



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS  
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

ANNA BEATRIZ SILVA ESPINDOLA

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *Mucuna pruriens* NA SINTOMATOLOGIA  
MOTORA DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RIO DE JANEIRO

2023

Catálogo informatizado pelo(a) autor(a)

E77 Espindola, Anna Beatriz Silva  
O Potencial Terapêutico da Mucuna pruriens na Sintomatologia Motora da Doença de Parkinson: Uma Revisão Sistemática / Anna Beatriz Silva Espindola.  
-- Rio de Janeiro, 2023.  
82

Orientador: Carlos Magno de Marce Rodrigues Barros.  
Coorientadora: Luciana Silva Ferreira.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Graduação em Nutrição, 2023.

1. Doença de Parkinson. 2. Fitoterapia. 3. Sintomas Motores. 4. Mucuna pruriens. 5. Levodopa.  
I. Barros, Carlos Magno de Marce Rodrigues, orient.  
II. Ferreira, Luciana Silva, coorient. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS  
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

ANNA BEATRIZ SILVA ESPINDOLA

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *Mucuna pruriens* NA SINTOMATOLOGIA  
MOTORA DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
à Escola de Nutrição da Universidade Federal  
do Estado do Rio de Janeiro, como requisito  
parcial para obtenção do grau de Bacharelado  
em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno de Marce Rodrigues Barros

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciana Silva Ferreira

RIO DE JANEIRO

2023

ANNA BEATRIZ SILVA ESPINDOLA

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *Mucuna pruriens* NA SINTOMATOLOGIA  
MOTORA DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola de Nutrição da Universidade Federal do  
Estado do Rio de Janeiro, como requisito  
parcial para obtenção do grau de Bacharelado  
em Nutrição.

Data da aprovação: 04 / 07 / 2023

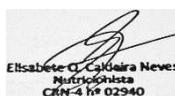
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Carlos Magno de Marce Rodrigues Barros  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Orientador



Prof.ª Dr.ª Alessandra Silva Pereira  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro



Elisabete Q. Caldeira Neves  
Nutricionista  
CRN-4 nº 02940

Prof.ª Dr.ª Elisabete Queiroz Caldeira  
Universidade Veiga de Almeida

Dedico este trabalho à memória de Kim Jong-Hyun, cujo talento em transmitir sensibilidade e empatia através de suas músicas permanecerão eternos em suas obras! Exemplo de perseverança e motivação para a vida!

*“Está tudo bem! / Você fez um bom trabalho!”*

“Breathe” - Jonghyun (compositor)

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar minha gratidão a todas as pessoas que me apoiaram na realização deste trabalho de conclusão de curso.

Em especial, quero agradecer ao meu avô, que foi o motivo pelo meu interesse em Doença de Parkinson, uma doença que ele enfrentou por muitos anos e mesmo diante de tantas adversidades, nunca deixou de ser a pessoa amável e maravilhosa que era.

Agradeço também à Isadora, minha filha gatinha, que me faz companhia em todos os momentos de estudo, me ajuda a manter a sanidade todo santo dia e sempre traz alegria.

Agradeço à minha família, que me deu todo o suporte e condições necessárias para eu concluir este projeto. Foram fundamentais para a minha formação e realização.

Aos meus amigos de faculdade, que me ajudaram a superar as dificuldades acadêmicas e pessoais com palavras de incentivo, sessões de estudo colaborativo e risadas compartilhadas, deixando esse longo período muito mais significativo e prazeroso.

Aos professores inspiradores que me orientaram ao longo da graduação. Não são a maioria, mas que, com sabedoria e paciência, me mostraram o valor da pesquisa científica e me marcaram com seus conhecimentos, orientações e incentivos.

## RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa crônica caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos do cérebro, resultando em tremor quando os músculos estão em repouso (tremor de repouso), aumento no tônus muscular (rigidez), lentidão dos movimentos voluntários (bradicinesia) e dificuldade em manter o equilíbrio (instabilidade postural). Em idosos, a DP apresenta alta prevalência, inclusive, é previsto um aumento significativo nesta população. Somados aos efeitos motores do envelhecimento, a sintomatologia motora da DP torna o paciente mais dependente de seus cuidadores, diminuindo a qualidade de vida e bem-estar do paciente. A *Mucuna pruriens* (MP) tem apresentado resultados promissores sobre a motricidade e demais sintomas da DP, mostrando-se uma boa candidata a ser futuramente implementada no plano terapêutico para DP. A partir disso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de analisar o potencial da MP em ser uma alternativa fitoterápica adjuvante para o tratamento da DP. As bases de dados utilizadas foram: MEDLINE (PubMed), Periódicos da CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Biblioteca Cochrane, *Clinical Trials* (U.S. National Institutes of Health – NIH & US National Library of Medicine – NLM) e Scopus (Elsevier). Utilizando os descritores obtidos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), as seguintes estratégias de busca foram empregadas: “((*parkinson*) OR (*parkinson disease*)) AND ((*mucuna*) OR (*mucuna pruriens*)) AND ((*motor*) OR (*locomoti\**) OR (*activity*) OR (*symptoms*))” e “(*parkinson*) AND (*mucuna*)”. Optou-se pelos filtros de idioma: português e inglês; periódicos revisados por pares; e tipo de publicação: artigos e *trials*. Seguindo os critérios de elegibilidade, foram obtidos ensaios clínicos conduzidos em seres humanos; estudos com indivíduos com DP, já apresentando a sintomatologia motora; estudos que retratem a temática referente ao uso da MP na DP e apresentem resultados quanto à atividade motora; estudos publicados em português ou inglês. Inicialmente, a busca resultou em 475 estudos, e após as etapas de identificação e seleção, 4 estudos foram incluídos nos resultados para a síntese qualitativa desta revisão sistemática. O risco de viés foi avaliado com as ferramentas propostas pelo *Joanna Briggs Institute*, dessa forma, 3 artigos apresentaram baixo risco de viés e 1 artigo com risco moderado de viés, obtendo percentuais de adequação satisfatórios quanto à qualidade metodológica. Apesar de poucos estudos analisando a eficácia terapêutica e algumas limitações importantes, sugere-se que a MP tem potencial terapêutico na sintomatologia motora da DP. No entanto, mais pesquisas são necessárias para determinar a formulação e dose ótimas para minimizar os efeitos colaterais, otimizar a farmacocinética e farmacodinâmica envolvidas, definir o efeito a longo prazo e a eficácia da MP, para então, poder fundamentar uma recomendação clínica validada.

**Palavras-chave:** Fitoterapia; Levodopa; Discinesia; Neurônios Dopaminérgicos

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative pathology characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons in the brain, resulting in tremors when the muscles are at rest (rest tremor), increased muscle tone (rigidity), slowness of voluntary movements (bradykinesia) and difficulty maintaining balance (postural instability). In the elderly, PD has a high prevalence, including a significant increase in this population. Added to the motor effects of aging, the motor symptomatology of PD makes the patient more dependent on their caregivers, reducing the patient's quality of life and well-being. *Mucuna pruriens* (MP) has shown promising results on motricity and other symptoms of PD, proving to be a good candidate to be implemented in the future in the therapeutic plan for PD. Considering this, a systematic review of the literature was conducted, aiming to analyze the potential of MP to be an adjuvant phytotherapeutic alternative for the treatment of PD. The databases used were MEDLINE (PubMed), Periodicals of CAPES, Virtual Health Library (*Biblioteca Virtual em Saúde* - BVS), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Cochrane Library, Clinical Trials (U.S. National Institutes of Health – NIH & US National Library of Medicine – NLM) and Scopus (Elsevier). Using the descriptors obtained from the DeCS (Health Sciences Descriptors), the following search strategies were employed: “((parkinson) OR (parkinson disease)) AND ((mucuna) OR (mucuna pruriens)) AND ((motor) OR (locomoti\*) OR (activity) OR (symptoms))” and “(parkinson) AND (mucuna)”. The filters chosen were: for language Portuguese and English; peer-reviewed journals; and for type of publication: articles and trials. Following the eligibility criteria, were obtained: clinical trials conducted in humans; studies with individuals with PD (already presenting motor symptoms); studies that portray the theme related to the use of MP in PD and present results regarding motor activity; studies published in Portuguese or English. Initially, the search resulted in 475 studies, and after the identification and selection steps, 4 studies were included in the results for the qualitative synthesis of this systematic review. The risk of bias was assessed using the tools proposed by the Joanna Briggs Institute, thus, 3 articles had a low risk of bias and 1 article had a moderate risk of bias, obtaining satisfactory percentages of adequacy in terms of methodological quality. Despite few studies analyzing therapeutic efficacy and some important limitations, it is suggested that MP has therapeutic potential in the motor symptomatology of PD. However, more research is needed to determine the optimal formulation and dose to minimize side effects, optimize the involved pharmacokinetics and pharmacodynamics, define the long-term effect and effectiveness of MP, and then be able to support a validated clinical recommendation.

**Keywords:** Phytotherapy; Levodopa; Dyskinesia; Dopaminergic Neurons

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.</b>	<b>Doença de Parkinson.....</b>	<b>11</b>
2.1.1.	Epidemiologia.....	11
2.1.2.	Fatores de Risco.....	11
2.1.3.	Fatores de Proteção.....	13
2.1.4.	Etiologia.....	14
2.1.5.	Fisiopatologia.....	17
2.1.6.	Diagnóstico.....	20
2.1.7.	Sintomatologia.....	21
2.1.7.1.	<i>Sintomas Motores.....</i>	<i>22</i>
2.1.7.2.	<i>Sintomas Não Motores.....</i>	<i>24</i>
2.1.8.	Progressão e Prognóstico.....	24
2.1.9.	Estratégias Terapêuticas.....	25
2.1.9.1.	<i>Tratamento Farmacológico.....</i>	<i>26</i>
2.1.9.2.	<i>Tratamento Cirúrgico.....</i>	<i>29</i>
2.1.9.3.	<i>Outras Estratégias Terapêuticas.....</i>	<i>30</i>
<b>2.2.</b>	<b>Fitoterapia na Doença de Parkinson.....</b>	<b>32</b>
2.2.1.	<i>Mucuna pruriens.....</i>	<i>34</i>
2.2.1.1.	<i>Caracterização Botânica.....</i>	<i>34</i>
2.2.1.2.	<i>Aspectos Nutricionais.....</i>	<i>35</i>
2.2.1.3.	<i>Importância da Mucuna pruriens e sua Composição Fitoquímica.....</i>	<i>36</i>
2.2.1.4.	<i>Propriedade Antiparkinsoniana.....</i>	<i>37</i>
2.2.1.5.	<i>Outras Vantagens da Mucuna pruriens.....</i>	<i>38</i>
<b>3.</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>39</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
4.1.	<b>Geral.....</b>	<b>40</b>
4.2.	<b>Específicos.....</b>	<b>40</b>
<b>5.</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
6.1.	<b>Eficácia da <i>Mucuna pruriens</i> sobre a sintomatologia motora.....</b>	<b>51</b>
6.2.	<b>Demais efeitos observados com o uso da <i>Mucuna pruriens</i>.....</b>	<b>54</b>
6.3.	<b>Avaliação da qualidade metodológica.....</b>	<b>62</b>
<b>7.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>64</b>
7.1.	<b>Limitações e pontos fortes.....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>72</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa idiopática e crônica caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* do cérebro, resultando em tremor quando os músculos estão em repouso (tremor de repouso), aumento no tônus muscular (rigidez), lentidão dos movimentos voluntários e dificuldade em manter o equilíbrio (instabilidade postural). Em muitas pessoas, o pensamento torna-se comprometido ou desenvolve-se demência (NAGASHAYANA et al., 2000). Depois de Alzheimer, é considerada a doença neurodegenerativa mais prevalente a nível global, sendo que, atualmente, estima-se que sete milhões de pessoas sofram desta doença à escala mundial (FERNANDES; FILHO, 2018; TYSNES; STORSTEIN, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2005, estimava que mais de 4 milhões de indivíduos com idade superior a 50 anos possuíam a doença e a projeção para 2030 é que esse número duplique. No Brasil, os estudos epidemiológicos são escassos, mas estimavam-se 200 mil portadores da doença em 2018 (FERNANDES; FILHO, 2018).

Com a produção deficiente de dopamina, o tratamento farmacológico principal é o uso do dopaminomimético levodopa. Entretanto, somado aos outros cuidados e acompanhamentos médicos necessários para a DP, ele torna-se um remédio inacessível financeiramente para a maioria, inviabilizando o tratamento correto. A falta de adesão à terapia medicamentosa tem se tornado um problema de saúde pública, devido aos custos oriundos com mais hospitalizações, medicamentos, insucesso terapêutico e tempo perdido da equipe envolvida. Com uma relação mais participativa entre o profissional de saúde e o paciente, buscando atender às condições socioeconômicas do paciente, espera-se que essa realidade mude (SILVA, 2013).

Ainda, mesmo sendo o medicamento mais eficaz, com o longo tempo de utilização, a eficácia se torna diminuída e desenvolvem-se efeitos colaterais, principalmente, as flutuações motoras e discinesias, que são movimentos musculares involuntários e descontrolados no paciente (DIAS; JUNN; MOURADIAN, 2013). Dessa forma, a qualidade de vida do paciente decai, considerando a gradual perda da sua autossuficiência para atividades cotidianas.

*Withania somnifera*, *Curcuma longa* e *Mucuna pruriens* são as plantas medicinais ayurvédicas mais amplamente estudadas no contexto da neuroproteção relacionada à DP. Ainda pouco explorada, a *Mucuna pruriens* (MP) é uma leguminosa de fácil cultivo e abundante em regiões tropicais ao redor do mundo. Em 1937, foi descoberto e isolado um quantitativo

considerável de levodopa nas sementes de MP (LONGHI, 2007; MISRA; WAGNER, 2004; PATHAK-GANDHI; VAIDYA, 2017).

Na Medicina Tradicional Ayurvédica Indiana, a MP é chamada de *atmagupta* e é retratada como tratamento para *kampavata*, que é o análogo védico do parkinsonismo, e principalmente, são relatadas respostas positivas referente ao seu uso (NAGASHAYANA et al., 2000). Com essa e outras evidências históricas do seu uso e eficácia demonstrada em estudos ao longo dos anos, observa-se a possibilidade de uma maior exploração deste fitoterápico com potencial para auxiliar no tratamento da DP.

Diante do exposto, o objeto de estudo do presente trabalho foi o potencial terapêutico da semente de MP sobre a deterioração motora decorrente da evolução natural da DP, com a principal finalidade de avaliar o impacto do uso terapêutico alternativo da MP na atividade motora de portadores da DP.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Doença de Parkinson

O parkinsonismo descreve uma síndrome caracterizada por rigidez, tremor e bradicinesia, tendo como principal causa a DP. Geralmente é assimétrica e responsiva ao tratamento dopaminérgico, sem indícios no histórico do paciente ou exames que sugiram a causa dos sintomas. Achados patológicos mostram que os neurônios dopaminérgicos da substância negra estão bastante diminuídos e corpos de Lewy estão presentes nos neurônios remanescentes. Com isso, para obter um diagnóstico definitivo de DP idiopática, a autópsia é necessária. O histórico e exames de um paciente por médicos qualificados podem prever os achados patológicos com bastante segurança (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

#### 2.1.1. Epidemiologia

De acordo com o estudo *Global Burden of Disease*, os distúrbios neurológicos são atualmente a principal fonte de incapacidade em todo o mundo e, atualmente, a DP é a doença que possui o crescimento mais rápido desses distúrbios (em taxas de prevalência, incapacidade e mortes padronizadas por idade). A incidência e a prevalência da DP estão aumentando. No ano de 2016, a prevalência global foi estimada em 6,1 milhões de pessoas, sendo que, em 1990, estimava-se cerca de 2,5 milhões de pessoas. No Brasil, a prevalência é estimada em torno de 100 a 200 casos para cada 100.000 habitantes (CACABELOS, 2017; DORSEY et al., 2018b).

Até 2040, o número de pessoas com DP é projetado para exceder 12 milhões em todo o mundo. No entanto, a carga da doença pode exceder 17 milhões, devido a alterações nos padrões apresentados nos demais fatores de risco e proteção, como é previsto o envelhecimento da população, aumento da longevidade, diminuição das taxas de tabagismo e impacto dos subprodutos da industrialização (DORSEY et al., 2018a).

#### 2.1.2. Fatores de Risco

A idade é o fator de risco mais importante para a DP. A incidência e a prevalência aumentam constantemente em adultos a partir da quinta década. No entanto, a DP não é apenas uma doença de adultos mais velhos. Aproximadamente 25% das pessoas com DP são diagnosticadas antes dos 65 anos de idade. Possíveis explicações para essa correlação quase exponencial entre o aumento da idade e a prevalência de DP incluem vulnerabilidade neuronal relacionada à idade ou um mecanismo causal dependente da passagem do tempo (PRINGSHEIM et al., 2014; TANNER; GOLDMAN, 1996).

A expectativa de vida global aumentou seis anos nas últimas duas décadas, com isso, o aumento da longevidade para aqueles com e sem DP contribuirá para uma maior carga da doença. Além disso, de acordo com o estudo de Wanneveich et al. (2018), essa maior longevidade provavelmente aumentará o número de indivíduos com DP avançada que são mais difíceis de tratar e que geralmente têm muito menos acesso aos cuidados.

Segundo Dorsey et al. (2018b), os homens têm um risco maior de DP do que as mulheres. No entanto, uma predominância por gênero não está presente na maioria dos estudos. Contudo, no estudo de Pringsheim et al. (2014) também foi observada uma incidência maior no sexo masculino, apenas na faixa etária de 50 a 59 anos. Ainda não está claro se o aumento da prevalência em homens é uma função da biologia ou de fatores relacionados ao estilo de vida masculino.

A hereditariedade é outro fator de risco comumente identificado para DP. Com histórico familiar de um parente de primeiro grau está associado a um aumento de duas a três vezes no risco de DP (NOYCE et al., 2012). As formas monogênicas de DP representam menos de 10% dos casos de DP e abrangem padrões de herança autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao cromossomo X. Os fatores de risco genéticos numericamente mais importantes que predisõem à DP são mutações em GBA1 (gene que codifica a beta-glicocerebrosidase – uma enzima lisossômica responsável pela hidrólise de glicocerebrosídeos), no complexo principal de histocompatibilidade, classe II (HLA-DQB1) e o gene que codifica a proteína tau (MAPT). A maioria tem uma idade mais jovem de início em comparação com a DP esporádica (DP sem fator genético envolvido) (SINGLETON; FARRER; BONIFATI, 2013).

Um grande número de exposições ambientais foi identificado como fator de risco para DP em diversos estudos epidemiológicos. Dos tipos de exposição citadas incluem: exposição ao dióxido de nitrogênio na poluição do ar; alto consumo de laticínios; exposição a solventes de hidrocarbonetos (particularmente tricloroetileno); níveis reduzidos de vitamina D proveniente da dieta e da luz solar; residir em áreas urbanas ou industriais com alta liberação de cobre, manganês ou chumbo e/ou ter alta ingestão dietética desses mesmos metais pesados; trabalho agrícola e/ou o uso de água de poço; exposição a pesticidas; residir em áreas rurais (COSTELLO et al., 2009; GOLDMAN et al., 2012; GOLDMAN, 2014; JIANG et al., 2014; JO et al., 2021; NOYCE et al., 2012; POWERS et al., 2003; WANG et al., 2015; WILLIS et al., 2010).

Uma variedade de doenças médicas e psiquiátricas no início ou na meia-idade foram associadas ao aumento do risco de DP em estudos observacionais. Entre os fatores de risco identificados estão: excesso de peso corporal, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica; histórico de traumatismo cranioencefálico; histórico de melanoma ou câncer de próstata; depressão como um fator de risco ou um sintoma prodromático da DP (SHEN et al., 2013; CHOCHAN et al., 2021; DALVIN et al., 2017; DE PABLO-FERNANDEZ et al., 2018; GARDNER et al., 2018; ISHIHARA; BRAYNE, 2006; LIU et al., 2011; NAM et al., 2018).

### 2.1.3. Fatores de Proteção

Os fatores de proteção mais consistentemente identificados para a DP são: a nicotina, o consumo de cafeína e o exercício físico. Uma variedade de medicamentos e classes de medicamentos também foram identificados como potencialmente protetores.

Uma correlação inversa da prevalência entre DP e tabagismo é corroborada pelos achados de diversos estudos (NOYCE et al., 2012). Segundo Quik (2004), a nicotina estimula os sistemas dopaminérgicos cerebrais, fornecendo algum benefício sintomático na DP e uma ação neuroprotetora decorrente de fatores e vias de sinalização que ainda estão sendo discutidas.

A ingestão de café e cafeína foi associada a um menor risco de DP em metanálises, confirmou-se que a ingestão de cafeína estava inversamente associada ao risco de DP (COSTA et al., 2010).

Mecanismos oxidativos têm sido propostos como envolvidos na patogênese da DP e, conseqüentemente, a ingestão de vitaminas antioxidantes tem sido proposta para proteger contra o desenvolvimento da DP (BURKHARDT; WEBER, 1994). O uso de suplementos multivitamínicos, vitamina E ou óleo de fígado de bacalhau foi associado de forma semelhante a um risco reduzido de DP, embora a capacidade dos suplementos de vitamina E de retardar a progressão da DP já diagnosticada seja inconclusiva (FAHN, 1992).

O exercício aeróbico e a atividade física podem proteger contra o desenvolvimento da DP, uma vez que a redução da atividade física pode ser um sinal pré-clínico da DP (SUCHOWERSKY et al., 2006).

Alguns medicamentos foram associados à diminuição do risco de DP. Entre eles, os medicamentos identificados de forma mais consistente são: ibuprofeno, estatinas, drogas que aumentam a glicólise, (como terazosina, doxazosina e alfuzosina), inibidores do sistema renina-

angiotensina (GAGNE; POWER, 2010; LIN et al., 2022; SIMMERING et al., 2022; SHENG; JIA; KANG, 2016).

#### 2.1.4. Etiologia

A DP tem contribuição relativa dos genes, fatores ambientais e estilo de vida na sua patogênese. Como em outras doenças neurodegenerativas, a disfunção biológica relacionada à idade, incluindo disfunção dos telômeros, instabilidade genômica, alterações epigenéticas, sistema ubiquitina-proteassoma e autofagia-lisossomal e defeitos mitocondriais, podem sustentar e facilitar a morte neuronal (JANKOVIC; TAN, 2020). A DP apresenta diversas teorias etiológicas. Primeiramente, tem-se as formas etiopatogênicas de degeneração celular, que são as mais aceitas atualmente.

