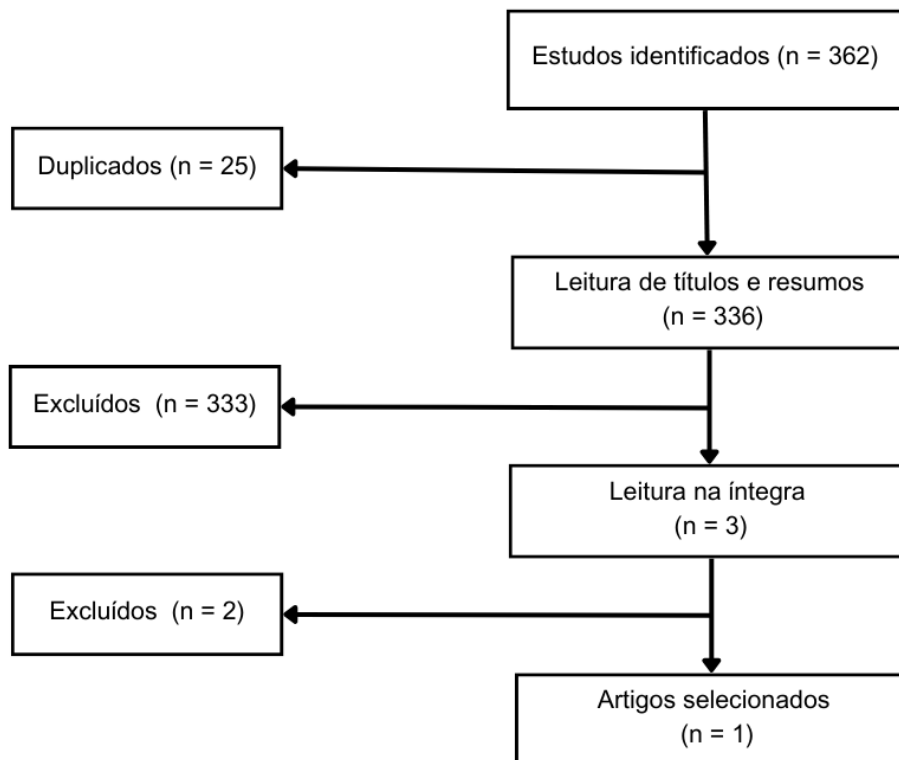
Na quarta fase, as referências dos sete estudos selecionados para a extração de dados foram lidas para se encontrar possíveis trabalhos que poderiam ser incluídos nessa revisão sistemática. Contudo, não foram encontrados mais artigos compatíveis com os critérios de inclusão ou eles se enquadravam nos critérios de exclusão. Após essa fase, dados dos estudos selecionados foram extraídos e serão expostos no decorrer da leitura deste trabalho.

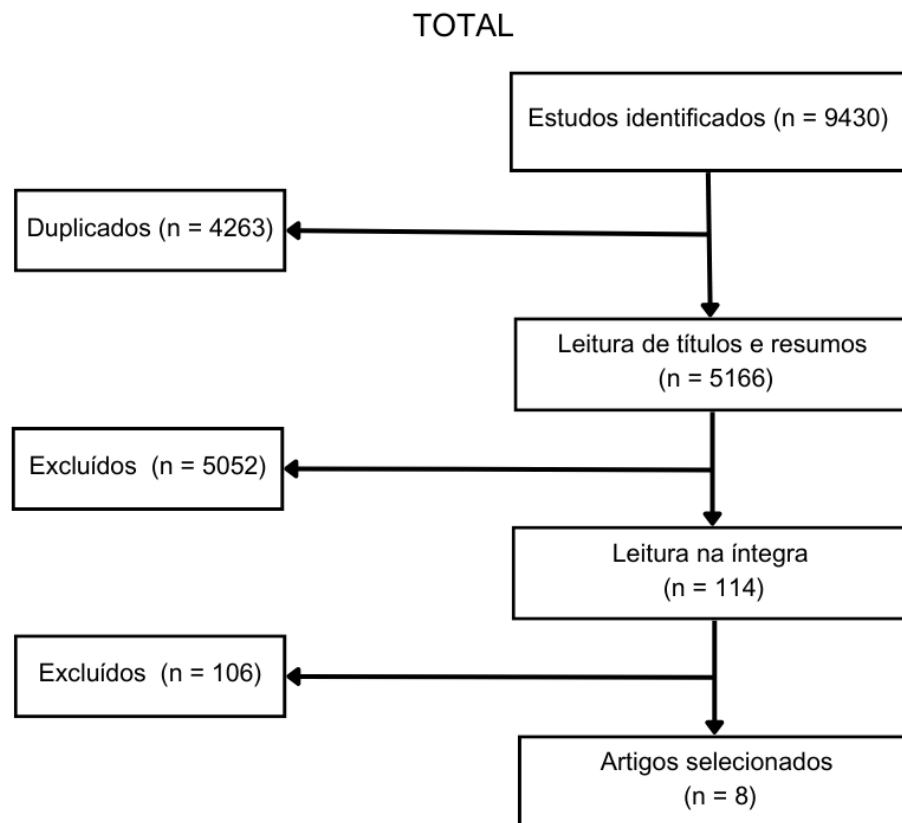
Uma quinta fase se fez necessária, pois já havia se passado um tempo considerável entre a primeira busca e a extração dos dados. Foi então realizada nova busca nas bases de dados em julho de 2023 e assim foi encontrado mais um artigo para extração de dados. Foi utilizado o filtro temporal entre 2021 e 2023. Foram encontrados mais 362 artigos, totalizando 9430 artigos, mas 25 eram duplicados, totalizando 4263 duplicados. Nessa segunda busca, três artigos foram selecionados para leitura completa e apenas um foi selecionado para a extração de dados. Houve, então, um total de 5188 artigos para a leitura de títulos e resumos, 114 artigos selecionados para leitura completa e oito tiveram seus dados extraídos. A Figura 1 mostra o fluxograma das etapas da seleção dos artigos.

## BUSCA 1



## BUSCA 2





**Figura 1.** Fluxograma delineando o processo de busca, exclusão e seleção da literatura.  
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

## 5.6. EXTRAÇÃO DOS DADOS

Dois pesquisadores extraíram de forma independente os seguintes dados dos estudos selecionados: desenho do estudo, ano de publicação, países onde foram conduzidos, número de participantes em cada grupo (intervenção/exposição e controles), período de observação (recrutamento), descrição das intervenções/exposições, avaliação cognitiva, antecedentes médicos (quando presentes), medicação utilizada, sexo, idade, idade no diagnóstico e tempo de duração da DP, escala UPDRS e HY, fatores motores e não motores associados à DP, medidas de avaliação física, IMC, MAN e medidas de avaliação de qualidade de vida.



## 5.7. RISCO DE VIÉS

Dois pesquisadores avaliaram de forma independente os riscos de viés conforme a ferramenta ROBINS-E tool (*risk of bias in non-randomized studies - of exposures*). De acordo com essa ferramenta, cada estudo é avaliado em sete domínios: (D1) risco de viés devido a confusão; (D2) risco de viés decorrente da medição da exposição; (D3) risco de viés na seleção de participantes para o estudo (ou para a análise); (D4) risco

de viés devido a intervenções pós-exposição; (D5) risco de viés devido a dados ausentes; (D6) risco de viés decorrente da medição do resultado e (D7) risco de viés na seleção do resultado relatado. A partir dessa análise, o artigo é indicado com baixo ou alto risco de viés e quando não há descrição dos dados necessários para a classificação, o risco de viés é dado como incerto. Discordâncias entre os pesquisadores foram sanadas após discussão entre os mesmos.