Um dos principais possíveis processos originários da DP ocorre pelo envelhecimento incorreto, agregação e toxicidade da alfa-sinucleína. A alfa-sinucleína é abundante no sistema nervoso central, representando 1% da proteína total do sistema nervoso central. Seu papel fisiológico não é totalmente compreendido, embora pareça estar envolvido na função sináptica e na plasticidade. Uma forma agregada e insolúvel de alfa-sinucleína é o principal componente dos corpos de Lewy, inclusões intracelulares que são a marca patológica da DP. Agregados de alfa-sinucleína são achados proeminentes na DP e em vários outros distúrbios neurodegenerativos, conhecidos como sinucleinopatias (JANKOVIC; TAN, 2020).

Os mecanismos pelos quais os agregados de alfa-sinucleína causam toxicidade na DP não são bem compreendidos. No entanto, teorias foram obtidas através do estudo de uma forma monogênica de DP causada por variantes patogênicas no gene da alfa-sinucleína (SNCA). Variantes de SNCA podem fazer com que a proteína alfa-sinucleína corretamente enovelada, altere sua estrutura secundária e se auto-agregue após ser direcionada para degradação proteassômica pela ubiquitina. O envelhecimento incorreto de proteínas e a subsequente formação de agregados insolúveis podem ocorrer devido a variantes genéticas que resultam em uma estrutura anormal (MEREDITH; HALLIDAY; TOTTERDELL, 2004).

Atualmente, também é discutida a influência de proteólises irregulares como um dos processos originários da DP. A homeostase da proteína celular é normalmente mantida principalmente por três vias coordenadas (chaperonas moleculares, o sistema ubiquitina-proteassoma e a via autofagia-lisossomal) que medeiam o reparo ou remoção de proteínas anormais. Aparentemente, as três vias estão envolvidas no processamento da alfa-sinucleína e quando esses sistemas são inibidos ou prejudicados, proteínas anormais, como alfa-sinucleína

mutada, podem se desenovelar e agregar, obstruindo o tráfego molecular normal da célula, levando à morte celular (LIM; ZHANG, 2013).

A disfunção mitocondrial também tem sido estudada como uma das possíveis causas para DP. O papel das mitocôndrias na patogênese da DP foi sugerido pela primeira vez pela associação entre o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) e parkinsonismo. A oxidação do MPTP produz 1-metil-4-fenilpirídio (MPP<sup>+</sup>), que é captado pelos terminais dopaminérgicos, inibe seletivamente a atividade do complexo mitocondrial I, interrompe a homeostase do cálcio e induz o estresse do retículo endoplasmático, resultando em dano celular (BOVÉ et al., 2005).

Ainda, tem-se a hipótese originária derivada do estresse oxidativo, que postula que a produção inadequada de espécies reativas de oxigênio leva à neurodegeneração. A dopamina é normalmente metabolizada não apenas pela oxidação enzimática mediada pela monoamina oxidase, mas também pela auto-oxidação em neuromelanina. A neuromelanina intraneuronal pode ser neuroprotetora, impedindo o acúmulo tóxico de metabólitos de catecolaminas e eliminando metais reativos, pesticidas e outros oxidantes, mas também pode ser liberada com a morte neuronal, levando à inflamação crônica. Os produtos oxidativos gerados da inflamação crônica podem causar neurotoxicidade e, portanto, podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da DP (HIRSCH; HUNOT; HARTMANN, 2005).

O possível envolvimento do metabolismo do ferro no processo etiológico da DP também tem sido investigado. O ferro elementar desempenha um papel crítico no metabolismo oxidativo e também serve como cofator na síntese de neurotransmissores. Este, mostra-se aumentado em aproximadamente 50% na substância negra de cérebros com DP em relação aos controles no experimento de Oakley et al. (2007), sugerindo que o metabolismo anormal do ferro desempenha um papel patológico no desenvolvimento da DP.

Mecanismos imunológicos e inflamatórios têm sido estudados na patogênese da DP. A evidência vem da descoberta de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 beta e interferon-gama em pacientes com DP. O papel dos processos inflamatórios na patogênese da DP é baseado nos seguintes achados: a ciclooxigenase-2 (enzima limitante na síntese de prostaglandina E2) parece ser regulada positivamente em pacientes com DP e no modelo de camundongo de DP induzido por MPTP; a inibição da ciclooxigenase-2 previne a formação de dopamina-quinonas potencialmente tóxicas em camundongos MPTP e presumivelmente em pacientes com DP; a infiltração de linfócitos T

CD4<sup>+</sup> contribuiu para a morte de células neuronais em um modelo de DP em camundongos (HIRSCH; JENNER; PRZEDBORSKI, 2013).

Independentemente da etiologia da degeneração neuronal na DP, a patogênese da neurodegeneração provavelmente envolve os mecanismos apoptóticos e/ou necróticos. A apoptose é caracterizada pela condensação do citoplasma e da cromatina, fragmentação do DNA e fragmentação celular em corpos apoptóticos, seguida de fagocitose mediada por lisossomos. Outro mecanismo de morte celular, chamado autofagia, é caracterizado pelo acúmulo de vesículas autofágicas (autofagossomos e autofagolisossomos), também desempenha um papel importante na neurodegeneração na DP (LANG, 2007). Embora os mecanismos precisos da neurodegeneração na DP ainda não sejam compreendidos, provavelmente envolvem uma cascata de eventos que incluem interação entre fatores genéticos e ambientais e anormalidades no processamento de proteínas, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade, inflamação, regulação imune, fatores específicos, falta de fatores tróficos e outros mecanismos ainda desconhecidos (LANG, 2007).

Outra hipótese é que a DP surge de uma exposição ambiental precoce que aumenta a vulnerabilidade à perda de células dopaminérgicas ao longo da vida. Como exemplo, é possível que a exposição pré-natal ou pós-natal precoce a certas toxinas neuronais dopaminérgicas, como o herbicida paraquat semelhante ao MPTP e o fungicida contendo manganês maneb, possam reduzir o número de neurônios dopaminérgicos na substância negra no desenvolvimento inicial e aumentam a vulnerabilidade a essas toxinas quando os indivíduos são posteriormente expostos na idade adulta, consistente com a chamada "hipótese de múltiplos acertos" (CORY-SLECHTA et al., 2005).

Embora a DP seja geralmente um distúrbio idiopático, atualmente, existem evidências crescentes de que fatores genéticos desempenham um papel na carga etiopatogênica da DP. Os genes que potencialmente causam DP recebem um nome "PARK" na ordem em que foram identificados. Até o momento, 23 genes PARK foram associados à DP. As mutações nos genes PARK demonstram herança autossômica dominante ou autossômica recessiva. O envolvimento de alguns desses genes não foi confirmado de forma conclusiva (PARK5, PARK11, PARK13, PARK18, PARK21 e PARK23), enquanto outros são considerados fatores de risco (PARK3, PARK10, PARK12, PARK16 e PARK22) (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018).

A primeira forma de DP autossômica dominante descoberto é a causada por uma mutação pontual no gene da alfa-sinucleína (SNCA). Quatro mutações pontuais adicionais, bem como a

duplicação ou triplicação de genes, já foram associadas à DP autossômica dominante, no entanto, essas mutações são relativamente raras. A DP monogênica autossômica dominante mais frequente é causada por mutações no gene que codifica a quinase repetida rica em leucina 2 (LRRK2). Seis mutações em LRRK2 foram confirmadas como patogênicas, sendo a mais comum responsável por % da DP esporádica e 4% da DP familiar em todo o mundo. Estudos genéticos mais recentes levaram à descoberta de mutações adicionais em outros genes responsáveis pela DP autossômica dominante, incluindo VPS35 (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018).

As formas autossômicas recessivas de DP geralmente se apresentam com um início mais precoce do que a DP clássica. Três dos genes designados por PARK que causam DP autossômica recessiva foram associados à homeostase mitocondrial (PRKN, PINK1 e DJ-1). Especificamente, as proteínas PINK1 e parkin (codificadas pelo gene PRKN) estão ambas envolvidas na mesma via de controle de qualidade mitocondrial, com PINK1 recrutando parkin para mitocôndrias disfuncionais e, assim, iniciando a mitofagia. As mutações no PRKN são a causa mais comum de DP familiar autossômica recessiva. Vários dos genes autossômicos recessivos foram associados ao parkinsonismo atípico com características variáveis, incluindo ATP13A2 (PARK9), PLA2G6 (PARK14), FBX07 (PARK17) e SYNJ1 (PARK20) (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018).

#### 2.1.5. Fisiopatologia

O defeito central na DP é a depleção de dopamina dos gânglios da base, resultando em grandes interrupções nas conexões com o tálamo e o córtex motor e resulta nos sinais parkinsonianos clássicos de bradicinesia e rigidez. A principal alteração morfológica no cérebro com DP é a perda da área de pigmentação escura na substância negra *pars compacta* e no *locus ceruleus*. A perda de pigmentação está diretamente relacionada com a morte de neurônios dopaminérgicos (que contêm neuromelanina) da substância negra *pars compacta* e neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018; POEWE et al., 2017).

Estudos calcularam, aproximadamente, 30% de perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* no início dos sintomas motores, ajustando para a idade. Depois que os sintomas motores aparecem, essa perda aumenta até 60% ou mais, correlacionando-se fortemente com a gravidade dos sintomas motores. O resultado dessa notável perda celular é a desnervação da via nigroestriatal, levando à diminuição dos níveis de dopamina no corpo estriado. A redução da sinalização dopaminérgica é considerada responsável pelo aparecimento

dos sintomas motores cardinais na DP (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018; POEWE et al., 2017)

Além da substância negra *pars compacta*, a perda celular generalizada pode ser encontrada em vários núcleos subcorticais, incluindo o *locus ceruleus*, o núcleo basal de Meynert, o núcleo motor dorsal do nervo vago, o núcleo pedunculopontino, os núcleos da rafe, no hipotálamo e no bulbo olfativo. Múltiplos sistemas de neurotransmissores não dopaminérgicos são afetados, como: colinérgicos, adenosinérgicos, glutamatérgicos, GABAérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos. Acredita-se que a degeneração desses sistemas seja responsável por alguns dos sintomas não motores da DP (por não responderem às terapias dopaminérgicas), no entanto, os mecanismos patológicos subjacentes aos sintomas não motores na DP ainda são relativamente obscuros (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018; POEWE et al., 2017).

Não há consenso sobre quais critérios patológicos são necessários para o diagnóstico de DP, mas acredita-se que a inclusão intracelular dos corpos de Lewy, constituem a marca patológica da DP. Os corpos de Lewy são inclusões neuronais redondas, eosinófilas e intracitoplasmáticas (JANKOVIC; TAN, 2020).

Estudos demonstraram que os corpos de Lewy são compostos de, principalmente, alfa-sinucleína e ubiquitina. Em pacientes com DP, os corpos de Lewy são vistos na substância negra, no núcleo basal de Meynert, no *locus ceruleus*, no córtex cerebral, nos gânglios simpáticos, no núcleo vagal dorsal, no plexo mioentérico dos intestinos e até mesmo no plexo simpático cardíaco. Os corpos de Lewy parecem surgir da porção periférica de outras inclusões conhecidas como corpos pálidos, que são encontrados na substância negra e no *locus ceruleus*. Os corpos de Lewy não são específicos para a DP, uma vez que são encontrados em até 10% dos cérebros de idosos saudáveis, bem como em pacientes com outras doenças neurodegenerativas, como: neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro, ataxia-telangiectasia, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, síndrome de Down e doença de Alzheimer. Há evidências crescentes de que os corpos de Lewy ocorrem não apenas em sinucleinopatias como a DP ou amiloidopatias como a doença de Alzheimer, mas também em tauopatias, como a demência frontotemporal (POPESCU et al., 2004).

No contexto da DP, há evidências de diferentes proteínas formando agregados com vias moleculares distintas. A proteína tau, codificada pelo gene MAPT, em situações patológicas pode tornar-se anormalmente hiperfosforilada formando inclusões intracitoplasmáticas,

denominadas emaranhados neurofibrilares de tau. Esses agregados são característicos da doença de Alzheimer, juntamente com placas de beta-amiloide, no entanto, a proteína tau anormal também foi associada à DP em estudos clínicos e genômicos. Também foi relatado que o peptídeo beta-amiloide atua junto com a alfa-sinucleína. A deposição cortical de alfa-sinucleína foi associada à formação de placas de beta-amiloide em um subgrupo de pacientes com DP. Inclusive, sugere-se que a manifestação de demência na DP pode ser devida à convergência da patologia da DP e da doença de Alzheimer no córtex (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018).

Inclusive, a deposição de alfa-sinucleína também tem sido observada em vários órgãos periféricos, incluindo a retina, o útero, a bexiga, a pele, partes do sistema cardiovascular (predominantemente na aorta e ventrículos cardíacos) e o sistema gastrointestinal, particularmente na região submandibular glândula, estômago e intestinos. Essas descobertas apontam para um envolvimento significativo do sistema nervoso periférico na DP e retorna à dúvida sobre a patologia da alfa-sinucleína se originar no cérebro ou na periferia. Por isso, há um interesse no possível papel do eixo intestino-cérebro na patogênese da DP (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018; POEWE et al., 2017).

Em seu estudo, Braak propôs que as alterações patológicas da DP começam na medula do tronco cerebral e no bulbo olfatório, progredindo ao longo de muitos anos até o córtex cerebral em um processo previsível de seis estágios. De acordo com o Estadiamento de Braak, a progressão das alterações patológicas ocorre da seguinte forma: durante os estágios pré-sintomáticos 1 e 2, as alterações patológicas são encontradas na medula oblonga e no bulbo olfatório; nos estágios 3 e 4, a patologia migrou para a parte frontal da substância *negra pars compacta* e outros aglomerados neuronais do mesencéfalo e do prosencéfalo basal, momento em que os sintomas motores clássicos da DP aparecem pela primeira vez; nos estágios finais 5 e 6, o processo patológico invade o córtex telencefálico dos lobos temporal e frontal (BRAAK; DEL TREDICI, 2008).

Pesquisadores usam essas teorias para explicar a progressão fisiopatológica da DP. Chamada de hipótese do “golpe duplo”, a teoria sugere a patologia associada à alfa-sinucleína pode ser iniciada em locais da mucosa nasal e intestinal, especificamente no bulbo olfatório e nos plexos de células entéricas, com isso, os pacientes com DP geralmente apresentam déficits olfativos prodrômicos. No entanto, desde a sua apresentação, o Estadiamento de Braak tem sido contestado por, na prática, a disfunção clínica não corresponder com o proposto (BEITZ, 2014; BRAAK; DEL TREDICI, 2008).

### 2.1.6. Diagnóstico

O diagnóstico de DP durante a vida é baseado em suas características clínicas peculiares entendidas a partir do histórico e do exame neurológico. No mínimo, a bradicinesia somada à tremor ou rigidez devem estar presentes para considerar o diagnóstico de DP. Além disso, uma resposta inequívoca e benéfica relacionada à terapia dopaminérgica é uma importante característica de suporte do diagnóstico, enquanto a ausência de uma resposta observável à terapia de alta dose de levodopa (maior que 1.000 mg por dia) em pacientes com pelo menos uma gravidade moderada de parkinsonismo torna o diagnóstico de DP extremamente improvável. A instabilidade postural também é uma característica da DP, mas geralmente não aparece até mais tarde no curso da doença. Assim, pacientes com sinais de parkinsonismo que exibem instabilidade postural no início do curso da doença provavelmente têm outra forma de parkinsonismo (GIBB; LEES, 1988).

Os critérios diagnósticos clínicos para DP segundo a *Movement Disorder Society*, requerem a presença de parkinsonismo motor (bradicinesia mais tremor ou rigidez) como característica central e essencial da doença. A determinação de que a DP é a causa do parkinsonismo motor requer a presença de critérios de suporte para contrabalançar a presença de quaisquer sinais de alerta e requer a ausência de critérios de exclusão absolutos. A avaliação de todas essas manifestações devem ser realizadas seguindo as instruções da MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale*) (GOETZ et al., 2008).

Não há exames fisiológicos, radiológicos ou sanguíneos para confirmar o diagnóstico clínico de DP. A ressonância magnética é razoável para excluir imitações raras e inesperadas de DP, como acidente vascular cerebral ou hidrocefalia, mas não é necessária em um paciente com apresentação clássica de DP, sem outros sinais neurológicos e com boa resposta à terapia com levodopa. A imagem do transportador de dopamina estriatal (DaTSCAN) pode ser útil para pacientes ocasionais para os quais o diagnóstico clínico não é claro. O verdadeiro "padrão ouro" para um diagnóstico definitivo é o exame neuropatológico e o para o diagnóstico clínico, é a análise de um clínico especialista, de acordo com os critérios da *Movement Disorder Society* (MDS) (GOETZ et al., 2008).

Embora a neuroimagem não seja diagnóstica na avaliação da suspeita de DP, desempenha um papel pequeno no diagnóstico de DP e não é usada rotineiramente. Estudos com ressonância magnética (MRI), ultrassonografia, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e outros, carecem de evidências no diagnóstico de DP. Geralmente, podem ajudar a distinguir a DP da

atrofia de múltiplos sistemas ou tremor essencial, mas não a própria DP idiopática (POEWE et al., 2017).

A terapia dopaminérgica ser benéfica é uma importante característica de suporte para estabelecer o diagnóstico de DP. A resposta à terapia dopaminérgica na maioria das síndromes parkinsonianas é reduzida ou ausente em comparação com a resposta na DP. Na prática clínica, quando os pacientes apresentam sintomas parkinsonianos leves que não interferem nas atividades diárias, pode não ser aconselhável instituir terapia dopaminérgica apenas para fins de diagnóstico. Quando os sintomas começam a limitar a qualidade de vida de um paciente, um teste sustentado de longo prazo com levodopa ou terapia com agonista de dopamina é apropriado para fins diagnósticos e terapêuticos. A maioria dos pacientes com DP idiopática terá uma resposta terapêutica significativa a um ensaio adequado de longo prazo com doses moderadas de levodopa (por exemplo, 400 a 600 mg por dia). De acordo com isso, a ausência de uma resposta observável à levodopa em altas doses, apesar de pelo menos uma gravidade moderada do parkinsonismo, é considerada um critério de exclusão absoluto para o diagnóstico de DP (GOETZ et al., 2008).

Mesmo com tantas formas para o diagnóstico clínico de DP idiopática, a precisão diagnóstica na visita inicial pode ser abaixo do ideal, pois outras síndromes parkinsonianas, podem imitar a DP idiopática no início do curso da doença. A precisão diagnóstica para DP é maior para pacientes que apresentam uma resposta clara a medicamentos dopaminérgicos, flutuações motoras, discinesia ou uma doença de maior duração na consulta clínica inicial, em comparação com aqueles que não possuem essas características (RIZZO et al., 2016).

O teste genético molecular está disponível para muitas das formas monogênicas de DP, incluindo alfa-sinucleína (SNCA), parkin (PRKN), quinase 1 induzida por PTEN (PINK1), deglicase associada ao parkinsonismo (DJ-1) e quinase de repetição rica em leucina 2 (LRRK2) (POEWE et al., 2017).

#### 2.1.7. Sintomatologia

A DP caracteriza-se, principalmente, por bradicinesia, rigidez, tremores a nível postural e em repouso, inclusive, possui vários sintomas a nível mental e sensorial. Além disso, também provoca alterações em vários sistemas de neurotransmissores: a nível serotoninérgico, noradrenérgico, colinérgico e, especialmente, dopaminérgico (WERNECK, 2010).

### 2.1.7.1. Sintomas Motores

As características cardinais da DP são tremor, bradicinesia e rigidez. Uma quarta característica, a instabilidade postural, é comumente mencionada, embora geralmente não ocorra muito cedo no curso da doença e, portanto, não esteja incluída em nenhum critério diagnóstico publicado para DP (WERNECK, 2010).

O tremor na DP, normalmente descrito como "rolar pílulas" ou "contar moedas", é um tremor de repouso, o que significa que é mais perceptível quando a parte trêmula do corpo é sustentada pela gravidade e não está envolvida em atividades intencionais. Não é incomum que um tremor parkinsoniano esteja presente com manobras posturais ou com ação, mas, nesses casos, o tremor é muito mais grave em repouso. Como o tremor parkinsoniano diminui com a ação intencional, geralmente é a menos incapacitante das manifestações cardinais (LOUIS et al., 2001). O tremor da DP inicial é mais frequentemente intermitente e pode não ser perceptível para outras pessoas. Aproximadamente, metade dos pacientes com DP relata uma sensação de tremor interno nos membros ou no corpo que não está relacionado à presença de tremor observável. No entanto, à medida que a doença progride, o tremor costuma se tornar evidente. O tremor é o sintoma de apresentação em, aproximadamente, 70 a 80% dos pacientes com DP. O lado inicialmente afetado tende a ser o lado mais afetado ao longo do curso da doença. O tremor da DP também pode envolver as pernas, lábios, mandíbula e língua, mas raramente envolve a cabeça. Ansiedade, excitação emocional ou situações estressantes podem exacerbar o tremor (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

A bradicinesia é uma lentidão generalizada de movimento e está presente no início da DP em aproximadamente 80% dos pacientes. É a principal causa de incapacidade na DP e, eventualmente, é observada em quase todos os pacientes. Embora seja a característica mais comum na DP, também é o sintoma mais difícil para os pacientes descreverem a própria diminuição de capacidade de iniciar movimentos voluntários (SHULMAN et al., 2008). Nos braços, a bradicinesia geralmente começa distalmente com diminuição da destreza manual dos dedos. Queixas comuns relacionadas à bradicinesia incluem: andar "arrastando" as pernas com passos mais curtos ou sensação de instabilidade (SHULMAN et al., 2008). À medida que a doença progride, pode ocorrer congelamento da marcha (*freezing of gait*) e festinação (aumento involuntário da velocidade do andar). No paciente de DP leve, geralmente mostra-se alguma lentidão e diminuição da amplitude quando observadas, ainda, com a progressão da doença, os movimentos tornam-se menos coordenados, com hesitações e/ou paragens frequentes (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

A rigidez é um aumento da resistência ao movimento passivo sobre uma articulação e ocorre em aproximadamente 75 a 90% dos pacientes com DP. Assim como o tremor e a bradicinesia, geralmente começa unilateralmente e geralmente no mesmo lado do tremor, se houver, e posteriormente progride assimetricamente. A rigidez como o movimento de uma “roda dentada” pode ser vista na DP, e o termo refere-se a um padrão de resistência e relaxamento à medida que os membros são movimentados em toda a sua amplitude. Nem todos os pacientes com DP apresentam rigidez em roda dentada, outros apresentam rigidez de “tubo de chumbo”, que é uma resistência tônica suave em toda a extensão do movimento passivo. A rigidez pode afetar qualquer parte do corpo e pode contribuir para queixas de dor. A mão estriatal (extensão das articulações interfalângicas proximais e distais com flexão nas articulações metacarpofalângicas), diminuição do balanço do braço ao caminhar e a típica postura encurvada são características que resultam da rigidez (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

A instabilidade postural é um comprometimento dos reflexos posturais mediados centralmente que causam sensação de desequilíbrio e tendência a quedas com risco significativo de lesão e não costuma aparecer até mais adiante no curso da DP (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

Além das manifestações cardinais acima, há uma série de outras características ligadas ao sistema motor observadas na DP, são elas: manifestações craniofaciais (hipomimia - expressão facial mascarada; diminuição da taxa espontânea de piscar de olhos; comprometimento da fala, incluindo disartria hipocinética, hipofonia e palilalia - repetição de uma frase ou palavra com rapidez crescente; disfagia; sialorreia), manifestações visuais (visão embaçada; sensibilidade ao contraste prejudicada; sacadas hipométricas; reflexo vestibulo ocular prejudicado; olhar para cima prejudicado e convergência; apraxia de abertura das pálpebras), manifestações musculoesqueléticas (micrografia; distonia; mioclonia; postura encurvada - anterocollis; camptocormia - flexão anterior severa da coluna toracolombar; síndrome de Pisa - distonia axial subaguda com flexão lateral do tronco, cabeça e pescoço; cifose; escoliose; dificuldade de virar na cama) e manifestações na marcha (andar arrastado com passos curtos; *freezing of gait* - congelamento da marcha; festinação - aumento involuntário da velocidade do andar, associado a uma diminuição da amplitude dos mesmos, aumentando o risco do surgimento de quedas (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

A maioria dessas características resulta de uma ou mais das manifestações cardinais. Como exemplos, diminuições em movimentos espontâneos associados, como perda de gestos durante

a conversa, diminuição do piscar de olhos ou mascaramento facial, provavelmente resultam de uma combinação de bradicinesia e rigidez. A disfagia é devida à bradicinesia da musculatura faríngea, que pode levar ao acúmulo de saliva na boca e salivação (sialorreia) (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

#### 2.1.7.2. *Sintomas Não Motores*

A DP tem sido tradicionalmente considerada um distúrbio do sistema motor, mas agora é amplamente reconhecida como um distúrbio complexo com diversas características clínicas que incluem várias manifestações neuropsiquiátricas e não motoras, além de sua sintomatologia motora. Os sintomas não motores envolvem uma multiplicidade de funções, incluindo distúrbios da regulação do sono e vigília, comprometimento cognitivo (incluindo disfunção executiva frontal, déficits de recuperação de memória, demência e alucinação), distúrbios de humor e afeto, disfunção autonômica (principalmente hipotensão ortostática, disfunção urogenital, constipação e hiperidrose), bem como sintomas sensoriais (principalmente hiposmia) e dor. Algumas delas podem anteceder o início dos sintomas motores clássicos em anos ou mesmo décadas. Os sintomas não motores tornam-se cada vez mais prevalentes no curso da doença e são um dos principais determinantes da qualidade de vida, progressão da incapacidade geral e internação em asilos (WERNECK, 2010).

#### 2.1.8. *Progressão e Prognóstico*

Planejar o cuidado de pacientes com DP requer monitoramento regular dos sintomas e incapacidade, e várias escalas de classificação clínica podem ser empregadas para avaliar a progressão da doença.

A escala de estadiamento de Hoehn e Yahr é um método simples e comumente utilizado para capturar a progressão dos sintomas na DP. A escala original divide o padrão típico de progressão da DP em cinco estágios: Estágio 1 – Envolvimento apenas unilateral, geralmente com incapacidade funcional mínima ou nenhuma; Estágio 2 – Envolvimento bilateral ou da linha média sem comprometimento do equilíbrio; Estágio 3 – Doença bilateral: incapacidade leve a moderada com reflexos posturais prejudicados; fisicamente independente; Estágio 4 – Doença gravemente incapacitante; ainda capaz de andar ou ficar de pé sem ajuda; Estágio 5 – Confinamento à cama ou cadeira de rodas, a menos que seja auxiliado (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

A progressão através dos estágios mais altos se correlaciona com comprometimento motor e piora da qualidade de vida. No entanto, a escala é fortemente ponderada para a instabilidade postural como o principal marcador da gravidade da doença e não avalia completamente outras deficiências motoras da DP, nem fornece qualquer informação sobre os sintomas não motores da DP (SOUZA et al., 2007).

A DP interfere na autonomia e independência do indivíduo, afetando sua qualidade de vida. A qualidade de vida é menor se os fatores estressantes (por exemplo: sintomas) se sobrepuserem aos fatores de proteção (por exemplo: apoio familiar). Disfunções motoras e psicossociais e comorbidades psiquiátricas são comuns em pacientes com DP, o que pode diminuir sua qualidade de vida. Certos dados demográficos do paciente e características clínicas da DP também influenciam significativamente na qualidade de vida. Assim como a depressão, a ansiedade, a apatia e a dor são alguns dos fatores mais prevalentes que também contribuem para a má qualidade de vida na DP (ZHAO et al., 2021).

A progressão na DP é variável e atualmente não há sintomas ou sinais na DP idiopática que permitam a previsão do curso da DP no indivíduo. Em um estudo, foi observado que, aproximadamente, 25% dos pacientes ficaram gravemente incapacitados ou mortos dentro de 5 anos após o início da doença, seguindo em diante, aumentou para 67% em 5 a 9 anos e 80% em 10 a 14 anos. Um pequeno grupo de pacientes atípicos apresentou progressão lenta da doença, mantendo o equilíbrio e a estabilidade postural por 10 anos ou mais e sem incapacidade grave mesmo em 20 anos ou mais (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

Segundo Shulman et al. (2008), a transição para a incapacidade ocorreu entre três e sete anos após o início da DP e a deficiência foi definida pela perda da função independente. Ainda, o aumento da idade e a presença de demência foram associados a um risco aumentado de mortalidade e a prevalência de demência na DP é de aproximadamente 40% e aumenta com a idade e a duração da doença (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

#### 2.1.9. Estratégias Terapêuticas

O objetivo do tratamento é aliviar os sintomas que interferem nas atividades diárias do paciente e prevenir ou limitar as complicações à medida que a DP progride (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020).

### 2.1.9.1. Tratamento Farmacológico na DP

A levodopa é um produto intermediário na síntese enzimática de dopamina a partir de L-tirosina. A dopamina regula funções no cérebro (neurotransmissor), coração (aumento inotrópico do débito cardíaco), sistema vascular (dilatador de vasos) e renal (diurético). A levodopa é o padrão-ouro para o tratamento da DP e o medicamento mais eficaz para sintomas motores. A levodopa atravessa a barreira hematoencefálica e é convertida em dopamina no restante dos neurônios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta*. É geralmente administrada em forma de comprimido várias vezes ao dia, mas também pode ser administrada por infusão duodenal em pacientes com DP. Proporciona uma melhora significativa dos sintomas, que podem ser testados em um teste farmacológico de provocação dopaminérgica aguda e pode ser usado para auxiliar no diagnóstico de DP (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020).

A levodopa causa efeitos colaterais dopaminérgicos periféricos (náuseas e hipotensão) que podem ser evitados por um inibidor da descarboxilase (carbidopa ou benserazida). Outros efeitos colaterais incluem sonolência, confusão, alucinações, distúrbios de controle de impulsos (como: hipersexualidade, compras compulsivas, jogos de azar e trocadilhos). No entanto, sua limitação mais importante diz respeito ao desenvolvimento de complicações motoras: flutuações, discinesia, distonia e desgaste (*wearing-off*). O estado ON e OFF são termos utilizados para descrever os diferentes estados motores de pacientes com DP que estão em tratamento com medicação dopaminérgica, como a levodopa. Esses termos são frequentemente usados para descrever as flutuações no controle motor e na resposta aos medicamentos ao longo do dia (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020).

O estado ON refere-se a um período em que a medicação está ativa e os sintomas motores estão bem controlados. Durante o estado ON, os pacientes experimentam uma melhora significativa nos sintomas, como tremores, rigidez muscular, bradicinesia e dificuldades de locomoção. Apresentam maior mobilidade, coordenação e independência funcional. O estado ON é caracterizado por uma resposta positiva à medicação dopaminérgica, que aumenta os níveis de dopamina no cérebro e ajuda a compensar a deficiência dopaminérgica associada à DP. Já o estado OFF, ocorre quando a medicação dopaminérgica perde sua eficácia e os sintomas motores retornam ou pioram. Durante o estado OFF, os pacientes podem experimentar uma série de sintomas incapacitantes, como rigidez muscular acentuada, tremores intensos, bradicinesia acentuada, dificuldades de locomoção e falta de coordenação. Esses sintomas ocorrem devido à diminuição dos níveis de dopamina no cérebro, quando a medicação está

inativa ou quando não está sendo absorvida adequadamente. O estado OFF pode ser desencadeado pelo término do efeito da medicação, intervalos prolongados entre as doses ou fatores que interferem na absorção do medicamento, como a alimentação (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020).

Na DP avançada, quando as complicações motoras se tornam incapacitantes e mal controladas com a terapia farmacológica clássica, a levodopa pode ser administrada diretamente no duodeno por bomba através de um cateter de gastrostomia como um gel de levodopa-carbidopa; esta formulação demonstrou reduzir significativamente as flutuações motoras na DP avançada (FERNANDEZ; ODIN, 2011).

Os agonistas da dopamina estimulam diretamente os receptores pós-sinápticos da dopamina no corpo estriado sem a necessidade de metabolismo adicional nos neurônios dopaminérgicos. Os agonistas da dopamina não são tão eficazes na reversão dos sintomas motores quanto a levodopa, mas estão associados a um menor risco de discinesia. Podem ser usados como monoterapia em fases iniciais da doença ou em conjunto com levodopa (BLANDINI; ARMENTERO, 2014).

Os efeitos colaterais são semelhantes aos da levodopa, mas também incluem edema nas pernas, mais distúrbios do controle dos impulsos e sonolência diurna excessiva. Ropinirol e pramipexol são administrados por via oral, e estão disponíveis em formulações de liberação imediata e prolongada. A rotigotina é administrada como um adesivo transdérmico, uma vez ao dia. A apomorfina, que tem uma curta duração de atividade, pode ser administrada por via subcutânea como uma injeção para episódios agudos de OFF, ou por infusão contínua para reduzir as flutuações motoras na DP avançada (BLANDINI; ARMENTERO, 2014).

Outras formulações de apomorfina, como formulações inalatórias e sublinguais, estão atualmente sendo testadas (GROSSET et al., 2013).

O potencial terapêutico dos inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B) depende da capacidade do fármaco de diminuir o metabolismo da dopamina e, assim, prolongar e potencializar a estimulação dopaminérgica. A rasagilina e a selegilina são inibidores irreversíveis. Na DP inicial eles são usados porque oferecem melhora sintomática leve com menos complicações do que a levodopa, enquanto na DP avançada eles são usados em associação com outras drogas para reduzir as flutuações motoras e as necessidades de levodopa. Em ensaios clínicos, o tratamento precoce com um inibidor da MAO-B pareceu retardar a

deterioração motora e a necessidade de terapia dopaminérgica adicional. No entanto, não foi comprovado que essas drogas modifiquem a história natural da DP (ROBAKIS; FAHN, 2015).

A safinamida é uma nova opção para o tratamento de flutuações motoras em estágios intermediários e avançados da DP. É um inibidor reversível da monoamina oxidase B (IMAO-B), com propriedades adicionais, incluindo bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, modulação dos canais de cálcio e inibição da liberação de glutamato. Demonstrou-se que fornece controle aprimorado dos sintomas da função motora na DP avançada. Além disso, um efeito antidiscinético da safinamida foi demonstrado em modelos animais (SCHAPIRA et al., 2017).

Na presença de um inibidor da descarboxilase, o metabolismo da levodopa é realizado pelas enzimas catecol-O-metiltransferases (COMT), com isso, a inibição dessas enzimas é utilizada no tratamento da DP como adjuvante da levodopa para a melhora das flutuações motoras, pois aumenta a meia-vida da levodopa. Os inibidores da catecol-O-metiltransferase disponíveis são tolcapone (anteriormente foi associado a insuficiência hepática fatal, logo, deve ser administrado com cautela), entacapone e opicapone (MÜLLER, 2015).

Demais compostos têm sido pesquisados para controle da sintomatologia da DP. Assim como a modulação do sistema colinérgico pode ser útil na DP. Drogas anticolinérgicas (por exemplo: triexifenidil, benzotropina, orfenadrina, biperideno) melhoram alguns sintomas motores, como tremores, mas induzem déficits na função cognitiva. Em contraposição, de acordo com uma metanálise recente, os tratamentos que melhoram a transmissão colinérgica, como os inibidores da acetilcolinesterase (por exemplo, rivastigmina, donepezil e galantamina), melhoram a função cognitiva e os distúrbios comportamentais, mas aumentam o tremor e a incidência de reações adversas a medicamentos (PAGANO et al., 2015).

A amantadina é um antagonista do receptor de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) com atividade anticolinérgica. A amantadina é usada para reduzir sintomas motores e complicações na DP. No entanto, as recomendações para seu uso antidiscinético são contrastantes. Um estudo controlado randomizado demonstrou uma diminuição significativa na discinesia induzida por levodopa e melhorou o tempo OFF com cápsulas de liberação prolongada de amantadina (OERTEL et al., 2017).

Outros medicamentos que ainda estão sendo testados são: moduladores do receptor de glutamato (como NEU-240, dipraglurant e mavoglurant, foliglurax), moduladores do receptor

de adenosina 2a (tozadenant, fipamezol), modulador do receptor de adenosina A2a (istradefilina e preladenant) (STOCCHI et al., 2017).

A transmissão da serotonina (5-HT) é outro alvo terapêutico emergente na DP. A buspirona é um agonista combinado dos receptores 5-HT1A e  $\alpha$ 1-adrenérgicos, já utilizado no tratamento da depressão, que se encontra atualmente em ensaio clínico para o tratamento das flutuações motoras na DP, na sequência de algumas observações anedóticas das suas propriedades antidiscinéticas. A eltoprazina é um agonista misto de 5-HT1A e 5-HT1B com propriedades antidiscinéticas (CHARVIN et al., 2018).

Alguns compostos estão sendo avaliados quanto ao seu efeito no comprometimento da marcha e do equilíbrio e quedas na DP. Estes incluem a vareniclina, um agonista parcial  $\alpha$ 4 $\beta$ 2e um agonista total  $\alpha$ 7, e a droxidopa, um precursor da noradrenalina, que também está sendo testado por seus efeitos na hipotensão ortostática e fadiga na DP (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020).

#### 2.1.9.2. *Tratamento Cirúrgico na DP*

Antes, a cirurgia era reservada apenas para uso em pacientes com DP de início precoce que ficaram incapacitados em seus primeiros anos de trabalho. No entanto, as técnicas avançaram e agora é considerada uma opção até mesmo em pacientes idosos, desde que atendam aos critérios de triagem médica, incluindo falha em responder aos medicamentos disponíveis e ausência de fatores de risco cardiopulmonar.

A estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation - DBS*) é o procedimento cirúrgico mais frequentemente realizado para o tratamento da DP. A DBS é baseada no uso de corrente elétrica contínua crônica de alta frequência em um alvo que, com base nas características clínicas, pode ser o núcleo subtalâmico (o alvo mais usado na DP), o globo pálido interno ou o tálamo. O mecanismo de ação da DBS parece depender de efeitos excitatórios e inibitórios. Uma hipótese atual é que a DBS exerce seus efeitos terapêuticos ao dissociar sinais de entrada e saída no alvo estimulado e interromper o fluxo de informações anormais através do *loop* dos gânglios corticobasais. A DBS no núcleo subtalâmico é eficaz no controle de sintomas motores, complicações motoras, alguns sintomas não motores, redução de doses de drogas antiparkinsonianas, diminuição da incapacidade e melhoria da qualidade de vida relacionada à saúde. Estudos mostraram que a DBS no núcleo subtalâmico é superior ao tratamento farmacológico na redução de complicações motoras e melhora da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DP avançada. Os efeitos colaterais da DBS incluem

eventos adversos intraoperatórios, piora da função cognitiva, sintomas psiquiátricos e distúrbios oculares e de fala. Além disso, sinais motores que não respondem à levodopa, como *freezing*, queda e sinais axiais, não apresentam melhora acentuada com DBS (CHIKEN; NAMBU, 2016).

Vários procedimentos de lesão foram estudados na DP avançada, incluindo talamotomia, palidotomia e subtalamotomia. Esses procedimentos podem ser realizados convencionalmente ou usando o ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética. O ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética (FUS) é um método mais recente e minimamente invasivo que usa feixes de ultrassom de alta energia para gerar lesões cerebrais. Embora o ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética tenha sido comercializado como "não invasivo", deve ser considerado um procedimento invasivo, pois o tecido cerebral é destruído. Assim, como a DBS, os alvos potenciais do ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética em pacientes com DP são o tálamo, subtálamo e globo pálido, e os sintomas predominantes determinam o alvo relevante (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020).

#### 2.1.9.3. Outras Estratégias Terapêuticas

A educação é essencial para fornecer ao paciente e à família algum entendimento e controle sobre o distúrbio. A educação pode combater o estigma e a desinformação que muitas vezes cercam o transtorno (MAFFONI et al., 2017).

As necessidades emocionais e psicológicas do paciente com DP e da família devem ser abordadas. Os grupos de apoio, encaminhamento do paciente e/ou família a um psicólogo ou assistente social, dependendo do caso, aconselhamento jurídico, financeiro ou ocupacional são estratégias importantes para permitir interações sobre experiências semelhantes e ter acesso a informações úteis. Pacientes com DP e seus parceiros correm o risco de isolamento social, particularmente durante os estágios posteriores da doença ou períodos de confinamento em casa (MAFFONI et al., 2017).

O exercício regular promove uma sensação de bem-estar físico e mental, especialmente nas limitações motoras progressivas associadas à DP. O exercício pode ajudar a retardar a progressão motora, melhorar os sintomas não motores e aliviar alguns efeitos ortopédicos secundários de rigidez e postura flexionada, como ombros, quadris e dores nas costas (SUCHOWERSKY et al., 2006). Muitos pacientes envolvidos em fisioterapia ganham uma confiança duradoura e uma sensação de controle sobre um aspecto da doença, especialmente se nunca praticaram atividade física no passado. Programas de exercícios específicos para DP

também podem fornecer apoio social (SUCHOWERSKY et al., 2006). Disartria e hipofonia são manifestações comuns da DP, e estudos apoiam a terapia da fala como uma intervenção para melhorar o volume da fala (SUCHOWERSKY et al., 2006).

A medida que a DP progride, as deficiências na destreza geralmente afetam a capacidade do paciente de concluir as atividades da vida diária. Os terapeutas ocupacionais podem trabalhar com os pacientes para adaptar certas atividades, introduzir dispositivos auxiliares e mudar o ambiente para promover a segurança e o envolvimento contínuo nas atividades do indivíduo (STURKENBOOM et al., 2014).

Idosos com doenças crônicas correm o risco de má nutrição, perda de peso, perda óssea e diminuição da massa muscular. Pacientes com DP têm risco aumentado de desnutrição e perda de peso devido ao aumento das demandas metabólicas, anosmia, hipogeusia, disfagia e constipação. Essas mudanças estão associadas a alterações significativas no microbioma intestinal em pacientes com DP. A disfagia orofaríngea é prevalente em pacientes com DP, principalmente em estágios avançados. Os problemas de deglutição afetam a nutrição e aumentam o risco de broncoaspiração (BARICHELLA; CEREDA; PEZZOLI, 2009).

Hábitos alimentares saudáveis por um longo período de vida podem ajudar a prevenir ou retardar a progressão da DP. Foi encontrada uma diferença na idade de início da DP de até 17 anos entre os maiores aderentes à dieta MIND (intervenção nutricional que combina os princípios da Dieta Mediterrânea e da DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*)) (METCALFE-ROACH et al., 2021).

Embora não haja diretrizes consensuais sobre uma dieta específica para DP, certas recomendações podem ser aplicadas na rotina do paciente: uma dieta rica em fibras, hidratação adequada e exercícios regulares ajudam a controlar a constipação da DP; refeições grandes e com alto teor de gordura, que retardam o esvaziamento gástrico e interferem na absorção de medicamentos, devem ser evitadas; a dieta MIND pode retardar o início e reduzir a incidência e progressão do parkinsonismo; a restrição dietética de proteínas não é necessária, exceto em alguns pacientes com doença avançada e flutuações motoras; pois a levodopa compete com outros aminoácidos, interferindo na sua absorção (BARICHELLA; CEREDA; PEZZOLI, 2009).

## 2.2. Fitoterapia na Doença de Parkinson

A fitoterapia é uma opção terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais e suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias isoladamente ativas, ainda sendo de origem vegetal. O uso de plantas medicinais na cura é uma forma muito antiga de tratamento. Ao longo dos séculos, a fitoterapia relacionada aos primórdios da medicina, fundamentada no acúmulo de informações por sucessivas gerações, e gerando produtos de origem vegetal que constituíram as bases para o tratamento de diversas doenças. (SPAGNOL et al., 2020).

O uso de medicamentos fitoterápicos e a retomada da medicina tradicional têm aumentado ao longo dos anos. O principal motivo dessa tendência pode ser devido aos efeitos colaterais de medicamentos químicos, nos quais, muitas vezes, são a razão da interrupção do uso pelos pacientes. Com o aumento da prevalência de doenças vinculadas ao sistema nervoso, ocorreu um aumento de pesquisas na área fitoterápica e, conseqüentemente, o uso de fitoterápicos também cresceu no tratamento sintomático de distúrbios neurológicos, como na DP (SPAGNOL et al., 2020).

As Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) são recursos terapêuticos utilizados na prevenção de doenças e na recuperação da saúde, com ênfase na escuta amigável e acolhedora, no desenvolvimento do vínculo terapêutico com a integração do ser humano no meio ambiente e a sociedade. As PICS foram regulamentadas no Sistema Único de Saúde (SUS), aprovando a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (BRASIL, 2006).