Cinco artigos demonstraram baixo risco de viés de forma geral, analisando os sete itens da ferramenta Robins-E dentro dos estudos e um estudo (Tomic *et al.*, 2017) apresentaram risco de viés devido a dados ausentes em relação aos critérios de inclusão. Nos trabalhos de Barichella e colaboradores (Barichella *et al.*, 2017) e Yong e colaboradores (Yong *et al.*, 2020) há viés metodológico de caracterização de amostra, caracterizado pelo quinto domínio do risco de viés da ferramenta ROBINS-E – os autores não informaram os critérios para a DP (MDS ou *United Kingdom PD Society Brain Bank Criteria*). A divisão específica é mostrada na Figura 2.

		Domínios do risco de viés (ROBINS-E)							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Total
Estudo	Barichella et al (2016)	+	+	+	+	-	+	+	-
	Bril et al (2017)	+	+	+	+	+	+	+	+
	Pak et al (2018)	+	+	+	+	+	+	+	+
	Reyes et al (2021)	+	+	+	+	+	+	+	+
	Tomic et al (2017)	+	+	+	+	-	+	+	-
	Wu et al (2020)	+	+	+	+	+	+	+	+
	Yang et al (2020)	+	+	+	+	+	+	+	+
	Yong et al (2020)	+	+	+	+	-	+	+	-

 Baixo risco  
 Algumas preocupações

**Figura 2.** Domínios do risco de viés  
 Fonte: Adaptado de Robins-E (2023)

## 6. RESULTADOS

Foram incluídos oito estudos que avaliaram o estado nutricional dos indivíduos a partir do IMC e/ou MAN. Foram quatro estudos observacionais transversais, três estudos de coorte e um estudo caso-controle. Os estudos incluídos foram publicados entre

2016 e 2021, provenientes dos países: China (2), Argentina (1), Itália (1), Filipinas (1), Malásia (1), Croácia (1) e Coreia (1).

Ao todo foram 2815 participantes (1577 homens). Quatro estudos apresentaram grupo controle, três deles eram controles saudáveis e o trabalho de Pak e colaboradores (Pak *et al.*, 2018) compararam de forma diferente, pois seus controles eram indivíduos com DP sem redução de IMC.

O maior número total de participantes foi do estudo de Barichella e colaboradores (Barichella *et al.*, 2017) que contou com 1200 participantes, sendo 646 do sexo masculino. Já o estudo que teve o menor número de participantes foi o de Reyes e colaboradores (Reyes *et al.*, 2021) com 95 participantes, sendo 45 homens.

Os critérios para DP utilizados nos estudos foram os Critérios do Banco de Cérebros do Reino Unido (*United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria*), os critérios da Sociedade Internacional de DP e distúrbios de movimento (*International Parkinson and Movement Disorder Society – MDS*). Os dados gerais e de identificação dos artigos estão descritos na Tabela 3.

Todos os trabalhos avaliaram IMC e a menor média foi de  $22,6 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$  (Wu *et al.*, 2020). Já a MAN foi avaliada por apenas três estudos (Bril *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2020; Tomic *et al.*, 2017). Bril e colaboradores (Bril *et al.*, 2017) obtiveram como resultado da MAN  $24,7 \pm 3,8$ , Yang e colaboradores (Yang *et al.*, 2020) informaram  $19,82 \pm 2,18$  (total),  $14,10 \pm 2,14$  (com risco de desnutrição ou desnutrido) e  $26,71 \pm 2,51$  (sem risco de desnutrição). Tomic e colaboradores (Tomic *et al.*, 2017) obtiveram em média  $22,13 \pm 3,98$  pontos, variando de 10,0 (mínimo) a 29,5 (máximo).

**Tabela 3:** Dados gerais e de identificação dos artigos.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	DP (M)	Controles (M)	Total(M)	Critério para DP
Barichella	2016	Itália	Estudo caso-controle	600(323)	600(323) – saudáveis	1200(646)	-
Bril	2017	Argentina	Estudo observacional transversal	114(60)	-	114(60)	United Kingdom PD Society Brain

							Bank Criteria
Pak	2018	Coreia	Observacional coorte retrospectivo	71(42)	100(68) – com DP	171(110)	MDS
Reyes	2021	Filipinas	Estudo observacional transversal	95(45)	-	95(45)	United Kingdom PD Society Brain Bank Criteria
Tomic	2017	Croácia	Estudo observacional transversal	96(57)	-	96(57)	United Kingdom PD Society Brain Bank Criteria
Wu	2020	China	Estudo observacional transversal	245(143)	213(128) – saudáveis	458(271)	MDS
Yang	2020	China	Observacional coorte prospectivo	556 (324)	-	556(324)	United Kingdom PD Society Brain Bank Criteria
Yong	2020	Malásia	Observacional coorte prospectivo	77(43)	48(21) – saudáveis	125(64)	-

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

## 6.1. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS (DESFECHOS PRIMÁRIOS)

### 6.1.1. Duração da DP

De acordo com os dados sobre a duração da DP, Barichella e colaboradores (Barichella *et al.*, 2017) foi o trabalho que incluiu indivíduos com DP com maior duração, chegando numa média de duração de 9,2 anos. Wu e colaboradores (Wu *et*

*al.*, 2020) incluíram indivíduos com menor duração da doença, em média  $\pm$  desvio padrão (dp) de  $23,9 \pm 18,4$  meses em indivíduos com DP com baixo peso e  $16,9 \pm 12,6$  em indivíduos com DP sem baixo peso.

No trabalho de Bril e colaboradores (Bril *et al.*, 2017) a maior duração da doença foi negativamente relacionada ao estado nutricional ( $p = 0,01$ ), que por sua vez teve correlação positiva com o peso corporal ( $p < 0,01$ ).

Barichella e colaboradores (Barichella *et al.*, 2017) obtiveram como resultados que o IMC era inversamente associado à duração da doença, ou seja, quanto menor o IMC, maior a duração da doença ( $p < 0,05$ ). A duração da doença foi diretamente associada tanto à dosagem de levodopa ( $p < 0,05$ ) quanto à ingestão de proteínas ( $p < 0,05$ ). Por esse motivo, na prática clínica, poderíamos sugerir ingestão proteica de 0,8-1,0 g/kg de peso corporal para otimizar a absorção de levodopa (Cereda *et al.*, 2010; Bauer *et al.*, 2013) Verificaram também que o estado nutricional (avaliado pela MAN) e o balanço energético negativo estiveram relacionados com a duração da doença ( $p < 0,05$ ).

Reyes e colaboradores (Reyes *et al.*, 2021) relataram que indivíduos com DP classificados como “abaixo do peso” apresentaram tendência à idade avançada e à maior duração da doença ( $p = 0,057$ ), contudo, não houve relevância estatística desse dado.

Yang e colaboradores (Yang *et al.*, 2020) verificaram que indivíduos com DP em risco de desnutrição e aqueles que estavam desnutridos apresentavam um curso mais longo da doença ( $p < 0,001$ ).

Wu e colaboradores (Wu *et al.*, 2020) abordaram que o IMC estava negativamente correlacionado com a duração da doença ( $p = 0,006$ ). Comparando-se os indivíduos com baixo peso e os sem baixo peso, aqueles com baixo peso possuíram maior duração da doença ( $p = 0,005$ ).

Não existem dados sobre associação entre duração da doença e perda de peso no trabalho de Yong e colaboradores (Yong *et al.*, 2020). Os autores relataram que embora a ingestão calórica total e a atividade física autorrelatadas tenham sido semelhantes ao longo de três anos, a perda de peso foi registrada em 41,6% dos pacientes, o ganho de peso em 16,9% e 41,6% permaneceram estáveis (dentro de



5% do peso basal). O IMC médio reduziu significativamente de 24,3 para 23,1 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) ao longo do estudo e a proporção de pacientes com baixo peso (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) dobrou de 6,5 para 13,0%. Logo, infere-se que existe relação entre perda de peso e duração da doença visto que é uma coorte de três anos e ao longo desse período 41,6% dos indivíduos com DP perderam peso.