Surge como forma de atender às recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), uma vez que o relatório Estratégia da OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005 apoia o desenvolvimento de políticas observando os requisitos de segurança, eficácia, qualidade, uso racional e acesso a todos. Através das portarias nº 971/2006 e nº 1.600/2006, a PNPIC, recomenda a implantação de ações e serviços no SUS, com o objetivo de garantir cuidado continuado, humanizado e integral em saúde, com ênfase na atenção primária. Com a Portaria nº 849/2017, foi ampliado o número de práticas oferecidas pelos estabelecimentos de saúde. Dessa forma, além da Acupuntura, Homeopatia, Plantas Medicinais e Fitoterapia, Termalismo, Crenoterapia e Medicina Antroposófica, foram incorporadas ao sistema das PICS do SUS: arteterapia, ayurveda, biodança, dança circular, meditação, musicoterapia, naturopatia,

osteopatia, quiropraxia, reflexoterapia, reiki, shantala, terapia comunitária integrativa e yoga (BRASIL, 2006; SILVA et al., 2017).

A Medicina Tradicional apresenta um raciocínio médico diferente do usual. Valoriza o ser humano em sua integridade, estimulando mecanismos de prevenção de doenças e recuperação de agravos através de recursos naturais, autocuidado e valorização do vínculo terapêutico (SILVA et al., 2017).

O sistema clássico de medicina desenvolvido e praticado na Índia antiga é chamado de Ayurveda, que em sânscrito significa “a ciência da vida”. A Ayurveda tem uma abordagem individualizada no tratamento da DP, baseada nos fatores bem específicos da patogênese, bem como no desequilíbrio dominante dessa pessoa. A relutância em adotar e adaptar tais medidas corretivas geralmente se deve à resistência transcultural, ao desconhecimento da Ayurveda e à demanda do tipo de evidência que muitas vezes nega uma vasta e longa experiência de uso (PATHAK-GANDHI; VAIDYA, 2017).

*Withania somnifera* (L.) Dunal, *Curcuma longa* Linn e *Mucuna pruriens* L. (DC) são as plantas medicinais ayurvédicas mais amplamente estudadas no contexto da neuroproteção relacionada à DP. Suporte sintomático adicional e benefícios preventivos podem ser encontrados pelo uso de plantas medicinais conhecidas por controlar sintomas específicos na Ayurveda. Estes podem ser estudados especificamente no contexto da DP.

Os exemplos incluem *Centella asiatica* (L.) Urb e *Convolvulus pluricaulis* Choisy para melhorar a memória, *Saraca asoca* (Roxb.) Willd. para melhorar o humor, *Withania somnifera* (L.) Dunal e *Sida cordifolia* (L.) para aumentar a massa e a função muscular, *Tribulus terrestris* L para melhora do tônus da bexiga, *Dalbergia sissu* DC para formação óssea que são propriedades ayurvédicas bem conhecidas das plantas medicinais (PATHAK-GANDHI; VAIDYA, 2017).

Uma importante planta medicinal ayurvédica para a DP é a *Mucuna pruriens*. Muitas formulações contendo MP existem como substâncias dietéticas e medicamentos ayurvédicos. Além de ser uma fonte natural de levodopa, as sementes de MP apresentam vantagens adicionais na melhora cognitiva, redução da discinesia, melhora do humor e aumento da libido (KATZENSCHLAGER; LEES, 2004).

A MP também é considerada um *rasayana* pelos princípios ayurvédicos. São intervenções medicamentosas e não medicamentosas que são restaurativas, reabastecendo tecidos

específicos, sistemas corporais ou em geral. Eles têm sido de interesse em doenças imunológicas, inflamatórias crônicas e degenerativas. Um *rasayana* é definido como uma intervenção que aumenta a longevidade, memória e cognição, saúde, juventude, brilho na pele, voz forte, sentidos e força (PATHAK-GANDHI; VAIDYA, 2017).

Há um escopo substancial para ampliar as modalidades de tratamento ayurvédico para DP, focando nos sintomas motores e não motores característicos da doença, melhorando a qualidade de vida do paciente. Assim, há pelo menos três benefícios clínicos a serem obtidos da Ayurveda para um melhor manejo da DP: redução da incidência e gravidade dos efeitos colaterais da terapia convencional; melhora dos sintomas motores e não motores; impactar o processo neurodegenerativo (PATHAK-GANDHI; VAIDYA, 2017).

### 2.2.1. *Mucuna pruriens*

#### 2.2.1.1. Caracterização Botânica

O gênero *Mucuna*, pertencente à família Fabaceae, subfamília Papilionaceae, inclui aproximadamente 150 espécies de leguminosas anuais e perenes. Entre as várias leguminosas silvestres subutilizadas, a MP é amplamente difundida nas regiões tropicais e subtropicais do mundo (LAMPARIELLO et al., 2012; PATHANIA et al., 2020).

As principais diferenças entre as espécies cultivadas estão nas características da pubescência da vagem, na cor da semente e no número de dias para colheita da vagem. *Cowitch* e *cowhage* são os nomes ingleses comuns dos tipos de *Mucuna* com pelos abundantes e longos na vagem. Já a MP faz parte dos conhecidos como *velvet bean*, que têm pelos amassados e sedosos (LAMPARIELLO et al., 2012).

A planta tem ramos longos e finos; folhas alternadas, lanceoladas; e flores brancas com uma corola roxo-azulada em forma de borboleta. É uma vigorosa leguminosa trepadeira anual originária do sul da China e leste da Índia, onde já foi amplamente cultivada como uma hortaliça verde (Figura 1) (LAMPARIELLO et al., 2012).

A *Mucuna* spp. exibe tolerância razoável a vários estresses abióticos, incluindo seca, baixa fertilidade do solo e alta acidez do solo, embora seja sensível à geada e cresça mal em solos frios e úmidos. O gênero prospera melhor em condições quentes e úmidas, abaixo de 1.500m acima do nível do mar e em áreas com chuvas abundantes. Como a maioria das leguminosas, a MP tem o potencial de fixar nitrogênio atmosférico por meio de uma relação simbiótica com microrganismos do solo (LAMPARIELLO et al., 2012).

**Figura 1 – *Mucuna pruriens*.**



Fonte: Fotografias do Adobe Stock (2023).

### 2.2.1.2. Aspectos Nutricionais

A MP possui um alto teor de lipídios, minerais, carboidratos, fibras e aminoácidos. A composição varia entre 42,79 e 64,88% de carboidratos brutos; 4,1 e 14,39% de lipídios brutos; 5,3 e 11,5% de fibra bruta; 2,9 e 5,5% de teor de cinzas. Rico em minerais, particularmente potássio (de 806 a 2790 mg/100g), magnésio (de 85 a 477 mg/100g), cálcio (de 104 a 900 mg/100g), ferro (de 1,3 a 15 mg/100g) sódio (de 4 a 70 mg/100g), fósforo (de 98 a 498 mg/100g), cobre (de 0,33 a 4,34 mg/100g), zinco (de 1 a 15 mg/100g) e manganês (de 0,56 a 9,26 mg/100g) (LAMPARIELLO et al., 2012; SIDDHURAJU; BECKER; MAKKAR, 2000).

Diferentes proteínas e aminoácidos também são encontrados na MP, como a treonina, prolina, tirosina, fenilalanina, triptofano, serina, lisina, histidina e arginina. A concentração de proteína varia entre 21 e 38%. O teor de proteína varia devido a fatores como variedade, ambiente de crescimento e maturidade. Alguns estudos mostram que a MP também possui albumina e globulinas, assim, sendo uma boa fonte de aminoácidos essenciais. Devido ao seu alto teor de lisina, esses feijões são bons exemplos de alimentos proteicos para monogástricos em comparação com aveia e tubérculos, que são pobres em proteína e lisina (PATHANIA et al., 2020; SIDDHURAJU; BECKER; MAKKAR, 2000).

A digestibilidade da proteína desse feijão se assemelha à de outras leguminosas de grãos, portanto, esses feijões têm uma digestibilidade de proteína razoável que se estende de 69 a 82%. No entanto, devido a polifenóis inibidores de enzimas e a concentração de fibra dietética que aumenta durante o cozimento, a digestibilidade de proteínas é um problema em leguminosas de grãos (SIDDHURAJU; BECKER; MAKKAR, 2000).

A quantidade desses polifenóis reflete na tonalidade do feijão, quanto mais claro, menos polifenóis e melhor digestibilidade e absorção dos aminoácidos. Desta forma, o feijão branco

tem a capacidade de absorção mais efetiva (62,1%) em comparação com o feijão marrom e o vermelho (49,6 e 55,7%) (SIDDHURAJU; BECKER; MAKKAR, 2000).

### 2.2.1.3. Importância da *Mucuna pruriens* e sua Composição Fitoquímica

As sementes de MP são conhecidas por produzir o incomum aminoácido não proteico 3-(3,4 dihidroxifenil)-L-alanina (levodopa), um potente precursor de neurotransmissor que, pelo menos em parte, acredita-se ser responsável pela toxicidade das sementes. Além disso, também contém alguns outros compostos, como glutathione, lecitina, ácido gálico e beta-sitosterol (MISRA; WAGNER, 2004).

As vagens, sementes, folhas e raízes incluem indole-3-alquilaminas-N, N-dimetiltriptamina. As folhas possuem 6-metoxiharman, a serotonina está presente apenas nas vagens, e nas sementes também contêm óleos, incluindo ácidos esteárico, oleico, linoleico e palmítico. Devido à abundância e natureza tóxica da levodopa, é uma preocupação mais significativa que os outros componentes antinutricionais da MP (MISRA; WAGNER, 2004).

Neste estudo, os efeitos da MP sobre a DP serão abordados mais detalhadamente a seguir. As demais propriedades terapêuticas da MP estão resumidas no Quadro 1.

**Quadro 1** – Importância terapêutica da *Mucuna pruriens*.

Atividade	Extrato	Efeito Terapêutico
Efeito afrodisíaco	Metanólico	Aumento da frequência de montagem, latência da ejaculação e diminuição da latência de montagem, intervalo pós-ejaculatório e intervalo interintromissão.
Efeito antioxidante	Etanol	Propriedade de peroxidação antilipídica.
	Metanólico	Inibição da peroxidação induzida por ascorbato. Diminuição dos níveis de peroxidação lipídica e aumento dos níveis de glutathione, superóxido dismutase e catalase.
Efeito antitumoral	Metanólico	Diminuição do volume do tumor, volume de células compactadas e contagem de células viáveis; prolongou o tempo médio de sobrevivência. Diminuição na contagem de leucócitos e um aumento na contagem de hemácias.
Efeito antidiabético	Aquoso	Reduz os níveis de glicose no sangue.
Efeito antimicrobiano	Metanólico	Atividade antimicrobiana de amplo espectro contra bactérias <i>Staphylococcus aureus</i> Gram-positivas e <i>Proteus vulgaris</i> Gram-negativas.
Efeito anti-helmíntica	Metanólico	Eradica a infecção por <i>Licthyophthirius multifiliis</i> em peixes dourados.
Efeito antiveneno de cobra	Etanol	Protege o coração do rato e os vasos sanguíneos do fígado contra danos induzidos pelo veneno de cobra. Neutraliza as letalidades dos venenos de <i>Naja sputatrix</i> .
Efeito analgésico e anti-inflamatório	Etanol	Aumenta o limiar da dor e diminui a temperatura corporal. Inibe o edema induzido por carragenina e mostra atividade anti-inflamatória.

Fonte: Adaptado e traduzido do estudo de Pathania et al. (2020).

#### 2.2.1.4. *Propriedade Antiparkinsoniana*

Sabe-se que a DP é uma doença, na qual, grande parte da sintomatologia é causada pelo déficit dopaminérgico e, a longo prazo, acarreta na perda da autossuficiência, diminuindo a qualidade de vida do paciente. Com isso, a falta de tratamentos farmacêuticos eficientes levou a comunidade científica a explorar a MP como um agente terapêutico, tendo em vista, o conteúdo abundante de levodopa, um precursor da dopamina que pode atravessar a barreira hematoencefálica e passar por uma conversão em dopamina (NAGASHAYANA et al., 2000). Além de levodopa, possui vários outros componentes bioativos importantes, como ácido ursólico e ácido betulínico, também exibem atividade neuroprotetora semelhante (RAI et al., 2020).

A MP tem sido usada desde os tempos antigos na medicina ayurvédica para tratar sintomas correspondentes à DP, devido à alta concentração de levodopa em suas sementes. A levodopa foi isolada de sementes de MP pela primeira vez em 1937, e sua concentração foi estimada em aproximadamente de 4 a 6% por vagem. Estudos sugerem que extratos de MP podem ser usados para melhorar os sintomas motores da DP, com um perfil farmacocinético que pode ser responsável por um menor risco e gravidade das discinesias (CASSANI et al., 2016).

MP é a planta com mais evidências de efeitos antiparkinsonianos investigados por diversas metodologias. No estudo reproduzido por Cassani et al. (2016), conclui-se que a MP contém uma média de 5,3% de levodopa, embora com variabilidade substancial de acordo com o ecótipo e o método de preparação, e a falta de alcaloides indica que MP é uma fonte segura de levodopa. Lieu et al. (2012) demonstraram que a MP tem um mecanismo de ação único na eletrofisiologia dos gânglios da base, diferente da levodopa quando testada em doses equivalentes. Estudos recentes sugerem que MP desempenha um papel importante na neuroproteção de modelos de DP induzidos por paraquat (LIEU et al., 2012). Outros estudos confirmaram a hipótese de que o endocarpo dessa planta pode conter outros compostos antiparkinsonianos além da levodopa ou adjuvantes que potencializam a eficácia da levodopa (KURUND; GANDLA, 2021).

Caso a MP seja comprovadamente segura e eficaz a longo prazo, pode se tornar uma alternativa terapêutica para pacientes com DP. Cassani et al. (2016) concluíram que mais medidas científicas são necessárias para avaliar a segurança e a eficácia da MP como potencial terapia de longo prazo para a DP.

### 2.2.1.5. Outras Vantagens da *Mucuna pruriens*

A MP é utilizada em todo o mundo para diversos propósitos, é uma das leguminosas polivalentes mais populares entre os pequenos agricultores nos trópicos porque é uma excelente fonte de adubo verde, devido à sua capacidade de fixar nitrogênio atmosférico restaurando assim a fertilidade do solo. Da mesma forma, ela adiciona grandes quantidades de matéria orgânica ao solo. As ricas raízes rasas, as folhas grossas e as trepadeiras da MP têm o potencial de diminuir a desintegração do solo e moderar a umidade do solo (GLIESSMAN; GARCIA; AMADOR, 1981).

A terapia com levodopa não é economicamente sustentável para milhares de pacientes com DP de baixa renda, devido à disponibilidade e acessibilidade limitadas. Com isso, comprovando a segurança e eficácia da MP a longo prazo, a mesma pode se tornar uma alternativa terapêutica sustentável para pacientes com DP que não podem pagar a terapia farmacológica com levodopa (CASSANI et al., 2016).

Sabe-se que o principal composto fenólico das sementes de MP é a levodopa, a mesma substância usada como tratamento de primeira linha para DP. Alguns estudos indicam que a levodopa via MP tem muitas vantagens sobre a levodopa sintética quando administrada a pacientes com DP, uma delas é a diminuição dos efeitos adversos (CASSANI et al., 2016).

A atuação da MP restaurou o nível endógeno de dopamina, norepinefrina e serotonina na substância negra. O NADH, também um fitoconstituente da MP, demonstrou aumentar a biossíntese desses produtos na via das catecolaminas na DP. Descobriu-se também que a neuroproteção estava associada a um aumento da atividade do complexo I mitocondrial (PATHAK-GANDHI; VAIDYA, 2017; PATHANIA et al., 2020). O efeito neuroprotetor foi atribuído tanto ao NADH quanto à coenzima Q10 presente na MP. A coenzima Q10 é um antioxidante que parece retardar a progressão na DP (LIU et al., 2011). Observações clínicas adicionais de aumento de força e possível benefício cognitivo levantaram questões sobre a possibilidade de outros bioativos na planta além da levodopa (MISRA; WAGNER, 2004).

A MP também é considerada um '*Rasayana*'. Pelos princípios ayurvédicos, a MP é uma das intervenções medicamentosas que são restaurativas, que agem reabastecendo tecidos específicos, sistemas corporais ou o corpo geral. Utilizadas em doenças imunológicas, inflamatórias crônicas e degenerativas, é como uma intervenção que aumenta a longevidade, memória e cognição, saúde, juventude, brilho na pele, voz forte, sentidos e força (PATHAK-GANDHI; VAIDYA, 2017).

### 3. JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas, a expectativa de vida global tem aumentado progressivamente, dessa forma, é previsto um aumento significativo da população idosa, na qual, geralmente, apresenta uma diminuição da capacidade motora decorrente do envelhecimento. Nessa mesma faixa etária, a Doença de Parkinson (DP) apresenta alta prevalência e considerando essa previsão inicial, é esperado que o número de pacientes com DP também aumente.

A sintomatologia motora da DP somada aos efeitos do envelhecimento, torna o paciente mais dependente de seus cuidadores, diminuindo a sua qualidade de vida e bem-estar. Inclusive, devido à terapia medicamentosa tradicional de alto custo, a falta de adesão ao tratamento tem se tornado um problema de saúde pública, causando maiores custos com atendimentos, internações e gastos por queda e acidentes dos pacientes com DP.

Como relatado na literatura científica, existem evidências que a *Mucuna pruriens* (MP) pode resultar efeitos promissores sobre a motricidade e demais sintomas da DP, podendo tornar-se uma boa candidata a ser futuramente implementada no plano terapêutico primário ou alternativo desses pacientes.

Dessa forma, a continuidade de estudos envolvendo a MP pode favorecer a adesão pelo barateamento do tratamento, e também maior facilidade no manejo do paciente pelos cuidadores/pessoas do convívio e profissionais da saúde, resultando em melhora da qualidade de vida por prolongar a funcionalidade individual do paciente com DP.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Geral**

Analisar o potencial da *Mucuna pruriens* em ser uma alternativa fitoterápica adjuvante para o tratamento da Doença de Parkinson.

### **4.2. Específicos**

- Verificar a eficácia da *Mucuna pruriens* sobre a sintomatologia motora da Doença de Parkinson;
- Descrever os demais efeitos relatados referente ao uso da *Mucuna pruriens*.

## 5. METODOLOGIA

O referido estudo trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos, na qual, identifica-se como uma síntese rigorosa de todas as pesquisas relacionadas com uma questão específica. Diferente da revisão tradicional, busca superar possíveis vieses, utilizando um estrito método de busca e seleção; avaliação da relevância e validade; coleta, síntese e interpretação dos dados oriundos dos estudos encontrados (CILISKA; CULLUM; MARKS, 2001).

As etapas desta revisão sistemática seguiram as diretrizes e protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*), no qual tem como objetivo orientar a divulgação de revisões sistemáticas e metanálises na área da saúde (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015; MOHER et al., 2009). O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no banco de dados internacional PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), Nº CRD42023414818. Não foi necessária aprovação ética para esta pesquisa.

A busca dos estudos foi realizada no período entre dezembro de 2022 e fevereiro de 2023. Considerando que a pergunta norteadora desta revisão sistemática é “Quais são os resultados dos estudos que relacionam o uso da *Mucuna pruriens* e os sintomas motores da Doença de Parkinson?”, foram obtidos artigos indexados nas bases eletrônicas MEDLINE (PubMed), Periódicos da CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Biblioteca Cochrane, *Clinical Trials* (U.S. National Institutes of Health – NIH & US National Library of Medicine – NLM) e Scopus (Elsevier).

Os descritores foram obtidos do DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings*), estruturando as seguintes estratégias de busca empregadas: “((parkinson) OR (parkinson disease)) AND ((mucuna) OR (mucuna pruriens)) AND ((motor) OR (locomoti\*) OR (activity) OR (symptoms))” e “(parkinson) AND (mucuna)”. Optou-se pelos filtros de idioma: português e inglês; periódicos revisados por pares; e tipo de publicação: artigos e *trials*.

Os estudos incluídos foram selecionados a partir dos seguintes critérios de elegibilidade: ensaios clínicos conduzidos em seres humanos; estudos com indivíduos com Doença de Parkinson, já apresentando a sintomatologia motora; estudos que retratem a temática referente ao uso da *Mucuna pruriens* na Doença de Parkinson e apresentem resultados quanto à atividade motora; estudos publicados em português ou inglês. Para minimizar o viés de publicação e

recuperação, a busca não foi restrita/filtrada por data de publicação, status de publicação ou país.

O levantamento bibliográfico realizado foi descrito no Quadro 2 e as etapas seguintes foram representadas na Figura 2, apresentada e descrita nos Resultados deste trabalho.

**Quadro 2** – Levantamento bibliográfico com as estratégias de busca por base de dados

DeCS e Operadores Booleanos	Bases de Dados	Filtros de busca
((parkinson) OR (parkinson disease)) AND ((mucuna) OR (mucuna pruriens)) AND ((motor) OR (locomoti*) OR (activity) OR (symptoms))	Scopus (Elsevier)	Artigos; Português ou inglês
	Periódicos da CAPES	Periódicos revisados por pares; Artigos; Português ou inglês
	Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	Português ou inglês
	MEDLINE (PubMed)	Português ou inglês
(parkinson) AND (mucuna)	Biblioteca Cochrane	<i>Trials</i> ; Inglês
	SciELO	Artigos
	<i>Clinical Trials (NIH/NLM)</i>	(Nenhum filtro foi utilizado)

Fonte: Elaboração própria da autora.

A coleta dos artigos científicos e seus dados foi realizada pela autora. Os estudos foram recuperados e exportados para o software Rayyan QCRI (*Qatar Computing Research Institute*) para a eliminação de referências duplicadas e triagens (OUZZANI et al., 2016). Possíveis incertezas foram resolvidas em consenso com o orientador.

Na avaliação da qualidade metodológica foram utilizadas as ferramentas de avaliação crítica para ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte do *Joanna Briggs Institute* (JBI) (JBI, 2020). Essas ferramentas de avaliação crítica do JBI foram reconhecidas como uma ferramenta confiável para avaliação da confiabilidade, relevância e resultados dos artigos publicados, pois permitem avaliar a qualidade metodológica de um estudo e determinar até que ponto um estudo minimizou a possibilidade de viés em seu desenho, desenvolvimento e/ou análise (PORRITT; GOMERSALL; LOCKWOOD, 2014). Essa ferramenta consiste em uma lista de verificação contendo questões sobre o estudo, podendo ser respondidas com “sim”, “não”, “não claro” ou “não aplicável”. Quanto maior o número de respostas “sim” obtidas, maior o rigor metodológico do estudo e consequentemente menor o risco de viés. Com isso, os estudos foram avaliados resultando em um percentual de adequação e classificados de acordo com o risco de viés, sendo: baixo risco de viés se o número de respostas “sim” for maior ou

igual a 70% das questões; risco moderado de viés se o número de respostas “sim” for igual ou entre 50% e 69% das questões; alto risco de viés se o número de respostas “sim” for menor ou igual a 49% das questões (JBI, 2020). Foram incluídos nesta revisão estudos que apresentaram baixo e moderado risco, diminuindo a possibilidade de incluir resultados tendenciosos ou enganosos. Possíveis incertezas foram resolvidas em consenso com o orientador.

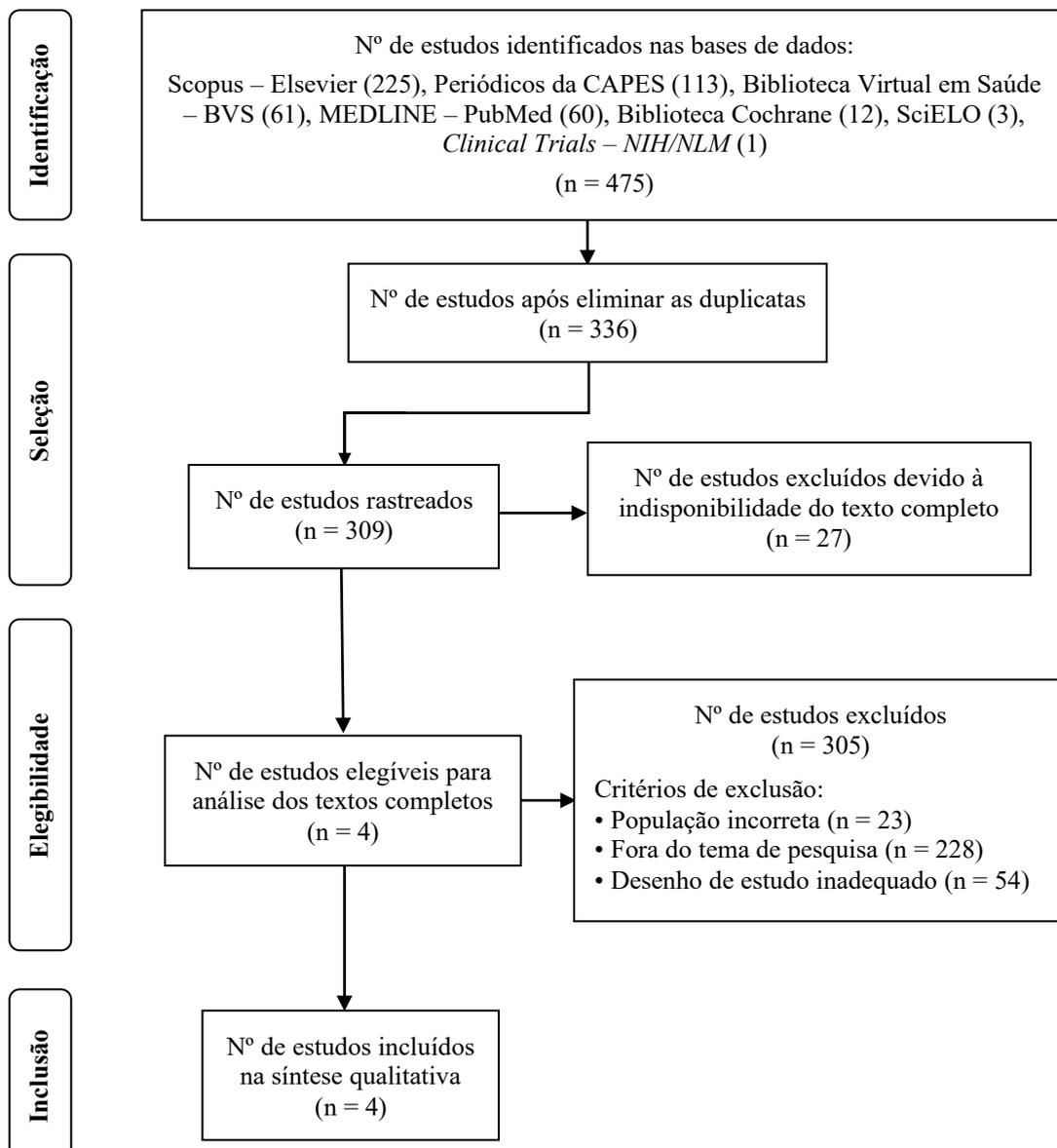
A identificação e seleção dos artigos foi baseada na leitura do título, depois do resumo e, por fim, do artigo na íntegra. Após a pesquisa inicial identificar os artigos relacionados, foram excluídos: aqueles que não atenderem aos critérios de elegibilidade, duplicatas e estudos com texto completo indisponível. Assim, os artigos restantes foram incluídos para análise nesta revisão.

Para a extração dos dados relevantes dos artigos, a autora desenvolveu e aplicou um formulário de extração de dados através de uma planilha no software Microsoft Excel®, na qual, foram registrados as seguintes informações: informações gerais do estudo como: título, autores, revista, local, ano de publicação do estudo; objetivos da pesquisa; tipo metodológico do estudo; características da amostra analisada; características da intervenção, métodos de avaliação do desfecho, resultados motores obtidos, e quando aplicável, os demais efeitos observados com o uso da *Mucuna pruriens* nos portadores de DP. Por fim, formando uma síntese descritiva dos artigos incluídos, os dados referentes às buscas na literatura, avaliação da qualidade metodológica, características dos estudos, populações e intervenções (fonte, preparo/processamento e dosagem/posologia em valores médios e desvio padrão), métodos utilizados nos estudos para avaliação dos desfechos, foram resumidos em quadros apresentados nos Resultados deste trabalho para discussão posterior.

## 6. RESULTADOS

A busca eletrônica nas bases de dados resultou em 475 artigos. Depois de excluir as duplicatas, 336 registros foram rastreados para identificação e confirmação da disponibilidade do texto completo na íntegra, dessa forma, 27 foram excluídos pela indisponibilidade, inclusive, não atendiam à temática abordada. Através da leitura de seus títulos e resumos, foram excluídos 305 artigos por: utilizar uma população diferente da abordada neste trabalho (23 artigos), não envolver a MP, DP e/ou sintomas motores (228 artigos) ou por desenho de estudo inelegíveis como revisões ou pesquisas experimentais (54 artigos). Com isso, 4 estudos foram selecionados para leitura na íntegra e foram incluídos nesta revisão sistemática, conforme descrito a seguir na Figura 2.

**Figura 2** – Fluxograma de busca e seleção dos estudos elegíveis desta revisão sistemática.



Fluxograma originado do modelo PRISMA (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015; MOHER et al., 2009).

As características dos quatro estudos em que, no total, 101 pacientes com DP idiopática fizeram uso da MP, foram resumidas no Quadro 3.

Quanto aos desenhos de estudo dos ensaios clínicos, 3 são controlados, cruzados e randomizados (CILIA et al., 2017, 2018; KATZENSCHLAGER et al., 2004) e 1 de coorte prospectivo longitudinal e multicêntrico (HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995). Dos 4 ensaios clínicos, 2 são do tipo duplo cego (CILIA et al., 2017; KATZENSCHLAGER et al., 2004) e 2 do tipo aberto (CILIA et al., 2018; HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995). Em relação ao local do estudo, 2 foram conduzidos na América (Bolívia) (CILIA et al., 2017, 2018), 1 na Ásia (Índia) (HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995) e 1 na Europa (Reino Unido) (KATZENSCHLAGER et al., 2004). Não foi encontrado nenhum estudo nacional. Quanto ao período de publicação, 2 estudos foram publicados nos últimos 10 anos (CILIA et al., 2017, 2018), 1 nos últimos 20 anos (KATZENSCHLAGER et al., 2004) e 1 na década de 90 (HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995). O tamanho amostral oscilou entre 9 e 60 participantes.

Quanto ao idioma, todos os estudos selecionados foram publicados na língua inglesa. Sobre a possibilidade de conflito de interesses, ressalta-se que 2 estudos receberam financiamento de uma organização privada sem fins lucrativos para realizar suas pesquisas (CILIA et al., 2017, 2018).

A média de idade dos participantes variou entre  $59 \pm 9$  e  $62,2 \pm 8,5$  anos. A maioria eram do sexo masculino (74 homens e 27 mulheres). Foram avaliados indivíduos com DP idiopática avançada, apresentando os sintomas motores (flutuações motoras e discinesias incapacitantes), com dosagem de tratamento antiparkinsoniano farmacológico tradicional estável por, pelo menos, 1 mês antes do estudo. No estudo *HP-200 in Parkinson's Disease Study Group* (1995), 34 pacientes virgens de tratamento com levodopa constituíram um dos grupos analisados.

Todos os estudos analisados avaliaram o uso de MP no tratamento dos sintomas motores da Doença de Parkinson.

**Quadro 3** – Caracterização dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Estudo	Objetivos	Desenho	Local	População		
				Nº participantes e Sexo	Idade e Duração da DP (média)	Características
CILIA et al., 2018.	Provar a não inferioridade do pó de MP em comparação com uma preparação comercializada de levodopa + carbidopa em termos de eficácia e segurança.	Ensaio clínico controlado, cruzado, randomizado e aberto	Bolívia	• 14 • 11 H e 3 M	• 61,1 anos • 9,4 anos	DP idiopática avançada, apresentando resposta sustentada à levodopa e presença de flutuações motoras e discinesias, pelo menos, 1 hora por dia, estando acordados e que estavam em terapia antiparkinsoniana estável por, pelo menos, 30 dias antes do recrutamento.
CILIA et al., 2017.	Investigar se a MP pode ser usada como fonte alternativa de levodopa para indivíduos indigentes com DP.	Ensaio clínico controlado, cruzado, randomizado e duplo-cego	Bolívia	• 18 • 13 H e 5 M	• 61,8 anos • 9,8 anos	DP idiopática avançada, apresentando resposta sustentada à levodopa e presença de flutuações motoras e discinesias, pelo menos, 1 hora por dia, estando acordados e que estavam em terapia antiparkinsoniana estável por, pelo menos, 30 dias antes do recrutamento.
HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995.	Avaliar a eficácia e tolerabilidade do tratamento alternativo com HP-200 (formulação preparada com o endocarpo de feijões de MP) em pacientes com DP.	Ensaio clínico de coorte prospectivo longitudinal, multicêntrico e aberto	Índia	• 60 • 46 H e 14 M	• 59 anos • 4,1 anos	DP idiopática, vindos de quatro instituições indianas, apresentando dois ou mais sintomas/sinais: tremor de repouso, rigidez, alteração postural, bradicinesia e distúrbio da marcha.  34 eram virgens de tratamento com levodopa e 26 estavam sendo tratados com carbidopa + levodopa anteriormente.
KATZENSCHLAGER et al., 2004.	Determinar se o pó da semente de MP é comparável ou superior à levodopa fabricada sinteticamente com relação ao efeito antiparkinsoniano, tolerabilidade e perfil farmacocinético.	Ensaio clínico controlado, cruzado, randomizado e duplo-cego	Reino Unido	• 9 • 4 H e 5 M	• 62,2 anos • 12,4 anos	DP idiopática, apresentando flutuações motoras e discinesias incapacitantes de pico de dose, com dosagem de tratamento antiparkinsoniano estável por pelo menos 1 mês antes do estudo.

Legenda: H = Homens; M = Mulheres

Fonte: Elaboração própria da autora.

As intervenções realizadas nos quatro estudos incluídos foram resumidas no Quadro 4. Em relação à duração da intervenção dos estudos, observou-se que variou entre um mínimo de 6 dias consecutivos e um máximo de 16 semanas. Os estudos relacionaram as seguintes intervenções: tratamento convencional (o uso da levodopa sintética associada à um inibidor da dopa-descarboxilase: benserazida ou carbidopa), o uso da levodopa isolada, placebo e o uso da MP processada de diferentes formas, em diferentes doses e em diferentes populações parkinsonianas.

Em 2 estudos, a MP foi preparada diretamente das sementes torradas em panela por 15 minutos, após, seus tegumentos foram retirados e suas sementes foram moídas em um moedor, para então, ser peneirada obtendo somente o pó, sem nenhum processamento farmacêutico, nem compostos adicionais. O pó da MP foi adicionado à 100 ml de água e administrado via oral no período da manhã (CILIA et al., 2017, 2018). No estudo de Cilia et al. (2018), após a conclusão do estudo, os sete pacientes que haviam interrompido prematuramente a ingestão do pó de MP, testaram a tolerabilidade e eficácia subjetivas da MP por 16 semanas, usando somente o líquido sobrenadante de MP (resultado do pó da MP diluído em água e desprezado após a sua sedimentação por 10 minutos (3,8% de levodopa). Foi encontrado 3,8% de levodopa nesse líquido sobrenadante (correspondendo a 66,7% de concentração de levodopa em pó de MP), com isso, a dose diária de MP foi ajustada.

No estudo *HP-200 in Parkinson's Disease Study Group* (1995), foi utilizado o pó do endocarpo dos feijões de MP, com conteúdo de levodopa de aproximadamente 3% (gerando o HP-200), foi fornecido em sachês de pó de 7,5g, adicionado à água e administrado oralmente, mas sem relato de horário de administração.

A MP também foi administrada em pó em sachês de 7,5g cada, dissolvido em um copo de água e por via oral no estudo de Katzenschlager et al. (2004). No entanto, também foram adicionados aos sachês (visando aumentar a estabilidade, propriedades de dissolução e sabor): ácido ascórbico, óleo de tangerina, dióxido de silício, sacarina sódica e ácido cítrico, sorbitol e lecitina. Inclusive, o horário de administração foi no período da manhã, após a retirada de todos os medicamentos antiparkinsonianos a partir da meia-noite, e os pacientes não tomaram nada por via oral, exceto chá preto ou café e água. A garantia de qualidade para a preparação do pó da semente de MP foi obtida de um laboratório de fabricação independente na Alemanha, utilizando a matéria-prima obtida na Índia (KATZENSCHLAGER et al., 2004).

Em 3 estudos, o teor de levodopa na MP foi calculado como 5,7% do peso líquido do pó (CILIA et al., 2017, 2018; KATZENSCHLAGER et al., 2004). Já no estudo *HP-200 in Parkinson's Disease Study Group* (1995), o HP-200 tem conteúdo de, aproximadamente, 3% de levodopa. A média de dosagem de MP variou entre  $16,1 \pm 3,7$  e  $72,8 \pm 20,1$  g/dia e a dose média de levodopa administrada via MP variou entre 750 e  $4144,7 \pm 1146,4$  mg/dia.

Quanto à dosagem de MP, no estudo de Cilia et al. (2018), variou de 44 a 100 g/dia (em média,  $72,8 \pm 20,1$  g/dia) e a dose média de levodopa administrada via MP foi  $4144,7 \pm 1146,4$  mg/dia. Já no estudo de Cilia et al. (2017), no grupo “MP - alta dose”, a dose média de MP foi  $23,2 \pm 4,9$  g/dia e a média de levodopa (contida na MP) foi de  $1311 \pm 261$  mg/dia (17,5 mg/kg) e no grupo “MP - baixa dose”, a dose média de MP foi  $16,1 \pm 3,7$  g/dia e a média de levodopa (contida na MP) foi de  $917 \pm 199$  mg/dia (12,5 mg/kg).

No estudo de *HP-200 in Parkinson's Disease Study Group* (1995), a dose média de MP (HP-200) utilizada foi de  $45 \pm 22,5$  g/dia e a média de levodopa (contida na MP) foi de  $1499,8 \pm 749,9$  mg/dia ( $6 \pm 3$  sachês de 7,5g). Ocorreu uma leve variação na dosagem entre os quatro centros, mas isso não foi estatisticamente significativo. Inclusive, a dosagem de HP-200 no grupo “virgem de tratamento com levodopa” ( $5 \pm 2$  sachês) foi significativamente menor do que aqueles “previamente tratados com levodopa + carbidopa” ( $7 \pm 3$  sachês).

Por fim, a dosagem de MP, no trabalho de Katzenschlager et al. (2004), variou de 15 a 30 g/dia (em média, 22,5 g/dia) e a dose de levodopa administrada via MP variou de 500 a 1000 mg/dia (em média, 750 mg/dia).

Inclusive, medicamentos antiparkinsonianos concomitantes (amantadina, biperideno e outros anticolinérgicos, o inibidor da MAO-B selegilina e os agonistas dopaminérgicos pramipexol, ropinirol, pergolida e cabergolina) foram mantidos inalterados em 3 estudos (CILIA et al., 2018; HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995; KATZENSCHLAGER et al., 2004). Mesmo que a medicação tenha sido mantida, no estudo de Katzenschlager et al. (2004), no horário da meia noite anterior à intervenção, todos os medicamentos eram retirados. Já no estudo de Cilia et al. (2017), agonistas da dopamina, inibidores da MAO-B/COMT, anticolinérgicos e amantadina foram interrompidos 7 dias antes do início do estudo.

**Quadro 4 – Caracterização das intervenções dos estudos incluídos na revisão (continua).**

Estudo	Duração	Intervenção				Medicamentos paralelos à Intervenção
		Grupos Observados	Forma de Preparo (Processamento)	Posologia		
				Dosagem de MP e levodopa (via MP) (média)	Via e Horário de Administração	
CILIA et al., 2018.	16 semanas (2 fases de tratamento de 8 semanas + 2 períodos de ajuste de até 3 semanas - antes de cada fase de tratamento)	Os pacientes foram randomizados e divididos igualmente em 2 grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• “MP primeiro” foi administrado o pó da MP com água;</li> <li>• “levodopa + carbidopa primeiro” foram administrados comprimidos de 250mg de levodopa + 25mg de carbidopa.</li> </ul> Passaram pelo período de ajuste de doses de tratamento e número de ingestões diárias e seguiu para a uma das fases de tratamento. Após, todos os 14 pacientes foram novamente randomizados e redistribuídos para a segunda fase.	A MP foi preparada diretamente das sementes torradas em panela por 15 minutos, após, seus tegumentos foram retirados e suas sementes foram moídas em um moedor, para então, ser peneirada obtendo somente o pó, sem nenhum processamento farmacêutico, nem compostos adicionais. O pó da MP foi adicionado à 100 ml de água.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>MP</u>: Variou de 44 a 100 g/dia (em média, <math>72,8 \pm 20,1</math> g/dia)</li> <li>• <u>levodopa (via MP)</u>: <math>4144,7 \pm 1146,4</math> mg/dia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Via Oral</li> <li>• Manhã</li> </ul>	Foram mantidos inalterados durante o estudo: amantadina, biperideno, pramipexol.
CILIA et al., 2017.	6 dias consecutivos	Cada dia, os pacientes receberam um dos seguintes tratamentos a cada dia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• levodopa + benserazida comercializado (LD+DDCI, comprimidos dispersíveis de 100 mg/25 mg; considerado tratamento de referência) a 3,5 mg/kg;</li> <li>• MP em pó em alta dose (MP - alta dose; levodopa a 17,5 mg/kg);</li> <li>• MP em pó em baixa dose (MP - baixa dose; levodopa a 12,5 mg/kg);</li> <li>• Preparação farmacêutica de levodopa isoladamente sem DDCI (LD-DDCI; 17,5 mg/kg)</li> <li>• MP em pó + benserazida (MP+DDCI; levodopa a 3,5 mg/kg);</li> <li>• placebo</li> </ul>	A MP foi preparada diretamente das sementes torradas em panela por 15 minutos, após, seus tegumentos foram retirados e suas sementes foram moídas em um moedor, para então, ser peneirada obtendo somente o pó, sem nenhum processamento farmacêutico, sem compostos com atividade semelhante ao inibidor da dopa-descarboxilase (DDCI) ou adicionais. O pó da MP foi adicionado à 100 ml de água.	<p>“MP - alta dose”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>MP</u>: <math>23,2 \pm 4,9</math> g/dia</li> <li>• <u>levodopa (via MP)</u>: foi de <math>1311 \pm 261</math> mg/dia (17,5 mg/kg)</li> </ul> <p>“MP - baixa dose”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>MP</u>: <math>16,1 \pm 3,7</math> g/dia</li> <li>• <u>levodopa (via MP)</u>: <math>917 \pm 199</math> mg/dia (12,5 mg/kg).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Via Oral</li> <li>• Manhã</li> </ul>	Foram interrompidos 7 dias antes do estudo: Agonistas da dopamina, inibidores da MAO-B/COMT, anticolinérgicos e amantadina

Fonte: Elaboração própria da autora.

**Quadro 4 – Caracterização das intervenções dos estudos incluídos na revisão (conclusão).**

Estudo	Duração	Intervenção				Medicamentos paralelos à Intervenção
		Grupos Observados	Forma de Preparo (Processamento)	Posologia		
				Dosagem de MP e levodopa (via MP) (média)	Via e Horário de Administração	
HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995.	12 semanas	<p>As doses de HP-200 foram iniciadas em 1 sachê três vezes ao dia e foram aumentadas na segunda e quarta semana do tratamento para obter uma resposta ótima em todos os participantes.</p> <p>Posteriormente, foram analisados como um só grupo: com os resultados da linha de base comparados com os da 12ª semana.</p> <p>Outra análise obtida foi através dos seguintes grupos presentes na amostra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente virgem de tratamento com levodopa + MP;</li> <li>• Paciente tratado com levodopa e carbidopa + MP.</li> </ul>	<p>Foi utilizado o pó do endocarpo dos feijões de MP, com conteúdo de levodopa de aproximadamente 3% (gerando o HP-200). Fornecido em sachês de pó de 7,5g, adicionado à água.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>MP</u>: 45 ± 22,5 g/dia</li> <li>• <u>levodopa (via MP)</u>: 1499,8 ± 749,9 mg/dia (6 ± 3 sachês de 7,5g).</li> </ul> <p>“virgem de tratamento com levodopa + MP”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>MP</u>: 37,5 ± 15 g/dia (5 ± 2 sachês)</li> </ul> <p>“tratado com levodopa e carbidopa + MP”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>MP</u>: 52,5 ± 22,5 g/dia (7 ± 3 sachês)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Via Oral</li> <li>• Sem relato de horário</li> </ul>	<p>Foram mantidos durante o estudo: anticolinérgicos, amantadina e selegilina.</p>
KATZENSCHLAGER et al., 2004.	17 dias (3 pernoites com intervalo de 1 semana)	<p>Os pacientes foram internados no hospital para pernoite em três ocasiões, cada uma com intervalo de 1 semana. Os pacientes foram randomizados para a ordem dos dias em que cada um receberia uma dose única dos três medicamentos do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• levodopa + carbidopa (200mg + 50 mg em cápsula) + 4 sachês de placebo;</li> <li>• 15 g de MP (2 sachês de MP contendo 500 mg de levodopa) + 2 sachês de placebo + 1 cápsula de placebo;</li> <li>• 30 g de MP (4 sachês de MP contendo 1000 mg de levodopa) + 1 cápsula de placebo.</li> </ul>	<p>A MP foi preparada em pó em sachês de 7,5g, dissolvidos em um copo de água. Foram adicionados aos sachês (visando aumentar a estabilidade, propriedades de dissolução e sabor): ácido ascórbico, óleo de tangerina, dióxido de silício, sacarina sódica e ácido cítrico, sorbitol e lecitina. A partir da meia-noite, os pacientes não tomaram nada por via oral, exceto chá preto, café e água.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>MP</u>: Variou de 15 a 30 g/dia (em média, 22,5 g/dia)</li> <li>• <u>levodopa (via MP)</u>: Variou de 500 a 1000 mg/dia (em média, 750 mg/dia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Via Oral</li> <li>• Manhã</li> </ul>	<p>Foram mantidos durante o estudo: amantadina, pergolida, ropinirol cabergolina e pramipexol.</p> <p><i>No horário da meia noite anterior à intervenção, todos os medicamentos eram retirados.</i></p>

Fonte: Elaboração própria da autora.