Pak e colaboradores (Pak *et al.*, 2018) não encontraram correlação com significância estatística de acordo com a duração da doença entre indivíduos com redução de IMC e indivíduos sem redução de IMC ( $p = 0,57$ ).

Tomic e colaboradores (Tomic *et al.*, 2017) não viram correlação com significância estatística entre duração da doença e piores valores na MAN ( $p = 0,125$ ).

#### 6.1.2. Gravidade da DP: UPDRS

De acordo com a análise e comparação dos dados dos trabalhos em relação à escala UPDRS, observamos que todos os autores informaram pelo menos a UPDRS-parte III. Barichella e colaboradores (Barichella *et al.*, 2017) e Reyes e colaboradores (Reyes *et al.*, 2021) informaram as partes I, II, III, IV e a total, Bril e colaboradores (Bril *et al.*, 2017) informaram as partes I, II, III e IV, e Pak e colaboradores (Pak *et al.*, 2018) informaram a II e III, enquanto Yong e colaboradores (Yong *et al.*, 2020) e Tomic e colaboradores (Tomic *et al.*, 2017) informaram apenas a parte III. Yang e colaboradores (Yang *et al.*, 2020) separaram os indivíduos com DP e “nutrição adequada” e os com DP e “com risco de desnutrição ou desnutridos” de acordo com a escala UPDRS-III e Wu e colaboradores (Wu *et al.*, 2020) fizeram parecido, separando a análise da escala UPDRS dos indivíduos com DP em indivíduos com e sem baixo peso.

Cinco trabalhos verificaram significância estatística dos resultados obtidos na escala UPDRS com algum tipo de parâmetro de avaliação nutricional – IMC ou MAN – avaliando indivíduos com DP e controles (com ou sem DP) com risco de desnutrição, desnutridos, com ou sem baixo peso ou estado nutricional geral.

Em três trabalhos não houveram diferenças significativas e/ou associação dos resultados obtidos na escala UPDRS ao estado nutricional ou perda de peso ou desnutrição.

Bril e colaboradores (Bril *et al.*, 2017) associaram a pontuação UPDRS II + III à redução da função cognitiva ( $p = 0,01$ ), que foi positivamente relacionada ao pior estado nutricional ( $p = 0,01$ ).

Barichella e colaboradores (Barichella *et al.*, 2017) não associaram escala UPDRS à perda de peso e nem a nenhuma outra variável. Os dados apresentados sobre essa escala foram apenas apresentados como característicos da população estudada (o trabalho associa indivíduos com e sem DP e as análises são baseadas nesses grupos, ou seja, não há como comparar essa variável entre os grupos pois somente o grupo DP que apresenta esses dados).

Reyes e colaboradores (Reyes *et al.*, 2021) não observaram diferenças significativas entre os grupos em termos de pontuação total do MDS-UPDRS ( $p = 0,322$ ) ou qualquer um dos quatro domínios componentes (Partes I-IV;  $p = 0,315$ ;  $0,853$ ;  $0,725$ ;  $0,217$ , respectivamente), associados ao estado nutricional, de acordo com a ASG.

Yang e colaboradores (Yang *et al.*, 2020) mostraram que indivíduos com “risco para desnutrição e desnutridos” e indivíduos com “nutrição adequada” possuem diferença estatística em relação à escala UPDRS-III ( $p < 0,001$ ), concluindo que o primeiro grupo possuiu resultado pior que o segundo. Os autores verificaram que indivíduos com DP em risco de desnutrição e aqueles que estavam desnutridos apresentavam sintomas motores mais graves (UPDRS-III) ( $p < 0,001$ ).

Wu e colaboradores (Wu *et al.*, 2020) mostraram que indivíduos com DP e baixo peso comparados com indivíduos com DP e sem baixo peso obtiveram diferença estatística em relação aos resultados nas escalas UPDRS motor ( $p < 0,001$ ), apresentando maior pontuação nessa escala.

Yong e colaboradores (Yong *et al.*, 2020) abordaram que os índices de gravidade da doença (MDS-UPDRS parte III e porcentagem de pacientes com complicações na resposta motora, com  $p < 0,001$ ) aumentaram significativamente ao longo de três anos, refletindo a progressão da doença.

Pak e colaboradores (Pak *et al.*, 2018) mostraram que nenhum dos indivíduos com DP apresentou complicações motoras no início do estudo e os escores totais do MDS-UPDRS IV não mostraram diferenças significativas entre os subconjuntos de DP com perda de IMC ( $p = 0,469$ ).

Sintomas motores medidos com UPDRS parte III ( $p = 0,001$ ) correlacionaram-se negativamente com a MAN no trabalho de Tomic e colaboradores (Tomic *et al.*, 2017).

### 6.1.3. Estágio da DP: Hoehn e Yahr

Ao analisarmos a escala HY dos trabalhos selecionados, observamos uma heterogeneidade vista também nos demais parâmetros avaliados, logo, com essa escala não seria diferente. Bril e colaboradores (Bril *et al.*, 2017) e Barichella e colaboradores (Barichella *et al.*, 2017) compartilharam valores absolutos (totais) da escala, mas não há comparação entre as outras variáveis. Pak e colaboradores (Pak *et al.*, 2018) informaram o estágio 1 e 2, Reyes e colaboradores (Reyes *et al.*, 2021) informaram dados da escala HY modificada, notificando os estágios 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4 e 5. Yong e colaboradores (Yong *et al.*, 2020) fizeram bem parecido aos autores anteriores, informando os estágios de 1 a 5, contudo não abordam sobre comparações desta variável com as demais variáveis do trabalho. Por fim, Yang e colaboradores (Yang *et al.*, 2020), Wu e colaboradores (Wu *et al.*, 2020) e Tomic e colaboradores (Tomic *et al.*, 2017) subdividiram os indivíduos com DP em “risco de desnutrição ou desnutridos” ou “com baixo peso” e indivíduos com DP “com nutrição adequada” ou “sem baixo peso”, informando não só as diferenças dessas populações quanto à escala HY, mas também com as demais escalas, IMC, duração da doença e dose de levodopa nos indivíduos com DP, tais dados serão expostos nesta mesma sessão do trabalho.

Quatro trabalhos associaram o estado nutricional – IMC, MAN ou ASG – a piores valores na escala HY. Dois trabalhos não encontraram significância estatística entre parâmetros nutricionais ou perda de peso ou desnutrição/risco de desnutrição aos valores encontrados na escala HY. Dois trabalhos não fizeram comparações e/ou análises da escala HY a outras variáveis abordadas nos estudos.

O trabalho de Bril e colaboradores (Bril *et al.*, 2017) não analisou o estágio HY com os demais parâmetros avaliados no estudo. Os autores dispõem no trabalho que houve uma avaliação clínica e que os indivíduos participantes apresentaram na avaliação clínica uma mediana (intervalo) do estágio HY de 2 (1-4). Relataram também que seu trabalho teve uma limitação que foi não apresentar o estágio V HY dos participantes, impossibilitando estabelecer os determinantes propostos por estudos anteriores, como dificuldade de deglutição ou sintomas motores graves que

aumentam o gasto energético, que, por sua vez, poderiam apresentar algum impacto no peso corporal durante os estágios posteriores da DP.

Barichella e colaboradores (Barichella *et al.*, 2017) obtiveram como resultados que o IMC foi inversamente associado à gravidade da doença (HY), ou seja, quanto menor o IMC, maior era a gravidade da doença ( $p < 0,005$ ). Verificaram também que o estado nutricional (avaliado pela MAN) e o balanço energético estavam relacionados com a gravidade da doença (HY) ( $p < 0,05$ ).