Os métodos de avaliação dos desfechos foram resumidos no Quadro 5. Quanto ao método de análise, os desfechos motores foram avaliados de acordo com a variação dos resultados obtidos (em testes, escalas e relatos), nos quais, uma redução na pontuação indica melhora. Todos os estudos utilizaram a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson da Movement Disorder Society (MDS-UPDRS). A Escala de Hoehn e Yahr (H&Y) foi aplicada em 2 estudos (CILIA et al., 2018; HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995) e a Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS) em outros 2 estudos (CILIA et al., 2017; KATZENSCHLAGER et al., 2004). Adicionalmente, no trabalho de Cilia et al. (2018), foram aplicados: o Questionário de Qualidade de Vida na Doença de Parkinson (PDQ-39), Questionário para Sintomas Não Motores (NMSQ) e Registros diários de 24 horas pelos pacientes. No estudo de Katzenschlager et al. (2004), o *Brain Test* (Teste de Incoordenação por Acinesia ou Bradicinesia) e a Escala de Classificação Goetz auxiliaram para mensurar o impacto das intervenções.

Em cada estudo, os perfis de segurança dos medicamentos administrados também foram observados. A frequência de eventos adversos para avaliar a tolerabilidade dos tratamentos foi um dos parâmetros utilizados em todos os estudos. Também foram acompanhados parâmetros hematológicos e/ou bioquímicos através de exames laboratoriais como: hemograma completo, indicadores da função hepática e renal (CILIA et al., 2018; HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995; KATZENSCHLAGER et al., 2004); e parâmetros cardíacos: através da pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma (CILIA et al., 2017, 2018; HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995).

No trabalho de Cilia et al. (2018), apenas 7 pacientes completaram ambas as fases do tratamento, então para a análise estatística, foi utilizado a análise por intenção de tratar (ITT) com 14 pacientes e análise por protocolo (PP) com 7 pacientes. Dessa forma, a população ITT inclui os pacientes que descontinuaram a MP em pó e a população PP são somente os pacientes que realizaram o protocolo de tratamento completamente.

### **6.1. Eficácia da *Mucuna pruriens* sobre a sintomatologia motora**

Segundo Cilia et al. (2018), o benefício geral fornecido pelo MP no resultado clínico foi limitado por problemas de tolerabilidade. Naqueles que toleraram a MP, a resposta clínica foi semelhante à levodopa + carbidopa em todas as medidas de resultado de eficácia.

Pelo PDQ-39, tanto na medida de desfecho primária quanto nas secundárias, a diferença entre os tratamentos com MP e com levodopa + carbidopa não foi significativa, sendo 1,8 pontos a favor da levodopa + carbidopa na população ITT e 4,7 pontos a favor da MP na população PP (CILIA et al., 2018).

A diferença média na pontuação total do MDS-UPDRS (partes I-IV) entre os tratamentos foi a favor da MP. Inclusive, observou-se uma tendência a melhores pontuações na parte III (sobre os sintomas motores) com o uso da MP comparado à levodopa + carbidopa. Na H&Y, não houveram alterações significativas. Os sintomas não motores (medidos pelo NMSQ) mostraram melhora semelhante com ambos os tratamentos ativos e a MP apresentou uma pontuação total melhor que a levodopa + carbidopa (CILIA et al., 2018).

Nos registros diários, para a população ITT, o tratamento com MP resultou em aumento na duração do estado ON sem discinesias problemáticas (+ 6 minutos), na duração do estado OFF (+ 18 minutos) e diminuição na duração do estado ON com discinesias problemáticas (- 48 minutos) em comparação com levodopa + carbidopa. Já na população PP, o tratamento com MP resultou em aumento na duração do estado ON sem discinesias problemáticas (+ 24 minutos) e diminuição, tanto na duração do estado OFF (- 36 minutos), quanto na duração do estado ON com discinesias problemáticas (- 24 minutos) em comparação com levodopa + carbidopa. Os pacientes relataram subjetivamente que o desempenho motor foi controlado igualmente ou até melhor pela MP que pela levodopa + carbidopa em 10 dos 14 pacientes (CILIA et al., 2018).

No estudo de Cilia et al. (2017), os resultados de “MP em alta dose” e “MP em baixa dose” não foram inferiores a “levodopa + benserazida” em todas as medidas de resultados de eficácia primária e secundária. A “MP em baixa dose” apresentou uma resposta motora equivalente à resposta da “levodopa + benserazida”, enquanto a “MP em alta dose” induziu uma resposta motora qualitativamente melhor que “levodopa + benserazida”, juntamente com uma duração mais longa do estado ON em cerca de 45 minutos e menos discinesias.

Com o UPDRS avaliado aos 90 e 180 minutos após a ingestão, “MP em baixa dose” (UPDRS = 13 e 19 pontos) e “MP + benserazida” (UPDRS = 14 e 35 pontos) forneceu respostas motoras semelhantes a “levodopa + benserazida” (UPDRS = 14 e 26 pontos). Já a “MP em alta dose” (UPDRS = 12 e 15 pontos), induziu uma melhora maior nos sintomas motores comparado aos outros tratamentos. O desempenho motor melhorou (os escores UPDRS diminuíram) comparado aos primeiros 90 minutos, em média, 32% com levodopa + benserazida, 16% com

MP em baixa dose e 50% com MP + benserazida, quando comparada a segunda avaliação referente à primeira. A ingestão da mesma dosagem de levodopa via MP (MP em alta dose) ou via preparação farmacêutica (levodopa isolada) forneceu respostas motoras semelhantes em ambos os momentos (CILIA et al., 2017).

Quanto à latência média para o estado ON, com o uso da MP em alta dose (18 minutos) foi significativamente menor que com o uso da levodopa + benserazida (27 minutos). Enquanto a “levodopa + benserazida” e “levodopa isolada” foram semelhantes entre si (27 e 24 minutos, respectivamente), e “MP em baixa dose” também foi semelhante à “MP + benserazida” (22 e 23 minutos, respectivamente) (CILIA et al., 2017).

A duração média do estado ON foi 25% maior com o uso da MP em alta dose que com o uso da levodopa + benserazida (221 e 177 minutos, respectivamente), enquanto, com “MP em baixa dose” e “levodopa + benserazida” foi mais semelhante (195 e 177 minutos, respectivamente) (CILIA et al., 2017).

A comparação do uso de MP e doses semelhantes de preparações farmacêuticas de levodopa com e sem inibidores de dopa-descarboxilase, (ou seja: o grupo “MP + benserazida” comparado ao grupo “levodopa + benserazida”, e também, o grupo “MP em alta dose” comparado ao grupo “levodopa isolado”), em ambas as comparações, os grupos com MP mostraram duração 20% menor (CILIA et al., 2017).

No estudo *HP-200 in Parkinson's Disease Study Group* (1995), a Escala de Hoehn e Yahr e todos os escores da UPDRS diminuíram significativamente, mostrando uma melhora significativa em todos os principais componentes do parkinsonismo. Quando comparado o escore inicial com o escore da 12ª semana: A Escala de Hoehn e Yahr diminuiu 0,9 pontos, em média, de  $2,5 \pm 1$  para  $1,6 \pm 1$  pontos. Os escores UPDRS I (que avaliam mente, humor e comportamento) diminuíram 1,1 pontos, de  $2,2 \pm 1,5$  para  $1,1 \pm 1,8$  pontos. Os escores UPDRS II (que avaliam atividades da vida diária) diminuíram 5,2 pontos, de  $12,8 \pm 6,4$  para  $7,6 \pm 6,4$  pontos. Os escores UPDRS III (que avaliam sintomas motores) diminuíram 8,4 pontos, de  $18,2 \pm 8,1$  para  $9,8 \pm 7,4$  pontos.

Referente à comparação entre os subgrupos “paciente virgem de tratamento com levodopa” e “paciente anteriormente tratado com carbidopa + levodopa”, a dose de HP-200 no grupo “virgem de tratamento com levodopa” ( $5 \pm 2$  sachês) foi significativamente menor do que aqueles “previamente tratados com levodopa + carbidopa” ( $7 \pm 3$  sachês). Não foram observadas diferenças significativas na duração da doença, idade, estágio da Escala de Hoehn

e Yahr, ou pontuações UPDRS I, II e III, tanto na linha de base quanto na 12ª semana, quando os subgrupos foram comparados (HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995).

No estudo de Katzenschlager et al. (2004), a MP (em 30g) aparenta possuir vantagens potenciais sobre a levodopa comercialmente disponível, pois combina um rápido início de ação com uma duração mais longa de resposta terapêutica em comparação com uma dose de levodopa padrão. Os efeitos antiparkinsonianos foram confiáveis e sustentados com a dose de MP em 30g. Já em 15g, as concentrações e efeitos da levodopa foram menores.

A duração total do estado ON foi 21,9% maior com 30g de MP ( $204 \pm 55,1$  minutos) em comparação com a levodopa + carbidopa ( $167,4 \pm 55,3$  minutos), com uma diferença média de 37 minutos. No entanto, com 15g de MP ( $147,3 \pm 30,5$  minutos) a duração foi 26,6% menor que com levodopa + carbidopa. A latência para o início do estado ON foi significativa e menor com o uso da MP. Comparado à levodopa + carbidopa ( $68,5 \pm 29$  minutos), os períodos resultaram em: 33,4% ou 23 minutos mais curto com 15g de MP ( $45,6 \pm 30,4$  minutos); e 49% ou 34 minutos mais curto com 30g de MP ( $34,6 \pm 13,6$  minutos). Sobre a qualidade da melhora motora, as melhores pontuações motoras do UPDRS e a velocidade do toque durante o estado ON não diferiram significativamente entre MP (em 15 e 30g) e levodopa + carbidopa (KATZENSCHLAGER et al., 2004).

Pela AIMS, a pontuação média obtida no uso da levodopa + carbidopa ( $8,0 \pm 3,2$  pontos) e no uso de 30g de MP ( $8,0 \pm 3,3$  pontos), foi reduzida em 0,6 pontos quando comparada à obtida no uso de 15g de MP ( $8,6 \pm 3,5$  pontos). Por Goetz, com o uso de 30g de MP ( $1,9 \pm 0,4$  pontos), a pontuação média obtida foi menor, comparada ao uso de levodopa + carbidopa ( $2,0 \pm 0,5$  pontos) e ao uso de 15g de MP ( $2,1 \pm 0,5$  pontos). Nenhuma diferença significativa nas classificações de discinesia (Goetz e AIMS) foi encontrada entre as drogas do estudo (KATZENSCHLAGER et al., 2004).

## **6.2. Demais efeitos observados com o uso da *Mucuna pruriens***

Todos os estudos relataram efeitos além dos desejados, expressos na caracterização dos perfis de segurança de cada estudo. Foram identificados: tipos, duração e frequência de efeitos adversos (alguns pacientes relataram mais de um), problemas com a tolerabilidade e alterações em parâmetros hematológicos, bioquímicos e cardíacos.

No estudo de Cilia et al. (2018), 3 pacientes em uso da levodopa + carbidopa e 7 em uso da MP, relataram um ou mais eventos adversos. Com a MP, a sensação de repulsa/náusea ao sabor foi relatado 4 vezes, sonolência diurna excessiva 2 vezes, tontura transitória 1 vez, piora relativa dos sintomas motores 5 vezes e sintomas psiquiátricos (hipersexualidade) foi relatado 1 vez. Já com a levodopa + carbidopa, a sonolência diurna excessiva foi relatada 1 vez, piora relativa dos sintomas motores 3 vezes e sintomas psiquiátricos (alucinações e/ou vício em cocaína) foi relatado 2 vezes. Com isso, nota-se que a sensação de repulsa/náusea ao sabor e tontura transitória foram efeitos presentes apenas com o uso da MP.

Devido aos eventos adversos, 3 indivíduos interromperam o uso devido a repulsa/náusea ao sabor da MP e 4 indivíduos interromperam o uso devido à piora dos sintomas da DP, pelo encurtamento progressivo da duração do estado ON durante o período de tratamento de 8 semanas, como no desenvolvimento de tolerância ao medicamento levodopa. Todos os indivíduos completaram pelo menos 1 mês de terapia com a MP (CILIA et al., 2018).

Inclusive, com o uso da MP em pó, foi observado um aumento não significativo nos níveis de nitrogênio ureico no sangue, ferritina, vitamina B12, folatos e redução dos níveis de proteínas totais. O tempo diário de sono aumentou com a MP em ambas as populações. Nenhuma anormalidade foi observada na eletrocardiografia (CILIA et al., 2018).

Após a conclusão do estudo de Cilia et al. (2018), os 7 pacientes que interromperam prematuramente a ingestão do pó de MP, relataram melhor tolerabilidade gástrica ao líquido sobrenadante (resultado do pó da MP diluído em água e desprezado após a sua sedimentação) comparado ao pó, sem qualquer alteração na eficácia induzida por MP e sem alteração na duração do estado ON. Nos testes laboratoriais 3 dos 7 pacientes apresentaram redução não significativa nos níveis séricos de ferritina e nitrogênio ureico sanguíneo.

Segundo Cilia et al. (2017), o perfil de segurança da MP em pó foi mais favorável que os perfis de segurança da levodopa + benserazida e da levodopa isolada. Os eventos adversos relatados e suas respectivas frequências foram, no uso da MP em alta dose, náuseas foram relatadas 2 vezes e sonolência 1 vez. Com a MP em baixa dose, náuseas e sonolência foram relatadas apenas 1 vez, cada. Já com a MP + benserazida, foi relatado apenas sonolência 1 vez. Em contrapartida, com levodopa + benserazida, sonolência foi relatado 6 vezes e tontura 1 vez. E com levodopa isolada, náuseas foram relatadas 6 vezes, sonolência 9 vezes, tontura 3 vezes, sintomas psiquiátricos 1 vez e maior tempo de duração dos efeitos adversos 4 vezes.

O número de eventos adversos foi significativamente menor nos grupos “MP em baixa dose” (2 registros) e “MP em alta dose” (3 registros) quando comparado ao grupo “levodopa + benserazida” (7 registros). Apesar da dosagem semelhante de levodopa, o uso da “levodopa isolada” foi associado a eventos adversos mais frequentes (23 registros) que no uso da “MP em alta dose” (3 registros). Também, o uso da “levodopa isolada” foi o único tratamento associado a eventos adversos prolongados, com duração maior que 90 minutos após o uso. Com isso, o uso da “MP em alta dose” apresentou um perfil de tolerabilidade mais favorável que o uso da “levodopa isolada” (CILIA et al., 2017).

Nenhum evento adverso grave ocorreu e nenhum paciente abandonou o protocolo do estudo. Não houve diferença entre os tratamentos ativos em termos de mudança na pressão sanguínea e frequência cardíaca entre os estados OFF e ON. A ingestão de placebo foi diferente dos outros grupos, uma vez que não induziu nenhuma mudança desde o início. As discinesias foram menores no grupos “MP em alta dose” (AIMS: em 90 minutos = 3,9 pontos) e “levodopa isolada” (AIMS: em 90 minutos = 4,0 pontos) comparado aos resultados do uso da levodopa + benserazida (AIMS: em 90 minutos = 5,6 pontos). Não foram observadas diferenças entre os grupos “levodopa + benserazida”, “MP em baixa dose” e “MP + benserazida” (CILIA et al., 2017).

No tratamento com HP-200, no geral, náusea foi relatado 7 vezes, vômito 1 vez, sensação de distensão abdominal 4 vezes e insônia 2 vezes. Entre os subgrupos, nos pacientes virgens de tratamento com levodopa, náusea foi relatado 4 vezes e, vômito, sensação de distensão abdominal e insônia foram relatados 1 vez, cada. Já nos pacientes anteriormente tratados com carbidopa + levodopa, insônia foi relatada 1 vez, náusea e sensação de distensão abdominal foram relatados 3 vezes, cada. O grau dessas reações adversas foi leve (HP-200 IN PARKINSON’S DISEASE STUDY GROUP, 1995).

Dessa forma, nota-se que os pacientes virgens de tratamento com levodopa toleraram melhor a preparação. Inclusive, 2 pacientes que não apresentavam discinesia com o uso prévio de levodopa sintética desenvolveram com o uso do HP-200. Nenhuma anormalidade significativa atribuível ao medicamento foi observada nos resultados laboratoriais e nos demais. (HP-200 IN PARKINSON’S DISEASE STUDY GROUP, 1995).

No estudo de Katzenschlager et al. (2004), devido a vômitos de curta duração após a ingestão de 30g de MP, 1 paciente desistiu do tratamento e seu acompanhamento foi

interrompido, pois, parte do medicamento ingerido provavelmente não estava disponível para absorção.

Não ocorreram diferenças significativas na tolerabilidade entre os medicamentos do estudo. No geral, os efeitos adversos foram leves e de curta duração. Os demais eventos adversos foram: náusea ocorrendo em 2 pacientes no uso de levodopa + carbidopa e em 2 pacientes com 30g de MP; dor gástrica leve em 1 paciente no uso de levodopa + carbidopa; e tontura leve em 1 paciente no uso de levodopa + carbidopa e em mais 1 paciente no uso de 15g de MP (KATZENSCHLAGER et al., 2004).

Inclusive, a falta de diferença entre os perfis de efeitos colaterais sofridos com 30g de MP e levodopa + carbidopa, foi sugerida pelo fato de que os participantes do estudo já faziam uso crônico da levodopa anteriormente, resultando nesse aumento da tolerabilidade. Não foram observadas alterações clinicamente relevantes nos parâmetros hematológicos ou bioquímicos (KATZENSCHLAGER et al., 2004).

**Quadro 5** – Principais resultados obtidos dos estudos incluídos na revisão (continua).

Estudo	Métodos de Avaliação dos Resultados	Resultados Motores Obtidos (Eficácia)	Outros Efeitos Relatados (Tolerância e Segurança)
CILIA et al., 2018.	<p><u>Eficácia</u>: Foi a diferença entre os dois tratamentos com relação à qualidade de vida, avaliada pelo <b>Questionário de Qualidade de Vida na Doença de Parkinson (PDQ-39)</b>.</p> <p>Além disso, foram avaliados com:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PDQ-39</b>: itens de mobilidade, atividade de vida diária e desconforto corporal;</li> <li>• <b>Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson da Movement Disorder Society (MDS-UPDRS) + Escala de Hoehn e Yahr (H&amp;Y)</b>: atividades da vida diária, gravidade dos sinais motores e das complicações motoras;</li> <li>• <b>Questionário para Sintomas Não Motores (NMSQ)</b>: gravidade dos sintomas não motores;</li> <li>• <b>Registros diários de 24 horas</b>: Tempo com boa mobilidade sem discinesias problemáticas.</li> </ul> <p><u>Segurança</u>: Frequência dos <b>eventos adversos</b> e aqueles que levaram à descontinuação do tratamento; <b>testes de laboratório clínico</b> (com todas as funções potencialmente influenciadas pela MP); e <b>eletrocardiografia</b>. Os problemas de <b>tolerabilidade</b> foram considerados como evento adverso.</p>	<p>O benefício geral fornecido pelo MP no resultado clínico foi limitado por problemas de tolerabilidade. Naqueles que toleraram a MP, a resposta clínica foi semelhante à levodopa + carbidopa em todas as medidas de resultado de eficácia.</p> <p>Pelo <b>PDQ-39</b>, tanto na medida de desfecho primária quanto nas secundárias, a diferença entre os tratamentos com MP e com levodopa + carbidopa não foi significativa.</p> <p>A diferença média na pontuação total do <b>MDS-UPDRS (partes I-IV)</b> entre os tratamentos, foi a favor da MP. Inclusive, observou-se uma tendência a melhores pontuações na parte III (sintomas motores) com o uso da MP comparado à levodopa + carbidopa. Na <b>H&amp;Y</b>, sem alterações significativas.</p> <p>Os sintomas não motores (medidos pelo <b>NMSQ</b>) mostraram melhora semelhante com ambos os tratamentos ativos e a MP apresentou uma pontuação total melhor que a levodopa + carbidopa.</p> <p>Nos <b>registros diários</b>, para a população ITT, em comparação com levodopa + carbidopa, o tratamento com MP resultou em: aumento de 6 minutos na duração do estado ON sem discinesias problemáticas; aumento de 18 minutos na duração do estado OFF; diminuição de 48 minutos na duração do estado ON com discinesias problemáticas. Já na população PP, em comparação com levodopa + carbidopa, o tratamento com MP resultou em: aumento de 24 minutos na duração do estado ON sem discinesias problemáticas; diminuição de 36 minutos na duração do estado OFF; diminuição de 24 minutos na duração do estado ON com discinesias problemáticas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes relataram subjetivamente que o desempenho motor foi controlado igualmente ou melhor pela MP que pela levodopa + carbidopa em 10 dos 14 pacientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de <b>eventos adversos</b>: <u>Com a MP</u>: repulsa/náusea (4), sonolência diurna excessiva (2), tontura transitória (1), piora relativa dos sintomas motores (5) e sintomas psiquiátricos (hipersexualidade) (1). Já <u>com a levodopa + carbidopa</u>: sonolência diurna excessiva (1), piora dos sintomas motores (3) e sintomas psiquiátricos (alucinações ou vício em cocaína) (2).</li> </ul> <p>A sensação de repulsa/náusea ao sabor e tontura transitória foram efeitos presentes apenas com o uso da MP.</p> <p>Devido aos <b>eventos adversos</b>, 3 indivíduos interromperam o uso devido a repulsa/náusea ao sabor da MP e 4 indivíduos interromperam o uso devido à piora dos sintomas da DP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Com a MP: Foi observado um aumento não significativo nos <b>níveis séricos</b> de nitrogênio ureico no sangue, ferritina, vitamina B12, folatos e redução dos níveis de proteínas totais. O tempo diário de sono aumentou. Nenhuma anormalidade foi observada na <b>eletrocardiografia</b>.</li> </ul>

Fonte: Elaboração própria da autora.

**Quadro 5** – Principais resultados obtidos dos estudos incluídos na revisão (continuação).

Estudo	Métodos de Avaliação dos Resultados	Resultados Motores Obtidos (Eficácia)	Outros Efeitos Relacionados (Tolerância e Segurança)
CILIA et al., 2017.	<p><u>Avaliação Clínica:</u> Classificação da resposta nos sintomas motores por meio da <b>Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson da Movement Disorder Society (MDS-UPDRS)</b> parte III, e das discinesias pela <b>Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS)</b>, avaliadas 90 e 180 minutos após a ingestão do tratamento.</p> <p><u>Eficácia:</u> Foi a não inferioridade da MP em comparação com levodopa + benserazida em termos de <b>porcentagem de alteração no UPDRS-III</b>, a partir do estado OFF inicial em 90 e 180 minutos após a ingestão do tratamento. Inclusive, também foram avaliados: <b>a latência para chegar ao estado ON</b> e a <b>duração do estado ON</b>.</p> <p><u>Segurança:</u> Frequência, tipo e duração de qualquer <b>evento adverso</b>, alterações na <b>pressão arterial e frequência cardíaca</b>, e a gravidade das <b>discinesias</b>, a partir de 180 minutos após a ingestão do medicamento.</p>	<p>A “MP em baixa dose” apresentou uma resposta motora equivalente à resposta da “levodopa + benserazida”, enquanto a “MP em alta dose” induziu uma resposta motora qualitativamente melhor que “levodopa + benserazida”, juntamente com uma duração mais longa do estado ON em cerca de 45 minutos e menos discinesias.</p> <p>Com o <b>UPDRS</b> avaliado aos 90 e 180 minutos: “MP em baixa dose” (13 e 19 pontos) e “MP + benserazida” (14 e 35 pontos) forneceu respostas motoras semelhantes a “levodopa + benserazida” (14 e 26 pontos). Já “MP em alta dose” (12 e 15 pontos), induziu uma melhora maior nos sintomas motores comparado aos outros tratamentos.</p> <p>O desempenho motor melhorou comparado aos primeiros 90 minutos, em média: 32% (levodopa + benserazida); 16% (MP em baixa dose) e 50% (MP + benserazida), quando comparada a segunda avaliação referente à primeira.</p> <p>Quanto à <b>latência média para o estado ON</b>, com o uso da MP em alta dose (18 minutos) foi significativamente menor que com o uso da levodopa + benserazida (27 minutos). Enquanto a “levodopa + benserazida” e “levodopa isolada” foram semelhantes entre si (27 e 24 minutos), e “MP em baixa dose” também foi semelhante à “MP + benserazida” (22 e 23 minutos).</p> <p>A <b>duração média do estado ON</b> foi 25% maior com o uso da MP em alta dose que com o uso da levodopa + benserazida (221 e 177 minutos), enquanto, com “MP em baixa dose” e “levodopa + benserazida” foi mais semelhante (195 e 177 minutos).</p>	<p>O perfil de segurança da MP em pó foi mais favorável que os perfis de segurança da levodopa + benserazida e da levodopa isolada.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de <b>eventos adversos</b>: <u>com MP em alta dose</u>: náusea (2), sonolência (1); <u>com MP em baixa dose</u>: náusea (1), sonolência (1); <u>com MP + benserazida</u>: sonolência (1); <u>com levodopa + benserazida</u>: sonolência (6), tontura (1); <u>com levodopa isolada</u>: náusea (6), sonolência (9), tontura (3), sintomas psiquiátricos (1) e maior tempo de duração dos efeitos adversos (4).</li> </ul> <p>O número de eventos adversos foi significativamente menor nos grupos “MP em baixa dose” (2 registros) e “MP em alta dose” (3 registros) quando comparado ao grupo “levodopa + benserazida” (7 registros).</p> <p>O uso da levodopa isolada foi o único tratamento associado a eventos adversos prolongados (maior que 90 minutos). O uso da “MP em alta dose” apresentou um perfil de <b>tolerabilidade</b> mais favorável que o uso da levodopa isolada.</p> <p>Nenhum evento adverso grave/limitante ocorreu. Não houve diferença na <b>pressão sanguínea e frequência cardíaca</b>.</p> <p>As <b>discinesias</b> foram menores no grupos “MP em alta dose” (<b>AIMS</b>: em 90 minutos = 3,9 pontos) e “levodopa isolada” (<b>AIMS</b>: em 90 minutos = 4,0 pontos) comparado aos resultados do uso da “levodopa + benserazida” (<b>AIMS</b>: em 90 minutos = 5,6 pontos).</p>

Fonte: Elaboração própria da autora.

**Quadro 5** – Principais resultados obtidos dos estudos incluídos na revisão (continuação).

Estudo	Métodos de Avaliação dos Resultados	Resultados Motores Obtidos (Eficácia)	Outros Efeitos Relacionados (Tolerância e Segurança)
<p>HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995.</p>	<p><u>Avaliação Clínica:</u> O parkinsonismo foi avaliado utilizando a <b>Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson da Movement Disorder Society (MDS-UPDRS) parte I-III + Escala de Hoehn e Yahr (H&amp;Y)</b>, no qual, uma redução em ambas as pontuações indica melhora. As pontuações de base foram obtidas 12 horas ou mais após a última dose de levodopa + carbidopa, e as pontuações subsequentes foram determinadas após uma dose de HP-200.</p> <p><u>Eficácia:</u> Foi a diferença entre as pontuações totais obtidas nas escalas, comparando entre a linha de base e a 12ª semana.</p> <p><u>Segurança:</u> Frequência de <b>reações adversas (tolerabilidade), exames laboratoriais:</b> hemograma completo, bioquímica laboratorial, raio X torácico e eletrocardiograma, comparando entre a linha de base e a 12ª semana.</p>	<p>A <b>Escala de Hoehn e Yahr</b> e todos os escores da <b>UPDRS</b> diminuíram. Quando comparado o escore inicial com o escore da 12ª semana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>H&amp;Y</b> diminuiu 0,9 pontos, em média, de <math>2,5 \pm 1</math> para <math>1,6 \pm 1</math> pontos.</li> <li>• <b>UPDRS I</b> (que avaliam mente, humor e comportamento) diminuíram 1,1 pontos, de <math>2,2 \pm 1,5</math> para <math>1,1 \pm 1,8</math> pontos.</li> <li>• <b>UPDRS II</b> (que avaliam atividades da vida diária) diminuíram 5,2 pontos, de <math>12,8 \pm 6,4</math> para <math>7,6 \pm 6,4</math> pontos.</li> <li>• <b>UPDRS III</b> (que avaliam sintomas motores) diminuíram 8,4 pontos, de <math>18,2 \pm 8,1</math> para <math>9,8 \pm 7,4</math> pontos.</li> </ul> <p>Pela <b>UPDRS</b>, os resultados mostraram uma melhora significativa em todos os principais componentes do parkinsonismo.</p> <p>Referente à comparação entre os subgrupos “paciente virgem de tratamento com levodopa” e “paciente anteriormente tratado com carbidopa + levodopa”, a dose de HP-200 no grupo “virgem de tratamento com levodopa” (<math>5 \pm 2</math> sachês) foi significativamente menor do que aqueles “previamente tratados com levodopa + carbidopa” (<math>7 \pm 3</math> sachês).</p> <p>Não foram observadas diferenças significativas na duração da doença, idade, estágio da Escala de H&amp;Y, ou pontuações UPDRS I, II e III, tanto na linha de base quanto na 12ª semana, quando os subgrupos foram comparados.</p>	<p>No tratamento com HP-200, no geral, os números de <b>eventos adversos</b> foram: náusea (7), vômito (1), sensação de distensão abdominal (4), insônia (2).</p> <p>Nos subgrupos: “<u>paciente virgem de tratamento com levodopa</u>”: náusea (4), vômito (1), sensação de distensão abdominal (1), insônia (1); “<u>paciente anteriormente tratado com carbidopa + levodopa</u>”: náusea (3), sensação de distensão abdominal (3), insônia (1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 pacientes que não apresentavam discinesia com o uso prévio de levodopa sintética desenvolveram com o uso do HP-200.</li> </ul> <p>Nenhuma anormalidade significativa atribuível ao medicamento foi observada nos <b>resultados laboratoriais e nos demais</b>. O grau dessas <b>reações adversas</b> foi leve.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparando os subgrupos: os “pacientes virgens de tratamento com levodopa” <b>toleraram</b> melhor a preparação.</li> </ul>

Fonte: Elaboração própria da autora.

**Quadro 5** – Principais resultados obtidos dos estudos incluídos na revisão (conclusão).

Estudo	Métodos de Avaliação dos Resultados	Resultados Motores Obtidos (Eficácia)	Outros Efeitos Relacionados (Tolerância e Segurança)
KATZENSCH LAGER et al., 2004.	<p><u>Eficácia:</u> Através da evolução nas seguintes avaliações:</p> <p><u>Avaliação Clínica:</u> A função motora foi avaliada por meio da <b>Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson da Movement Disorder Society (MDS-UPDRS)</b>. A função da mão do lado mais afetado do paciente foi avaliada pela <b>velocidade do toque com o Brain Test</b> (Teste de Incoordenação por Acinesia ou Bradicinesia).</p> <p><u>Avaliação da Discinesia:</u> Por observação das seguintes ações em intervalos de 20 minutos: “vestir e abotoar o casaco”, “pegar e beber de um copo de água” e “andar”, usando a <b>Escala de Classificação Goetz</b> (somente a parte relacionada aos movimentos coreáticos). Para classificação através dessas outras ações: “sentar-se imóvel por 1 minuto” e “fazer cálculos mentais”, foi utilizada a <b>Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS)</b> (somente a parte relacionada ao pescoço, tronco e cada membro).</p> <p><u>Segurança:</u> Por relato de <b>eventos adversos</b> e acompanhamento de <b>parâmetros hematológicos e/ou bioquímicos</b>, sendo eles: hemograma completo e testes sanguíneos de função hepática e renal, feitos no início e após a conclusão do estudo.</p>	<p>A MP (em 30g) aparenta possuir vantagens potenciais sobre a levodopa comercialmente disponível, pois combina um rápido início de ação com uma duração mais longa de resposta terapêutica em comparação com uma dose de levodopa padrão.</p> <p>Os efeitos antiparkinsonianos foram confiáveis e sustentados com a dose de MP em 30g. Já em 15g, as concentrações e efeitos da levodopa foram menores.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A duração total do estado ON foi 21,9% maior com 30g de MP (204 ± 55,1 minutos) em comparação com a levodopa + carbidopa (167,4 ± 55,3 minutos), com uma diferença média de 37 minutos. No entanto, com 15g de MP (147,3 ± 30,5 minutos) a duração foi 26,6% menor que com levodopa + carbidopa.</li> <li>• A latência para o início do estado ON foi significativa e menor com o uso da MP. Comparado à levodopa + carbidopa (68,5 ± 29 minutos), os períodos resultaram em: 33,4% ou 23 minutos mais curto com 15g de MP (45,6 ± 30,4 minutos) e 49% ou 34 minutos mais curto com 30g de MP (34,6 ± 13,6 minutos).</li> </ul> <p>Sobre a qualidade da melhora motora, as melhores pontuações motoras do <b>UPDRS</b> e a <b>velocidade do toque</b> durante o estado ON não diferiram significativamente entre MP (em 15 e 30g) e levodopa + carbidopa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pela <b>AIMS</b>: levodopa + carbidopa (8,0 ± 3,2 pontos) e 30g de MP (8,0 ± 3,3 pontos) comparado à 15g de MP (8,6 ± 3,5 pontos), reduziu em 0,6 pontos.</li> <li>• Por <b>Goetz</b>: 30g de MP (1,9 ± 0,4 pontos) teve menor pontuação comparado à levodopa + carbidopa (2,0 ± 0,5 pontos) e à 15g de MP (2,1 ± 0,5 pontos).</li> </ul> <p>Nenhuma diferença significativa nas classificações de discinesia (<b>Goetz e AIMS</b>) foi encontrada entre as drogas do estudo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de <b>eventos adversos</b>: <u>com levodopa + carbidopa</u>: náusea (2), dor gástrica leve (1), tontura leve (1); <u>com 30g de MP</u>: náusea (2); <u>com 15g de MP</u>: tontura leve (1).</li> </ul> <p>Devido a vômitos de curta duração após a ingestão de 30g de MP, 1 paciente desistiu do tratamento.</p> <p>No geral, os efeitos adversos foram leves e de curta duração.</p> <p>Não ocorreram diferenças significativas na <b>tolerabilidade</b> entre os medicamentos do estudo.</p> <p>Não foram observadas alterações clinicamente relevantes nos <b>parâmetros hematológicos ou bioquímicos</b>.</p>

Fonte: Elaboração própria da autora.

### 6.3. Avaliação da qualidade metodológica

Os resultados da avaliação crítica recomendada pelo JBI (JBI, 2020) podem ser vistos nos Quadros 6 e 7. Observou-se que 3 artigos foram considerados com baixo risco de viés (CILIA et al., 2017; HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995; KATZENSCHLAGER et al., 2004) e 1 artigo com risco moderado de viés (CILIA et al., 2018), obtendo percentuais de adequação satisfatórios quanto à qualidade metodológica.

Sobre o risco de viés em cada estudo segundo o JBI, a falta de cegamento em ensaios clínicos randomizados, como observado segundo Cilia et al. (2018), pode resultar em viés de desempenho e detecção, risco de placebo inadequado, influência do efeito placebo e redução da confiabilidade e generalização dos resultados.

No caso do estudo de Katzenschlager et al. (2004), a ausência da análise “intenção de tratar” (ITT) ou outra abordagem similar em ensaios clínicos randomizados pode causar viés de seleção e perda de acompanhamento, estimacão inadequada do efeito do tratamento, viés de informação e resultados enviesados, redução da validade externa e generalização dos resultados.

Embora essa análise seja menos relevante em estudos sem desistências como no estudo de Cilia et al. (2017), ainda existem justificativas importantes para a realização da análise ITT, como a preservação do desenho randomizado, a manutenção da equivalência entre grupos, a reflexão da realidade clínica e a minimização do viés de resultados.

Assim como observado no estudo *HP-200 in Parkinson's Disease Study Group* (1995), a falta de identificação e medição do impacto dos fatores de confusão (por exemplo, a não realização do método de regressão em estudos de coorte), pode resultar em viés de confusão não controlado, distorção das estimativas de efeito, conclusões limitadas e menor confiança na evidência gerada.

Ainda, a ausência de informações sobre os avaliadores também pode resultar em viés de seleção e risco de conflitos de interesse, falta de transparência e credibilidade, dificuldades na replicação e validação, potencial viés de interpretação e subjetividade.

**Quadro 6** – Avaliação crítica dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão.

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Percentual de adequação	Classificação de acordo com o risco de viés
CILIA et al., 2018.	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	69%	Moderado
CILIA et al., 2017.	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	92%	Baixo
KATZENSCHLAGER et al., 2004.	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	92%	Baixo

Legenda: **Q1** - A verdadeira randomização foi usada para designar os participantes aos grupos de tratamento? **Q2** - A alocação aos grupos de tratamento foi “cegada”? **Q3** - Os grupos de tratamento eram semelhantes na linha de base? **Q4** - Os participantes estavam “cegados” para a designação do tratamento? **Q5** - Os responsáveis pelo tratamento estavam “cegados” quanto à designação do tratamento? **Q6** - Os avaliadores de resultados estavam “cegados” para a atribuição do tratamento? **Q7** - Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto a intervenção de interesse? **Q8** - O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas? **Q9** - Os participantes foram analisados nos grupos em que foram randomizados? **Q10** - Os resultados foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento? **Q11** - Os resultados foram medidos de forma confiável? **Q12** - Foi utilizada análise estatística apropriada? **Q13** - O projeto do estudo foi apropriado e quaisquer desvios do projeto padrão (estudo clínico randomizado) foram considerados na condução e análise do estudo? **S** = Sim; **N** = Não.

Fonte: Adaptado de *JBICritical Appraisal Tools* (JBI, 2020).

**Quadro 7** – Avaliação crítica dos estudos de coorte incluídos nesta revisão.

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Percentual de adequação	Classificação de acordo com o risco de viés
HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995.	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	S	73%	Baixo

Legenda: **Q1** - Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? **Q2** - As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir as pessoas aos grupos expostos e não expostos? **Q3** - A exposição foi medida de forma válida e confiável? **Q4** - Foram identificados fatores de confusão? **Q5** - Foram declaradas estratégias para lidar com os fatores de confusão? **Q6** - Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? **Q7** - Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? **Q8** - O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorram? **Q9** - O acompanhamento foi completo? E se não, os motivos da perda de seguimento foram descritos e explorados? **Q10** - Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? **Q11** - Foi utilizada análise estatística apropriada? **S** = Sim; **N** = Não.

Fonte: Adaptado de *JBICritical Appraisal Tools* (JBI, 2020).

## 7. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que a MP tem potencial para ser uma alternativa terapêutica promissora na sintomatologia motora da DP, com base nos parâmetros de eficácia e segurança abordados.

Esse efeito relevante foi observado tanto para pacientes que nunca haviam recebido tratamento com levodopa, quanto para pacientes que receberam levodopa anteriormente aos estudos (HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995). Inclusive, em um estudo em andamento, a eficácia e a tolerabilidade ao pó de MP tem sido comparada à levodopa somada a um inibidor da dopa-descarboxilase em pacientes com DP que nunca haviam recebido levodopa, e até o momento, os resultados preliminares são promissores quanto ao uso da MP como uma fonte alternativa de levodopa a longo prazo (INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS, 2018). Ademais, no estudo de *HP-200 in Parkinson's Disease Study Group* (1995), os pacientes que usavam levodopa anteriormente necessitaram de uma dosagem maior para obter a mesma eficácia, sugerindo uma certa diferença na sensibilidade ao conteúdo de levodopa de acordo com o tratamento seguido.

Comparado à levodopa combinada com um inibidor da dopa-descarboxilase (DDCI), a MP (considerando o conteúdo de 5,7% de levodopa) mostrou benefícios semelhantes através das escalas motoras e discinéticas, de qualidade de vida de pacientes parkinsonianos e relatos pessoais em todos os estudos (CILIA et al., 2017, 2018; HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995; KATZENSCHLAGER et al., 2004). Katzenschlager et al. (2004) comprovaram que, com a dose de MP em 30g, os efeitos antiparkinsonianos foram confiáveis, sustentados e superiores à uma dose de levodopa padrão, no entanto, com 15g de MP, as concentrações e efeitos da levodopa foram diminuídos. Semelhante aos achados anteriores, os resultados do uso de cerca de  $23,2 \pm 4,9$  g/dia (MP em alta dose) e cerca de  $16,1 \pm 3,7$  g/dia (MP em baixa dose) não foram inferiores aos da "levodopa + benserazida" quanto à eficácia (CILIA et al., 2017). Segundo Sathiyarayanan e Arulmozhi (2007), doses equivalentes de MP e levodopa, apresentam atividades semelhantes com relação à modulação das vias dopaminérgicas, contribuindo para melhorar a atividade antiparkinsoniana nos modelos animais.

Extratos padronizados e não padronizados de várias plantas como *Albizia adianthifolia*, *Althaea officinalis*, *Panax ginseng*, *Safflower*, *Hypericum perforatum*, *Fructus alpinia*, *Oxyphylla*, *Valeriana officinalis*, *Gingko biloba*, *Bacopa monnieri*, *Oxalis corniculata*,

*Centella asiatica*, *Delphinium denudatum* demonstraram exercer efeitos neuroprotetores e antiparkinsonianos em modelos *in vivo* e *in vitro* de DP (ONAOLAPO; ODENIYI; ONAOLAPO, 2021).

Sobre a capacidade motora, no trabalho de Cilia et al. (2018), os pacientes relataram subjetivamente que essa funcionalidade foi controlada igualmente ou até melhor pela MP que pela levodopa + carbidopa. Os resultados da MDS-UPDRS foram a favor da MP, e ainda, observou-se uma tendência a melhores pontuações na parte III do questionário (parte sobre os sintomas motores) com o uso da MP comparado à levodopa + carbidopa (CILIA et al., 2018). Da mesma forma, no estudo de *HP-200 in Parkinson's Disease Study Group* (1995), a Escala de Hoehn e Yahr e todos os escores da UPDRS também diminuíram significativamente, mostrando uma melhora significativa em todos os principais componentes do parkinsonismo. Com impactos semelhantes aos da MP, segundo Onaolapo, Odeniyi e Onaolapo (2021), o extrato da planta *Moutan cortex* obtido da casca da raiz de *Paeonia suffruticosa*, diminuiu os sintomas motores da DP, aumentou os níveis de dopamina estriatal e diminuiu o dano neuronal dopaminérgico em modelos de DP em ratos. Os efeitos neuroprotetores da *Moutan cortex* foram atribuídos à sua capacidade de inibir a apoptose mediada por mitocôndrias, aumentar a expressão de fatores de transcrição mitocondrial e inibir a liberação da ativação do citocromo C, e ainda, possui alto teor de flavonoides polifenóis, como o paeonol, que possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (ONAOLAPO; ODENIYI; ONAOLAPO, 2021). Ademais, não foram encontrados demais estudos envolvendo outras estratégias fitoterápicas com impacto direto na sintomatologia motora, testadas em humanos e tão explorada quanto a MP.

No estudo de Katzenschlager et al. (2004), nenhuma diferença significativa entre os tratamentos foi observada nas discinesias (por Goetz e AIMS), no entanto, com o uso de 30g de MP, foi obtida a menor pontuação com relação às discinesias. Segundo Cilia et al. (2017), as discinesias foram menores no grupos “MP em alta dose” e “levodopa isolada” comparado aos resultados do uso da levodopa + benserazida, e entre os grupos: “levodopa + benserazida”, “MP em baixa dose” e “MP + benserazida”, não foram observadas diferenças significativas. Ressaltando, então, a importância da levodopa no controle das discinesias e o quanto que um inibidor da dopa-descarboxilase limita esse efeito. No entanto, sabe-se que a administração prolongada de levodopa leva a efeitos adversos como flutuações motoras e discinesias induzidas por drogas (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020). Além disso, no trabalho de Cilia et al. (2017), quando a levodopa (isolada ou via MP) foi administrada com a benserazida, o desempenho motor melhorou (fazendo os escores MDS-UPDRS diminuírem), corroborando com a hipótese

da necessidade da presença de um inibidor da dopa-descarboxilase para uma resposta motora de maior qualidade, como defendido por Gershanik (2015). Ademais, Katzenschlager et al. (2004), sugerem administrar a preparação de MP em combinação com um inibidor periférico da dopa-descarboxilase, podendo melhorar ainda mais a tolerabilidade e a eficácia.