Reyes e colaboradores (Reyes *et al.*, 2021) fizeram comparações entre grupos de fatores clínicos e sociodemográficos com base na classificação do IMC para populações estudadas (“abaixo do peso”, “peso adequado” e “acima do peso/obeso”) e, ao analisar estatisticamente o estágio HY ao IMC não encontraram significância estatística ( $p = 0,412$ ). Também não houve resultado significativo estatisticamente da análise univariada entre o estágio HY e a ASG ( $p = 0,577$ ).

Yang e colaboradores (Yang *et al.*, 2020) subdividiram os indivíduos do estudo em “com risco de desnutrição e desnutrido” e “nutrição adequada”. Quando esses dois grupos foram comparados de acordo com a escala HY, o grupo “com risco de desnutrição e desnutrido” possuiu pior resultado ( $p < 0,001$ ) em relação ao outro grupo, ou seja, verificaram que indivíduos com DP em risco de desnutrição e aqueles que estavam desnutridos apresentavam um estágio mais elevado de DP de acordo com a classificação de HY ( $p < 0,001$ ).

Wu e colaboradores (Wu *et al.*, 2020) mostraram que indivíduos com DP e baixo peso comparados com indivíduos com DP e sem baixo peso obtiveram diferença estatística em relação aos resultados na escala HY ( $p < 0,001$ ), apresentando maior pontuação nessa escala.

Pak e colaboradores (Pak *et al.*, 2018) mostraram que não houveram diferenças estatísticas significantes no follow-up de 2 anos dos indivíduos com DP com perda de IMC e dos sem perda do IMC de acordo com o estágio HY ( $p = 0,824$ ).

A escala HY dos indivíduos do estudo de Tomic e colaboradores (Tomic *et al.*, 2017) foi correlacionada negativamente com a MAN ( $p = 0,001$ ).

## 6.2. DESFECHOS SECUNDÁRIOS

### 6.2.1. Cognição (escalas MoCA ou MEEM)

Bril, Reyes, Wu, Yong e Pak (Bril et al., 2017; Reyes et al., 2021; Wu et al., 2020; Yong et al., 2020; Pak et al., 2018) utilizaram a escala cognitiva MoCA para avaliar os participantes de seus trabalhos. Já Barichella, Yang e Tomic (Barichella et al., 2017; Yang et al., 2020; Tomic et al., 2017) utilizaram o MEEM. Tomic e colaboradores, além disso, separaram também a escala cognitiva de acordo com os indivíduos com DP sem risco para desnutrição, com risco de desnutrição e desnutridos. Houve uma heterogeneidade nesses dados e certa dificuldade em comparação dos dados, visto que alguns autores avaliaram indivíduos que estavam acima de um determinado valor da escala e outros indicaram números absolutos e seus correspondentes desvios-padrão.

Dois dos trabalhos (Barichella et al., 2017; Reyes et al., 2021) não compararam os valores obtidos na escala cognitiva pois apenas adicionam nos estudos indivíduos com valores acima de pontos de corte preestabelecidos nos trabalhos. Um dos estudos encontrou significância estatística ao se relacionar a redução da função cognitiva aos valores da escala UPDRS. Dois associaram também aos valores do estado nutricional ou risco de desnutrição/desnutridos à função cognitiva. Um dos estudos comparou indivíduos com DP com e sem baixo peso e mostrou que os com baixo peso possuíam menores valores na escala cognitiva. Três trabalhos não encontraram diferença significativa entre estado nutricional relacionados à piora dos valores de escala cognitiva.

Barichella e colaboradores (Barichella et al., 2017) incluíram em seu estudo apenas indivíduos que possuíam valores da escala MEEM acima de 24, ou seja, valores considerados normais e não compararam tais valores com as demais variáveis do estudo. Reyes e colaboradores (Reyes et al., 2021) utilizaram a escala MoCA em sua versão filipina e o valor de corte adotado pelos autores foi  $>21$ , também não fizeram análises associando esse dado a outras variáveis. Yang e colaboradores (Yang et al., 2020), além de mostrarem os valores totais da análise a partir do MEEM separaram os indivíduos com DP e “nutrição adequada” e os com DP e “com risco de desnutrição ou desnutridos” de acordo com a escala cognitiva e diversos outros parâmetros que foram expostos no decorrer deste trabalho.

Bril e colaboradores (Bril *et al.*, 2017) avaliaram que a pontuação UPDRS II + III foi associada à redução da função cognitiva ( $p = 0,01$ ), que por sua vez teve correlação positiva com o estado nutricional - MAN ( $p = 0,01$ ). Houve também correlação significativa entre peso corporal e pontuação da MoCA ( $p < 0,05$ ) e estado nutricional - MAN ( $p = 0,004$ ).

Yang e colaboradores (Yang *et al.*, 2020) verificaram que indivíduos com DP em risco de desnutrição e aqueles que estavam desnutridos apresentavam um nível cognitivo mais baixo em relação ao grupo “nutrição adequada” de acordo com o MEEM ( $p < 0,001$ ).

Wu e colaboradores (Wu *et al.*, 2020) mostraram que indivíduos com DP e baixo peso comparados com indivíduos com DP e sem baixo peso obtiveram diferença estatística em relação aos resultados na escala cognitiva MEEM ( $p < 0,001$ ), mostrando que os indivíduos com baixo peso pontuaram menos que os sem baixo peso.

Yong e colaboradores (Yong *et al.*, 2020) não encontraram significância estatística ao fim de sua coorte em relação à escala cognitiva MoCA ao se comparar os indivíduos antes e após os 3 anos de follow-up ( $p = 0,611$ ).

Pak e colaboradores (Pak *et al.*, 2018) mostraram que não houveram diferenças estatísticas significantes no follow-up de 2 anos dos indivíduos com DP com perda de IMC e dos sem perda do IMC de acordo com a escala cognitiva MoCA ( $p = 0,329$ ).

Tomic e colaboradores (Tomic *et al.*, 2017) correlacionaram negativamente estado nutricional à depressão ( $p = 0,004$ ), assim como à MAN ( $p = 0,002$ ) e abordaram que a pontuação do MEEM foi semelhante nos três grupos ( $p = 0,335$ ), porém sem significância estatística.

#### 6.2.2. Uso de levodopa

De forma geral, os trabalhos selecionados para análise associaram piores estados nutricionais (desnutrição, risco para desnutrição, perda de peso ou IMC) ao aumento do uso de levodopa diário, sendo ao longo do tempo ou em comparação com controles sem piora do estado nutricional.

Barichella e colaboradores (Barichella *et al.*, 2017) obtiveram como resultados que o IMC foi inversamente associado às complicações motoras relacionadas à levodopa, ou seja, quanto menor o IMC, maior eram as complicações motoras relacionadas à

levodopa ( $p < 0,05$ ). Verificaram que o estado nutricional (avaliado pela MAN) e o balanço energético negativo tinham associação às complicações motoras relacionadas à levodopa ( $p < 0,05$ ). Indicaram no trabalho modelos de regressão linear univariada com associação da dosagem diária de levodopa. Evidenciaram com esses dados relevância estatística ( $p < 0,01$ ) em relação a: idade de início da doença, duração da doença, estágio HY, uso de agonista dopaminérgico, constipação, excesso de ingestão proteica e redistribuição de proteína da dieta. Modelos de regressão linear multivariada com associação da dosagem diária de levodopa evidenciaram relevância estatística ( $p < 0,05$ ) de acordo com as mesmas variáveis dos modelos univariados.

Bril e colaboradores (Bril *et al.*, 2017) observaram que a dose de levodopa estava relacionada à duração ( $p = 0,025$ ) e gravidade da DP – UPDRS II + III ( $p < 0,001$ ).

Reyes e colaboradores (Reyes *et al.*, 2021) relataram que indivíduos com DP classificados como “abaixo do peso” apresentaram maior LEDD cumulativo ( $p = 0,095$ ), fato que pode estar associado à maior duração da doença e gravidade da mesma, como já visto nos demais dados avaliados desse artigo.

Wu e colaboradores (Wu *et al.*, 2020), Pak e colaboradores (Pak *et al.*, 2018) e Tomic e colaboradores (Tomic *et al.*, 2017) não abordaram sobre o uso de levodopa e nem apresentaram esses dados em seu trabalho.

Na comparação entre os dois grupos do estudo de Yang e colaboradores (Yang *et al.*, 2020) observou-se que o grupo com “risco de desnutrição e desnutridos” possuiu maiores doses de levodopa/dia ( $p < 0,009$ ) em relação ao grupo “nutrição adequada”.

Yong e colaboradores (Yong *et al.*, 2020) encontraram significância estatística ao fim de sua coorte em relação ao aumento do uso de LEDD ao se comparar os indivíduos antes e após os 3 anos de follow-up ( $p < 0,001$ ).

As tabelas 4 e 5 detalham os principais dados dos artigos, os quais são os nossos objetos de estudo – número de participantes com DP, controles, idade dos participantes, gravidade da doença pelo escore HY, escalas cognitivas (MoCA ou MEEM), escala de sintomas da doença (UPDRS), duração da doença, IMC dos indivíduos com DP e dos controles e, por fim, doses de levodopa.

**Tabela 4:** Características demográficas e clínicas de indivíduos com DP e controles com ou sem a doença).

Autor	DP (M)	Controles (M)	Idade (DP)	Idade (controles)	IMC (DP)	IMC (controles)
Barichella	600(323)	600(323) (saudáveis)	68,6 (9,4)	69,3 (8,8)	26,2 (4,9)	28,5 (6,4)
Bril	114(60)	-	66,1 ± 9,8	-	29,4 ± 4,6	-
Pak	71(42)	100(68)	62,8 ± 8,9 (63; 56-70)	62,1 ± 10,1 (63; 55-69)	27,4 ± 4,7 (27,5; 23,9-29,7)	26,1 ± 3,9 (25,5; 23,4- 28,9)
Reyes	95(45)	-	66,7 (11,5)	-	24,5 (4,2)	-
Tomic	96(57)	-	70,22 - 8,598	-	29,4569 - 5,91,046	-
Wu	245(143)	213(128) (saudáveis)	64,5 ± 10,9	65,4 ± 11,3	22,6 ± 3,4	24,1 ± 3,6
Yang	556(324)	-	68,37±10,47	-	23,07 ± 3,33 (total) 22,51 ± 3,26 (Risco de desnutrição e desnutridos) 24,31 ± 3,15 (Nutrição adequada)	-
Yong	77(43)	48(21) (saudáveis)	65,6 ± 8,9	62,6 ± 7,1	23,1 (22,2, 23,9)	25,3 (24,2, 26,3)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

**Tabela 5:** Características demográficas, clínicas e medicamentosas de indivíduos com DP.

Autor	DP (M)	Gravidade da doença (HY)	Escala cognitiva	Escala UPDRS	Duração da doença (anos)	IMC (DP)	Dose de LEVODOPA
Barichella	600(323)	2,4 (0,9)	MEEM > 24	I – 2,2 (2,1) II – 14,2 (8,5) III – 23,1 (13,0) IV – 3,0 (2,9) Total – 42,5 (17,9)	9,2 (7,0)	26,2 (4,9)	522 (281)
Bril	114(60)	2 (1–4)	26,0 ± 2,7 (MoCA)	I – 7,8 ± 5,2 II – 10,0 ± 7,3	8,3 ± 5,6	29,4 ± 4,6	689,5 ± 506,4



				III – 21,2 ± 11,2 IV – 5,4 ± 3,9			
Pak	71(42)	1 - 31 2 - 40	26,8 ± 2,7 (27; 25-29) (MoCA)	II – 6,1 ± 4,3 (5; 3-8) III – 21,9 ± 9,1 (20; 15-28)	7,9 ± 7,6 (7; 3-11)	27,4 ± 4,7 (27,5; 23,9- 29,7)	-
Reyes	95(45)	1 – 0 1.5 – 1(1.1%) 2 – 44(46,3%) 2.5 – 23(24,2%) 3 – 11(11,6%) 4 – 14(14,7%) 5 – 2(2,1%)	MoCA-P > 21 (versão filipina)	I - 6 (7) II - 9 (7) III - 21 (14) IV - 0 (0) Total - 39 (23)	5,0 (6,0)	24,5 (4,2)	400 (450)
Tomic	96(57)	2 - 0,5 (média)	MEEM Me (25%–75%) 26,0 (23,0– 28,0) (Adequado) 25,0 (22,8– 27,3) (Sob o risco de desnutrição) 26,5 (24,5– 28,0) (Desnutrido)	III - 19,34 - 13,529 (total) 15,0 (9,0–21,0) (Adequado) 17,0 (10,8– 25,3) (Sob o risco de desnutrição) 21,0 (16,0– 53,8) (Desnutrido)	5,79 - 4,542 (total) ≤5 anos: 22 (62,9%) (Adequado) 30 (Sob o risco de desnutrição) (55,6%) 4 (50,0%) (Desnutrido) >5 anos: 13 (37,1%) (Adequado) 24 (44,4%) (Sob o risco de desnutrição) 4 (50,0%) (Desnutrido)	29,4569 - 5,91,046 (média)	-
Wu	245(143)	3,2 ± 0,9 (DP com baixo peso) 2,4 ± 0,8 (DP sem baixo peso)	MoCA 23,6 ± 4,6 (total) 20,3 ± 5,0 (DP com baixo peso)	III – 23,7 ± 9,5 (DP com baixo peso) 17,1 ± 8,1 (DP sem baixo peso)	23,9 ± 18,4 (meses) (DP com baixo peso)	22,6 ± 3,4	-

			24,5 ± 3,9 (DP sem baixo peso)		16,9 ± 12,6 (DP sem baixo peso)		
Yang	556(324)	2,41 ± 0,73 (total) 2,64 ± 0,73 (Risco de desnutrição e desnutridos) 1,88 ± 0,57 (Nutrição adequada)	MEEM 27,61 ± 2,17 (total) 27,37 ± 2,28 (Risco de desnutrição e desnutridos) 28,15 ± 1,78 (Nutrição adequada)	III – 25,02 ± 12,37 (total) 29,47 ± 11,34 (Risco de desnutrição e desnutridos) 15,01 ± 7,80 (Nutrição adequada)	6,34 ± 4,8 (total) 7,38 ± 4,97 (Risco de desnutrição e desnutridos) 4,10 ± 3,48 (Nutrição adequada)	23,07 ± 3,33 (total) 22,51 ± 3,26 (Risco de desnutrição e desnutridos) 24,31 ± 3,15 (Nutrição adequada)	420,32 ± 231,52 (total) 438,23 ± 256,15 (Risco de desnutrição e desnutridos) 393,52 ± 243,80 (Nutrição adequada)
Yong	77(43)	1 - 1 (1,3) 2 - 25 (52,6) 3 - 15 (30,3) 4 - 4 (9,2) 5 - 3 (5,3)	24,7 ± 5,5 (MoCA)	III – 39,3 ± 13,8	8,4 ± 5,5	23,1 (22,2, 23,9)	749,2 ± 475,2

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

## 7. DISCUSSÃO

O objetivo dessa revisão sistemática foi estabelecer sistematicamente se a desnutrição/perda de peso não intencional é afetada/piorada pela progressão da doença em indivíduos com DP. Incluímos 8 estudos de 7 países. Notamos que houveram desequilíbrios/discordâncias nos resultados de cada trabalho, como também nos métodos de avaliação do estado nutricional – nosso foco principal eram as análises com os dados de IMC pelo fato de ser um dado de fácil acesso, rápido, prático, de baixo custo e que era mais prevalente nos artigos. Alguns trabalhos publicados avaliaram mais precisamente a desnutrição por outro método, que é a MAN, método esse que avalia pontos importantes do estado nutricional de um indivíduo e o classifica em risco de desnutrição ou desnutrido mesmo que esse indivíduo esteja com o peso adequado/elevado de acordo com os parâmetros relacionados ao IMC.

A desnutrição é um problema comum experimentado por indivíduos com DP. Além disso, a perda de peso é um fator que está fortemente associado com a desnutrição em indivíduos com DP (Kacprzyk et al., 2022). Esse sinal já é percebido logo no início da DP, em indivíduos recém diagnosticados, e pode ir piorando no curso da doença, avançando cada vez mais em relação à declínio cognitivo, discinesia, hipotensão ortostática, piores escores nas escalas UPDRS e HY, como também maiores doses de levodopa, podendo então acarretar em piora dos sintomas motores, afetando ainda mais a qualidade de vida do portador da doença (Akbar et al., 2015; Ma et al., 2018; Sheard et al., 2014). Um trabalho de 2023 (Zhang et al., 2023) concluiu que alto estágio HY, como altos escores do Questionário de Congelamento da Marcha, baixo colesterol total e baixo ácido úrico foram fatores de risco para desnutrição em indivíduos com DP com congelamento de marcha.

Um corpo em homeostase energética é aquele que tem um balanço energético equilibrado em relação ao quanto se gasta e o quanto se consome em calorias. O corpo humano está programado para se adaptar ao equilíbrio do balanço energético e em indivíduos saudáveis a entrada de energia é igual à saída. Contudo, em indivíduos com DP esse balanço pode estar prejudicado por diversos fatores metabólicos, psicológicos e também externos, como o uso de drogas que buscam estabilizar sintomas da doença. Nos estágios iniciais da DP, sintomas como disfunção sensorial (hiposmia) e disfunção gastrointestinal (eixo intestino-cérebro e microbiota intestinal) podem estar associados à perda de peso devido à diminuição do consumo de alimentos e alteração da microbiota intestinal (disbiose), respectivamente. Com o decorrer do tempo e evolução da doença, quando os sintomas motores são mais comuns, o gasto energético tende a aumentar, fazendo com que o balanço energético seja ainda mais voltado para o déficit calórico (Ma et al., 2018).

O balanço energético negativo, que é motivo da perda de peso e risco de desnutrição, mostra que o gasto de energia é maior que a ingestão calórica (Ma et al., 2018). Ele pode estar associado a diversos fatores, como hiposmia, que é um dos primeiros sintomas não motores da DP; tremor e rigidez, associados ao aumento da TMB (Xiao et al., 2014). Um outro preditor de perda de peso e risco para desnutrição é a disfunção gastrointestinal e alteração da microbiota intestinal, associada a constipação e/ou disbiose, que é comum em pacientes com DP e pode preceder os sintomas motores muitos anos antes do diagnóstico da doença (Sampson et al., 2016).

A intervenção nutricional é incentivada em diversos estudos por se tornar um fator primordial e necessário para a melhora da qualidade de vida dos portadores de DP, visto que a detecção precoce do risco para desnutrição e perda de peso desses indivíduos possibilita melhora dos aspectos negativos não motores da DP. Indivíduos desnutridos mostraram qualidade de vida mais baixa em relação aos pacientes bem nutridos e a correta intervenção nutricional está associada ao bem-estar emocional desses indivíduos (Sheard et al., 2014). Com isso, métodos de avaliação e estratégias de manejo adequados da condição de desnutrição/ risco de desnutrição, pois é um fator muitas das vezes negligenciado por parte dos profissionais que assistem o indivíduo e também pelos familiares/cuidadores.

Um dos parâmetros mais sensíveis para a avaliação da desnutrição é a MAN. Ela se torna útil quando parâmetros bioquímicos e IMC ainda não acusam alteração no estado nutricional do indivíduo. Introduzida inicialmente para avaliar pacientes geriátricos que poderiam ter risco de desnutrição, essa ferramenta se mostrou importante para detectar precocemente alterações metabólicas e mudanças de hábitos nos indivíduos que poderiam ser candidatos à desnutrição e/ou perda de peso não intencional. Ela inclui diversos componentes, tais como: perda de peso, difícil acesso alimentar nos últimos 3 meses, alterações na atividade física, estresse psicológico e doença aguda no mesmo período, bem como medidas antropométricas, olfato e paladar alterados, ou fragilidade. A MAN é composta por dezoito questões divididas em quatro domínios. No entanto, há também uma versão mais reduzida chamada MNA-SF, que apresenta seis perguntas, sendo considerada tão eficaz quanto a versão completa. Após aplicar esse questionário reduzido e ter uma pontuação igual ou inferior a 11 pontos, a versão completa deve ser aplicada para avaliação adequada e o paciente é considerado em risco de desnutrição (Reber et al., 2019). Contudo, no dia a dia dos ambulatórios e consultórios médicos tal avaliação torna-se pouco prática pelo tempo despendido para sua correta aplicação. Por isso também o nosso objeto de estudo e pesquisa foi o IMC, que, apesar de ser menos sensível é mais fácil e rotineiro nos ambulatórios e consultórios.

Um estudo recente que avaliou a prevalência da desnutrição em 1478 indivíduos com DP e controles saudáveis mostrou que a desnutrição está mais associada ao sexo masculino, idade mais avançada, doses diárias de levodopa mais altas, sintomas motores e problemas de percepção/alucinações mais graves, como também

depressão mais grave e discinesia, indicando que fatores de risco multidimensionais para a desnutrição na DP devem ser levados a sério (Jiang et al., 2022). Outro ponto importante é a sarcopenia, que é caracterizada como a perda de força e massa muscular esquelética com o processo de senescência (Cruz-Jentoft e Sayer, 2019) e uma atual revisão sistemática mostrou que os sinais de provável sarcopenia e baixa força muscular são comuns na DP e em distúrbios relacionados ao Parkinson (Hart et al., 2023).

Um ponto de destaque para essa revisão sistemática é devido ao fato de termos focado em quatro variáveis principais (escalas UPDRS, HY e cognitiva e dosagem de levodopa). Tais variáveis relacionadas à DP podem ser também relacionadas à piora do estado nutricional, sendo ele avaliado pelo IMC, perda de peso, MAN ou ASG. As demais revisões sistemáticas sobre esse tema descrevem diversos pontos em que não vemos muitos dados para comparação nos trabalhos publicados, diferente da presente revisão sistemática. Colocamos nossos esforços nesses pontos que destacamos visando o melhor entendimento e direcionamento do leitor para seu estudo.

Uma limitação desse estudo é que a perda de peso não intencional, a desnutrição e os riscos de desnutrição podem ser difíceis de observar em indivíduos com sobrepeso ou com obesidade, principalmente se o método utilizado for apenas o IMC. Destacamos a falta de ferramentas de avaliação nutricional adequadas na maior parte dos trabalhos encontrados como a MAN, ASG, ferramentas de triagem de desnutrição, questionário nutricional simplificado de apetite, índice de risco nutricional geriátrico, entre outros métodos. Notamos que os trabalhos que abordaram não só o IMC, mas outros métodos de avaliação nutricional definiram melhor a realidade da desnutrição e dos riscos de desnutrição na população estudada, visto que somente o IMC não exhibe a realidade do estado nutricional dos indivíduos. O que limitou a confecção de uma metanálise foi a heterogeneidade dos trabalhos e dos dados encontrados como também a dificuldade em ter artigos com informações mais precisas e que descreviam os indivíduos com DP e desnutrição, risco de desnutrição ou perda de peso não intencional desde o início do diagnóstico da doença até o avançar da doença.

## **8. CONCLUSÃO**

Indivíduos com DP desnutridos, com risco de desnutrição ou perda de peso não intencional apresentam associações com maior duração e gravidade da doença, maiores pontuações nas escalas HY, UPDRS (principalmente total e parte III) e nas escalas cognitivas (MoCA ou MEEM), como também maior dose de levodopa/quilograma, levando a complicações motoras relacionadas a essa medicação.

Assim, conclui-se que o estado nutricional do indivíduo com DP deve ser avaliado e acompanhado na rotina ambulatorial dos serviços de saúde visto que a desnutrição, risco de desnutrição ou perda de peso não intencional são consequências complexas e multifatoriais. Sendo assim, ao reconhecer os estados de desnutrição ou risco para desnutrição, os indivíduos e familiares/cuidadores devem ser orientados a adequada educação alimentar e nutricional. Por fim, a detecção precoce da desnutrição ou risco para desnutrição pode melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com DP e os impactos de intervenções apropriadas direcionadas ao estilo de vida saudável poderão ser eficazes para melhorar o prognóstico da doença.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AEBERHARD, Carla et al. Simple training tool is insufficient for appropriate diagnosis and treatment of malnutrition: A pre-post intervention study in a tertiary center. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 355-361, 2016.

AHLSSKOG, J. Eric; MUENTER, Manfred 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, 2001.

AIELLO, Marilena; ELEOPRA, Roberto; RUMIATI, Raffella I. Body weight and food intake in Parkinson's disease. A review of the association to non-motor symptoms. **Appetite**, v. 84, p. 204-211, 2015.

AKBAR, Umer et al. Weight loss and impact on quality of life in Parkinson's disease. **PLoS one**, v. 10, n. 5, p. e0124541, 2015.

ARMSTRONG, Melissa J.; OKUN, Michael S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. **Jama**, v. 323, n. 6, p. 548-560, 2020.

ASCHERIO, Alberto; SCHWARZSCHILD, Michael A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 12, p. 1257-1272, 2016.

BAJAJ, Nin; HAUSER, Robert A.; GRACHEV, Igor D. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 2013.

BARICHELLA, Michela et al. Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: implications for practice. **Clinical nutrition**, v. 36, n. 4, p. 1054-1061, 2017.

BAUER, Jürgen et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. **Journal of the American Medical Directors association**, v. 14, n. 8, p. 542-559, 2013.

BERG, Daniela et al. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. **The Lancet Neurology**, v. 12, n. 5, p. 514-524, 2013.

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

BRIL, Andrea et al. A multifactorial study on nutritional status, binge eating and physical activity as main factors directly influencing body weight in Parkinson's disease. **npj Parkinson's Disease**, v. 3, n. 1, p. 17, 2017.

BURGOS, Rosa et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 1, p. 354-396, 2018.

CEREDA, Emanuele et al. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. **Movement Disorders**, v. 25, n. 13, p. 2021-2034, 2010.

CEDERHOLM, T. et al. GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition-A consensus report from the global clinical nutrition community. 2019.

CHURCH, Frank C. Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. **Biomolecules**, v. 11, n. 4, p. 612, 2021.

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

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J.; SAYER, Avan A. Sarcopenia. **The Lancet**, v. 393, n. 10191, p. 2636-2646, 2019.

DAUER, William; PRZEDBORSKI, Serge. Parkinson's disease: mechanisms and models. **Neuron**, v. 39, n. 6, p. 889-909, 2003.

DAWSON, Valina L.; DAWSON, Ted M. Promising disease-modifying therapies for Parkinson's disease. **Science translational medicine**, v. 11, n. 520, p. eaba1659, 2019.

DE LAU, Lonneke ML; BRETELER, Monique MB. Epidemiology of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 6, p. 525-535, 2006.

DORSEY, E. Ray; BLOEM, Bastiaan R. The Parkinson pandemic—a call to action. **JAMA neurology**, v. 75, n. 1, p. 9-10, 2018.

DORSEY, E. Ray et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 11, p. 939-953, 2018.

DZIEWAS, Rainer et al. Recognizing the importance of dysphagia: stumbling blocks and stepping stones in the twenty-first century. **Dysphagia**, v. 32, p. 78-82, 2017.

FAN, X.; SELLIN, J. H. Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 29, n. 10, p. 1069-1077, 2009.

FASANO, Alfonso et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 28, n. 9, p. 1241-1249, 2013.

FASANO, Alfonso et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 6, p. 625-639, 2015.

FELDER, Susan et al. Association of nutritional risk and adverse medical outcomes across different medical inpatient populations. **Nutrition**, v. 31, n. 11-12, p. 1385-1393, 2015.

Food and Agriculture Organization/World Health Organization/United Nations University. Human Energy Requirements. Roma: Technical Report Series, 2001. p.35-52.

GABRIELLI, Maurizio et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 26, n. 5, p. 889-892, 2011.

GIBB, W. R.; LEES, A. J. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 54, n. 5, p. 388, 1991.

GOEDERT, Michel et al. 100 years of Lewy pathology. **Nature Reviews Neurology**, v. 9, n. 1, p. 13-24, 2013.

GOMES, Filomena et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. **Clinical nutrition**, v. 37, n. 1, p. 336-353, 2018.

HART, Ashley et al. The prevalence of sarcopenia in Parkinson's disease and related disorders-a systematic review. **Neurological Sciences**, v. 44, n. 12, p. 4205-4217, 2023.

HORTA, Wagner. Escalas clínicas para avaliação de pacientes com doença de parkinson. **Meneses Ms, Teive HAG. Doença de Parkinson: aspectos clínicos e cirúrgicos. Rio de Janeiro Guanabara Koogan**, p. 83-96, 1996.

Institute of Medicine (US). Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Washington:National Academies Press;2005. 1331p.

ISAACSON, Stuart H. et al. Clinical utility of DaTscan™ imaging in the evaluation of patients with parkinsonism: a US perspective. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 17, n. 3, p. 219-225, 2017.

JANKOVIC, Joseph; TAN, Eng King. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 2020.

JIANG, Zheng et al. Prevalence and associated factors of malnutrition in patients with Parkinson's disease using CONUT and GNRI. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 95, p. 115-121, 2022.

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

KALIA, Lorraine V.; LANG, Anthony E. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 386, n. 9996, p. 896-912, 2015.

KLEIN, Christine; WESTENBERGER, Ana. Genetics of Parkinson's disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 1, p. a008888, 2012.

KONDRUP, Jens et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. **Clinical nutrition**, v. 22, n. 3, p. 321-336, 2003.

KUBRAK, Cathy; JENSEN, Louise. Malnutrition in acute care patients: a narrative review. **International journal of nursing studies**, v. 44, n. 6, p. 1036-1054, 2007.

LANE, Emma L. L-DOPA for Parkinson's disease—a bittersweet pill. **European Journal of Neuroscience**, v. 49, n. 3, p. 384-398, 2019.



- LEIBOVITZ, E. et al. Malnutrition risk in newly hospitalized overweight and obese individuals: Mr NOI. **European journal of clinical nutrition**, v. 67, n. 6, p. 620-624, 2013.
- LIPSCHITZ, David A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 21, n. 1, p. 55-67, 1994.
- 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, n. 1, p. 25, 2019.
- MA, Kai et al. Weight loss and malnutrition in patients with Parkinson's disease: current knowledge and future prospects. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 10, p. 1, 2018.
- MADDEN, A. M.; SMITH, Sara. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *Journal of human nutrition and dietetics*, v. 29, n. 1, p. 7-25, 2016.
- MANCOPES, Renata et al. Influência da levodopa sobre a fase oral da deglutição em pacientes com doença de Parkinson. **Revista Cefac**, v. 15, p. 707-712, 2013.
- MARTIGNONI, E. et al. Psychometric properties of the unified Parkinson's disease rating scale and of the short Parkinson's evaluation scale. **Neurological Sciences**, v. 24, p. 190-191, 2003.
- MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, Raul et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 1, p. 54-63, 2018.
- MILLER, Kyle J. et al. Physiotherapy for freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Rev Neurol**, v. 70, n. 5, p. 161-170, 2020.
- MILLER, Janice et al. Validated screening tools for the assessment of cachexia, sarcopenia, and malnutrition: a systematic review. **The American journal of clinical nutrition**, v. 108, n. 6, p. 1196-1208, 2018.
- MIRELMAN, Anat et al. Gait impairments in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 7, p. 697-708, 2019.
- MITTAL, Shivam Om; LENKA, Abhishek; JANKOVIC, Joseph. Botulinum toxin for the treatment of tremor. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 63, p. 31-41, 2019.
- MOEHLECKE, Milene et al. Determinants of body weight regulation in humans. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 60, p. 152-162, 2016.
- MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.
- MOLAS, María Tubau et al. Hospital malnutrition screening at admission: malnutrition increases mortality and length of stay. **Nutricion hospitalaria**, v. 34, n. 4, p. 907-913, 2017.
- MORAIS, Maite Barcelos et al. Doença de Parkinson em idosos: ingestão alimentar e estado nutricional. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 16, p. 503-511, 2013.
- NAGATSU, Toshiharu; SAWADA, Makoto. L-dopa therapy for Parkinson's disease: past, present, and future. **Parkinsonism & related disorders**, v. 15, p. S3-S8, 2009.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL et al. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. 1989.

NELIS, G. Fritz; VERMEEREN, Marja AP; JANSEN, W. I. M. Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome. **Gastroenterology**, v. 99, n. 4, p. 1016-1020, 1990.

Nestlé Nutrition Institute. Um guia para completar a mini avaliação nutricional. São Paulo: **Nestlé Nutrition Institute**. Disponível em: <https://www.mna-elderly.com/sites/default/files/2021-10/mna-guide-portuguese.pdf>. Acesso em: 20 de agosto de 2023.

OMS Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneve: **WHO** – Technical framework; 1995. P.4-36.

OKUN, Michael S. Tips for choosing a deep brain stimulation device. **JAMA neurology**, v. 76, n. 7, p. 749-750, 2019.

PAK, Kyoungjune et al. Weight loss is associated with rapid striatal dopaminergic degeneration in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 51, p. 67-72, 2018.

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

POTULSKA, Anna et al. Swallowing disorders in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 9, n. 6, p. 349-353, 2003.

REBER, Emilie et al. Nutritional risk screening and assessment. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 7, p. 1065, 2019.

REYES, Nikolai Gil et al. Malnutrition and related factors in Filipino patients with Parkinson's disease: results from a pilot study. **Neurodegenerative Disease Management**, v. 11, n. 2, p. 125-135, 2021.

ROBINS-E Development Group (Higgins J, Morgan R, Rooney A, Taylor K, Thayer K, Silva R, Lemeris C, Akl A, Arroyave W, Bateson T, Berkman N, Demers P, Forastiere F, Glenn B, Hróbjartsson A, Kirrane E, LaKind J, Luben T, Lunn R, McAleenan A, McGuinness L, Meerpohl J, Mehta S, Nachman R, Obbagy J, O'Connor A, Radke E, Savović J, Schubauer-Berigan M, Schwingl P, Schunemann H, Shea B, Steenland K, Stewart T, Straif K, Tilling K, Verbeek V, Vermeulen R, Viswanathan M, Zahm S, Sterne J). Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E). Launch version, 20 June 2023. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>. Acesso em: 10 de agosto de 2023.

RODRIGUES DE PAULA GOULART, F. et al. O impacto de um programa de atividade física na qualidade de vida de pacientes com doença de Parkinson. **Braz. j. phys. ther.(Impr.)**, p. 49-55, 2005.

SAMPSON, Timothy R. et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. **Cell**, v. 167, n. 6, p. 1469-1480. e12, 2016.

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

SCHUETZ, Philipp. "Eat your lunch!"—controversies in the nutrition of the acutely, non-critically ill medical inpatient. **Swiss Medical Weekly**, v. 145, n. 1718, p. w14132-w14132, 2015.

SCHUETZ, Philipp. Food for thought: why does the medical community struggle with research about nutritional therapy in the acute care setting? **BMC medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-4, 2017.

SEPPI, Klaus et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. **Movement Disorders**, v. 34, n. 2, p. 180-198, 2019.

- SHAMSEER, Larissa et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **Bmj**, v. 349, 2015.
- SHEARD, Jamie M. et al. Improved nutritional status is related to improved quality of life in Parkinson's disease. **BMC neurology**, v. 14, p. 1-9, 2014.
- SHIDFAR, Farzad et al. Assessment of nutritional status in patients with Parkinson's disease and its relationship with severity of the disease. **Medical journal of the Islamic Republic of Iran**, v. 30, p. 454, 2016.
- Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição. Aplicações das recomendações nutricionais adaptadas à população brasileira. São Paulo:Legis Suma;1990. 153p.
- SPILLANTINI, Maria Grazia et al.  $\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies. **Nature**, v. 388, n. 6645, p. 839-840, 1997.
- TABERNA, Daniel J.; NAVAS-CARRETERO, Santiago; MARTINEZ, Jose A. Current nutritional status assessment tools for metabolic care and clinical nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v. 22, n. 5, p. 323-328, 2019.
- TAN, Ai Huey et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 20, n. 5, p. 535-540, 2014.
- TIAN, Jianing et al. Effect of physical activity on depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 11, p. 6849, 2022.
- TOMIC, Svetlana et al. What increases the risk of malnutrition in Parkinson's disease?. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 375, p. 235-238, 2017.
- TSUKITA, Kazuto; SAKAMAKI-TSUKITA, Haruhi; TAKAHASHI, Ryosuke. Long-term effect of regular physical activity and exercise habits in patients with early Parkinson disease. **Neurology**, v. 98, n. 8, p. e859-e871, 2022.
- VELLAS, Bruno et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. **Nutrition**, v. 15, n. 2, p. 116-122, 1999.
- WEAVER, Frances M. et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 301, n. 1, p. 63-73, 2009.
- WIRTH, Rainer et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons—from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. **Clinical interventions in aging**, p. 189-208, 2016.
- World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: **WHO**, 1995.
- WU, Qing et al. Prevalence, risk factors, and clinical correlations of underweight in Chinese newly diagnosed and drug-naïve patients with Parkinson's disease. **Neurological Sciences**, v. 42, p. 1097-1102, 2021.
- XIAO, Qian; CHEN, Sheng; LE, Weidong. Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease. **Neuroscience bulletin**, v. 30, p. 134-140, 2014.
- YANG, Tianting et al. Prevalence and risk factors for malnutrition in patients with Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 533731, 2020.

YONG, Voon Wei et al. Progressive and accelerated weight and body fat loss in Parkinson's disease: A three-year prospective longitudinal study. **Parkinsonism & related disorders**, v. 77, p. 28-35, 2020.

ZHANG, Tong et al. Parkinson's disease related depression and anxiety: a 22-year bibliometric analysis (2000-2022). **Neuropsychiatric disease and treatment**, p. 1477-1489, 2023.