No estudo de Cilia et al. (2017), a “MP em baixa dose” apresentou uma resposta motora equivalente à resposta da “levodopa + benserazida”, enquanto a “MP em alta dose” induziu uma resposta motora qualitativamente melhor que “levodopa + benserazida” (devido à uma duração mais longa do estado ON em cerca de 45 minutos e menos discinesias). Já no estudo de Katzenschlager et al. (2004), sobre a qualidade da melhora motora, as melhores pontuações motoras do MDS-UPDRS e a velocidade do toque durante o estado ON não diferiram significativamente entre MP (em 15 e 30g) e levodopa + carbidopa.

Considerando a qualidade da resposta motora a partir da latência para o início do estado ON e a duração total do estado ON, os resultados foram a favor da MP. Tanto Cilia et al. (2017) quanto Katzenschlager et al. (2004), registraram períodos de latência menores com a MP quando comparados à levodopa + inibidor de dopa-descarboxilase (carbidopa ou benserazida). Em relação à duração total, Katzenschlager et al. (2004), Cilia et al. (2017) e Cilia et al. (2018) observaram maior tempo de estado ON no uso da MP quando comparados à levodopa + inibidor de dopa-descarboxilase (carbidopa ou benserazida). Em todos os casos, a dose de MP interfere na intensidade desses efeitos. Além disso, em uma comparação feita por Cilia et al. (2017) sobre dosagens semelhantes (sobre conteúdo de levodopa), de forma que a MP comparada a levodopa sintética (MP + benserazida *versus* levodopa + benserazida) e também, a comparação entre a presença e ausência de inibidores da dopa-descarboxilase (MP em alta dose *versus* levodopa isolado), foi observado e sugerido que a MP atue mais como uma preparação de liberação imediata ao contrário da levodopa comercializada, por apresentar uma latência e duração menores.

Quanto aos demais efeitos observados nos estudos, grande parte foram efeitos colaterais dos tratamentos administrados, identificados através da caracterização dos perfis de segurança de cada estudo. A segurança é verificada como uma avaliação dos riscos associados ao uso de um medicamento (como gravidade dos efeitos adversos, toxicidade, interações medicamentosas e outros aspectos). Enquanto, a tolerabilidade é uma avaliação da capacidade de um indivíduo em tolerar o medicamento sem experimentar efeitos colaterais intoleráveis ou indesejados (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019).

Quanto à segurança, todos os estudos não relataram riscos associados ao uso da MP. Concordando com o trabalho de Cassani et al. (2016), que defende que a MP é uma fonte segura de levodopa pela ausência de alcaloides. Inclusive, a segurança da MP também foi testada e comprovada em humanos previamente, em doses de 15 e 30g de 12 a 20 semanas (KATZENSCHLAGER; LEES, 2004). No entanto, com relação à tolerabilidade, todos os estudos relataram efeitos indesejáveis com as intervenções administradas.

No estudo de Cilia et al. (2017), pode-se observar que o perfil de segurança da MP (em alta e baixa dose) foi mais favorável que os perfis da levodopa + benserazida e da levodopa isolada pela menor quantidade e variedade de eventos adversos registrados. Ainda, com os resultados obtidos na comparação entre o uso da levodopa isolada e o uso da MP em alta dose, sugere-se que a levodopa via MP resulte menos efeitos adversos, mesmo em dosagens semelhantes (em relação ao conteúdo total de levodopa). Sathiyarayanan e Arulmozhi (2007) também defendem que, em doses equivalentes de MP e levodopa, a MP apresenta maior tolerabilidade em seus modelos animais.

Em contrapartida, no estudo de Cilia et al. (2018), a MP apresentou mais efeitos adversos que a levodopa + carbidopa, e a sensação de repulsa/náusea ao sabor e tontura transitória foram efeitos presentes apenas no uso da MP. Em concordância, a tolerabilidade no tratamento com HP-200, também apresentou número relevante de eventos adversos. Os pacientes virgens de tratamento com levodopa toleraram melhor a preparação, ainda, foram observados 2 pacientes que não apresentavam discinesia com o uso prévio de levodopa sintética e desenvolveram com o uso do HP-200 (HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995). Já no estudo de Katzenschlager et al. (2004), a frequência desses efeitos não variou muito entre os grupos, inclusive, a falta de diferença entre os perfis de efeitos colaterais, foi correlacionada ao fato de que os participantes do estudo já faziam uso crônico da levodopa anteriormente, resultando nesse aumento da tolerabilidade. Hipótese essa que também pode ser observada nos pacientes que apresentaram discinesia com a MP no estudo *HP-200 in Parkinson's Disease Study Group* (1995), provavelmente pela falta de uso prévio de levodopa.

Após a conclusão do estudo de Cilia et al. (2018), os 7 pacientes que haviam interrompido prematuramente a ingestão do pó de MP, relataram melhor tolerabilidade gástrica ao líquido sobrenadante (resultado do pó da MP diluído em água e desprezado após a sua sedimentação) comparado ao pó, sem qualquer alteração na eficácia induzida por MP e sem alteração na duração do estado ON, mostrando a importância da continuidade dos estudos para aprimorar os pontos negativos dessa estratégia terapêutica.

Ademais, nos estudos não foram observadas alterações clinicamente relevantes nos parâmetros hematológicos e bioquímicos laboratoriais avaliados, na pressão sanguínea, frequência cardíaca e eletrocardiografia (CILIA et al., 2017, 2018; HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 1995; KATZENSCHLAGER et al., 2004). Assim como os resultados encontrados por Lopes et al. (2013), que inclusive não registrou alteração ponderal significativa nos modelos de DP analisados, refletindo o ínfimo risco à saúde e a gravidade da maioria dos eventos adversos relatados pelos estudos.

Ainda, é importante lembrar que a MP contém levodopa em sua composição, portanto, o uso da MP pode apresentar efeitos colaterais semelhantes aos da levodopa, incluindo náusea, vômito, hipotensão, distúrbios gastrointestinais e discinesias. Ampliando esses efeitos, a conversão periférica da levodopa não é compensada, justamente quando há a ausência de um inibidor da dopa-descarboxilase. Em concordância com tais observações, a náusea é o efeito adverso de maior prevalência nos estudos incluídos nesta revisão.

Além dos problemas com a tolerabilidade já informados, outras questões farmacológicas como a biodisponibilidade ainda não foram totalmente definidas. Segundo Katzenschlager et al. (2004), foram encontradas evidências de que as formulações de MP podem ter uma biodisponibilidade mais alta do que as preparações padrão de levodopa. Em contraposição, no estudo de Contin et al. (2015), foi examinado o perfil cinético-dinâmico de uma dose de levodopa (combinada com um inibidor da dopa-descarboxilase) e uma dose equivalente com o extrato das sementes de MP em pacientes com DP e, por fim, foi encontrada menor biodisponibilidade de levodopa no extrato de MP em comparação com as formulações padrão de levodopa.

Anteriormente, não foi encontrada uma revisão sistemática envolvendo apenas ensaios clínicos com humanos na literatura científica. Próximo à temática abordada neste estudo, o estudo de Neta et al. (2018) revisou sistematicamente os efeitos da suplementação de MP em modelos experimentais de DP, encontrando resultados positivos sobre a melhora dos déficits motores, redução do estresse oxidativo e da perda neuronal. Inclusive, apresentou algumas vantagens quando comparado a um antiparkinsoniano convencional, pois minimizou a ocorrência e a gravidade das discinesias (NETA et al., 2018).

Até o momento, os resultados obtidos em estudos experimentais sobre o uso da MP no tratamento dos sintomas motores da DP indicam que essa planta pode proporcionar benefícios significativos na parte motora, concordando com os achados observados neste estudo. Em

modelo de DP de primatas, a administração de MP demonstrou melhorias notáveis nos sintomas motores, incluindo na bradicinesia e na discinesia (JANSEN et al., 2014). Em camundongos com parkinsonismo induzido por paraquat, o extrato da semente de MP reduziu o estresse oxidativo e melhorou a atividade neurocomportamental, resultando em alívio dos sintomas motores (YADAV et al., 2013). Outro estudo em camundongos com parkinsonismo revelou que a MP reduziu a expressão da enzima sintetase de óxido nítrico induzível, sugerindo um possível mecanismo de ação para a melhoria dos sintomas motores (YADAV; RAI; SINGH, 2017). Além disso, a MP exibiu propriedades neuroprotetoras em um modelo de *Drosophila melanogaster*, protegendo contra a neurotoxicidade induzida pelo MPTP e melhorando os déficits motores (PODDIGHE et al., 2014). Em outro estudo com *Drosophila melanogaster* com DP, mostrou que a MP reverteu o desequilíbrio do circuito serotoninérgico, melhorando a atividade supercontrátil muscular e a morfologia mitocondrial, o que teve impacto positivo nos sintomas motores (SOLARI et al., 2018).

Sobre a aplicabilidade em um plano terapêutico, o estudo de Chung et al. (2006) investigou sistematicamente estudos controlados randomizados que compararam fitoterápicos (incluindo MP e mais outros) em monoterapia ou terapia adjuvante às drogas convencionais para DP idiopática em humanos. Por ser um estudo antigo e pela pouca quantidade de estudos envolvendo, não só a MP, mas todos os fitoterápicos, o estudo concluiu que as evidências são insuficientes para avaliar a eficácia e a segurança dos fitoterápicos presentes nos estudos. Para isso, são necessários mais estudos com desenho de estudo e relatos mais aprimorados, com avaliação de custo-efetividade, qualidade de vida e dados qualitativos (CHUNG et al., 2006). Já Lopes et al. (2013) defendem que a MP é uma ótima opção terapêutica para o tratamento da DP, justamente pela literatura científica apoiar os benefícios da MP na restauração funcional dos neurônios dopaminérgicos na substância negra em indivíduos com DP. Inclusive, segundo Neta et al. (2018), a partir do mecanismo de ação da MP e dos benefícios relatados desta planta, sugere-se a possibilidade do uso de MP como tratamento adjuvante para a DP, podendo melhorar a qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela DP. Com isso, é possível perceber que, com o passar dos anos, os estudos têm evoluído e caminhado em direção à aplicação da MP na DP como opção terapêutica.

A levodopa é financeiramente inacessível na maioria das regiões de baixa renda do mundo. Assim como, no Brasil, o custo da DP é um componente significativo dos custos incorridos no sistema público de saúde, nos pacientes e na sociedade em geral (BOVOLENTA et al., 2017). Inclusive, em situações em que a matéria-prima do medicamento sintético entra

em falta ou a produção é interrompida, assim como tem ocorrido recentemente no Brasil devido à fatores internacionais (FERRARI, 2022), são necessárias novas estratégias que sejam mais acessíveis para o manejo terapêutico da DP. A terapia baseada em MP tem o potencial de substituir ou complementar medicamentos à base de levodopa, favorecendo aqueles que não têm acesso ao tratamento padrão. Devido aos baixos custos de preparação, longa validade em armazenamento, facilidade no cultivo em todas as áreas tropicais e a alta disponibilidade comercial e natural, essa possibilidade terapêutica torna-se mais viável e acessível (CASSANI et al., 2016; FOTHERGILL-MISBAH et al., 2020). Ainda, estão sendo propostas estratégias para aumentar o teor de levodopa ainda no cultivo, e foi observado que adicionar orégano às sementes germinadas no escuro aumenta em 33% o conteúdo de levodopa (RANDHIR; KWON; SHETTY, 2009). Com a manipulação de células do solo e seu ambiente, também conseguiram aumentar a concentração de levodopa no vegetal (RAGHAVENDRA et al., 2012), podendo futuramente contribuir com esse aperfeiçoamento e otimização da dosagem de levodopa via MP. Ainda, para a MP se tornar uma terapia complementar totalmente integrada e acessível para o tratamento da DP em países ricos e países em desenvolvimento, Norman Fiebrig, Van De Vijver e Van Kan (2023) sugerem que é importante que a OMS estabeleça uma farmacopeia fitoterápica internacional – a partir de registros de farmacopeias fitoterápicas nacionais que garantem a qualidade e a segurança desses produtos no mercado global.

No entanto, há pouca informação disponível sobre o conteúdo exato da levodopa e dos alcaloides presentes nas variedades das sementes de MP em diferentes regiões do mundo. Não há indicações práticas sobre quantas sementes de MP devem ser usadas para obter uma quantidade estabelecida de levodopa (por exemplo, número de sementes secas de MP necessárias para obter resposta clínica semelhante a 100mg de medicamentos à base de levodopa). Ainda, as diferenças nos métodos de cozimento afetam o conteúdo de levodopa em MP e não há indicações sobre o método de cozimento mais seguro e seu impacto na concentração de levodopa e componentes antinutricionais. Inclusive, a MP pode ser tóxica quando grandes quantidades irrestritas são ingeridas, justamente, devido a levodopa e prováveis alcaloides (CASSANI et al., 2016; RAI et al., 2020; SIDDHURAJU; BECKER; MAKKAR, 2000).

Por fim, mais estudos são necessários para determinar a formulação e dose ótimas para minimizar os efeitos colaterais, otimizar a farmacocinética e farmacodinâmica envolvidas, definir o efeito a longo prazo e a eficácia da MP em comparação com a levodopa em ensaios clínicos randomizados de larga escala.

### 7.1. Limitações e pontos fortes

Diante do exposto, nota-se que o presente estudo apresentou limitações quanto aos seus resultados. Além da pouca quantidade de ensaios clínicos testando a MP em portadores da DP, a maioria dos estudos têm durações curtas e amostras pequenas. Ainda, há uma falta de protocolos de dosagem e/ou formulações para a MP, o que dificulta a comparação dos resultados entre os estudos. Sobre a possibilidade de conflito de interesses, ressalta-se que 2 estudos receberam financiamento de uma organização privada sem fins lucrativos para realizar suas pesquisas (CILIA et al., 2017, 2018). Ainda, tem-se as lacunas metodológicas dos estudos incluídos, sendo elas: a falta de cegamento e análise “intenção de tratar” (ITT) ou outra abordagem similar em ensaios clínicos randomizados; a falta de identificação e medição do impacto dos fatores de confusão em estudos de coorte; e a ausência de informações sobre os avaliadores. Tais características impactam na qualidade da evidência, transparência, confiabilidade dos dados mais relevantes e precisos para a prática clínica e, por isso, podem não fornecer uma visão completa da eficácia e segurança do uso de MP no tratamento dos sintomas motores da DP.

No entanto, esse estudo é a primeira revisão sistemática de ensaios clínicos envolvendo o uso da MP e o impacto direto na sintomatologia motora da DP em humanos. Mesmo com poucos estudos incluídos, o referido estudo foi realizado com base nas recomendações atualizadas para o método do estudo: seguindo o protocolo PRISMA para revisão sistemática e tendo seu protocolo registrado no PROSPERO, conduzindo a revisão de maneira transparente e rigorosa. Foi realizada uma ampla busca em múltiplas bases de dados e foram incluídos estudos com diferentes desenhos de pesquisa (randomizado, controlado, cruzado, duplo-cego, multicêntrico), aumentando a confiabilidade e a generalização dos resultados por fornecer uma visão mais abrangente das evidências disponíveis. Ainda, foi utilizada uma ferramenta validada na avaliação crítica (pertencente ao JBI), avaliando a qualidade e identificando as limitações dos estudos incluídos. Nesse estudo, foram mantidos 3 artigos com baixo risco e 1 artigo com risco moderado de viés, assim, obtendo percentuais de adequação satisfatórios quanto à qualidade metodológica.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de poucos estudos analisando a eficácia terapêutica e algumas limitações importantes, este estudo sugere que a MP tem potencial terapêutico na sintomatologia motora da DP. A MP pode vir a ser uma alternativa útil e adjuvante aos medicamentos padrão para a DP, de acordo com a tolerabilidade individual do paciente.

No entanto, para a aplicação na prática, mais estudos são necessários para determinar a formulação e dose ótimas para minimizar os efeitos colaterais, otimizar a farmacocinética e farmacodinâmica envolvidas, definir o efeito a longo prazo e a eficácia da MP em comparação com a levodopa em ensaios clínicos randomizados de larga escala com pacientes com DP. Estudos futuros também devem investigar os mecanismos de ação da MP e explorar seu potencial como agente neuroprotetor na DP.

Na realização de pesquisas futuras, a qualidade metodológica deve ser melhorada e padronizada para que os ensaios clínicos randomizados futuros tragam alta confiabilidade nos seus resultados podendo, então, fundamentar uma recomendação clínica validada.

### Suporte financeiro

Esta pesquisa não recebeu financiamento de agências de fomento, setores comerciais ou sem fins lucrativos.

### Conflitos de interesse

A autora declara não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

- ADOBE STOCK. **Fotos, imagens, vetores e vídeos de bancos de imagem isentos de royalties**. 2023. Disponível em: <https://stock.adobe.com/br/>. Acesso em: 01 jul. 2023.
- BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 1, p. 27–42, 2020.
- BARICHELLA, M.; CEREDA, E.; PEZZOLI, G. Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 24, n. 13, p. 1881–1892, 2009.
- BEITZ, J. M. Parkinson's disease: a review. **Frontiers in Bioscience-Scholar**, v. 6, n. 1, p. 65–74, 1 jan. 2014.
- BLANDINI, F.; ARMENTERO, M.-T. Dopamine receptor agonists for Parkinson's disease. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 23, n. 3, p. 387–410, mar. 2014.
- BOVÉ, J. et al. Toxin-induced models of Parkinson's disease. **NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, v. 2, n. 3, p. 484–494, jul. 2005.
- BOVOLENTA, T. M. et al. Average annual cost of Parkinson's disease in São Paulo, Brazil, with a focus on disease-related motor symptoms. **Clinical Interventions in Aging**, v. 12, p. 2095–2108, 14 dez. 2017.
- BRAAK, H.; DEL TREDICI, K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. **Neurology**, v. 70, n. 20, p. 1916–1925, 13 maio 2008.
- BRASIL (Ministério da Saúde). **A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Assistência Farmacêutica. 1ª ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/fitoterapia\\_no\\_sus.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf). Acesso em: 20 nov. 2022.
- BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. 1744 p.
- BURKHARDT, C. R.; WEBER, H. K. Parkinson's disease: a chronic, low-grade antioxidant deficiency? **Medical Hypotheses**, v. 43, n. 2, p. 111–114, ago. 1994.
- CACABELOS, Ramón. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 3, p. 551, 2017.
- CASSANI, E. et al. *Mucuna pruriens* for Parkinson's disease: Low-cost preparation method, laboratory measures and pharmacokinetics profile. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 365, p. 175–180, 15 jun. 2016.
- CHARVIN, D. et al. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 17, n. 11, p. 804–822, nov. 2018.
- CHIKEN, S.; NAMBU, A. Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? **The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 313–322, jun. 2016.

- CHOHAN, H. et al. Type 2 Diabetes as a Determinant of Parkinson's Disease Risk and Progression. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 36, n. 6, p. 1420–1429, jun. 2021.
- CHUNG, V. et al. Efficacy and safety of herbal medicines for idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. **Movement Disorders**, v. 21, n. 10, p. 1709–1715, 2006.
- CILIA, R. et al. Daily intake of *Mucuna pruriens* in advanced Parkinson's disease: A 16-week, noninferiority, randomized, crossover, pilot study. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 49, p. 60–66, abr. 2018.
- CILIA, R. et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled, crossover study. **Neurology**, v. 89, n. 5, p. 432–438, 1 ago. 2017.
- CILISKA, D.; CULLUM, N.; MARKS, S. Evaluation of systematic reviews of treatment or prevention interventions. **Evidence-Based Nursing**, v. 4, n. 4, p. 100–104, 2001.
- CONTIN, M. et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson Disease: A Kinetic-Dynamic Comparison With Levodopa Standard Formulations. **Clinical Neuropharmacology**, v. 38, n. 5, p. 201, out. 2015.
- CORY-SLECHTA, D. A. et al. Developmental pesticide models of the Parkinson disease phenotype. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 9, p. 1263–1270, set. 2005.
- COSTA, J. et al. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 20 Suppl 1, p. S221-238, 2010.
- COSTELLO, S. et al. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. **American Journal of Epidemiology**, v. 169, n. 8, p. 919–926, 15 abr. 2009.
- DALVIN, L. A. et al. Parkinson Disease and Melanoma: Confirming and Reexamining an Association. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 92, n. 7, p. 1070–1079, jul. 2017.
- DE PABLO-FERNANDEZ, E. et al. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: A record-linkage cohort study. **Neurology**, v. 91, n. 2, p. e139–e142, 10 jul. 2018.
- DIAS, V.; JUNN, E.; MOURADIAN, M. M. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 3, n. 4, p. 461–491, 2013.
- DORSEY, E. R. 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, 1 nov. 2018b.
- DORSEY, E. R. et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 8, n. s1, p. S3–S8, 1 jan. 2018a.
- FAHN, S. A pilot trial of high-dose alpha-tocopherol and ascorbate in early Parkinson's disease. **Annals of Neurology**, v. 32 Suppl, p. S128-132, 1992.

FERNANDES, I.; FILHO, A. DE S. A. ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON EM SALVADOR-BAHIA. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 22, n. 1, 14 ago. 2018.

FERNANDEZ, H. H.; ODIN, P. Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. **Current Medical Research and Opinion**, v. 27, n. 5, p. 907–919, mai. 2011.

FERRARI, L. **Falta de remédios: pacientes relatam dor, dificuldade de andar e peregrinação por farmácias**. Disponível em: <https://www.estadao.com.br/saude/falta-de-remedios-pacientes-relatam-dor-dificuldade-de-andar-e-peregrinacao-por-farmacias/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

FOTHERGILL-MISBAH, N. et al. Could *Mucuna pruriens* be the answer to Parkinson's disease management in sub-Saharan Africa and other low-income countries worldwide? **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 73, p. 3–7, 1 abr. 2020.

GAGNE, J. J.; POWER, M. C. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. **Neurology**, v. 74, n. 12, p. 995–1002, 23 mar. 2010.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. DE S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Metanálises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335–342, jun. 2015.

GARDNER, R. C. et al. Mild TBI and risk of Parkinson disease: A Chronic Effects of Neurotrauma Consortium Study. **Neurology**, v. 90, n. 20, p. e1771–e1779, 15 mai. 2018.

GERSHANIK, O. S. Improving l-dopa therapy: The development of enzyme inhibitors. **Movement Disorders**, v. 30, n. 1, p. 103–113, 2015.

GIBB, W. R.; LEES, A. J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 51, n. 6, p. 745–752, jun. 1988.

GLIESSMAN, S. R.; GARCIA, R. E.; AMADOR, M. A. The ecological basis for the application of traditional agricultural technology in the management of tropical agro-ecosystems. **Agro-Ecosystems**, v. 7, n. 3, p. 173–185, 1 out. 1981.

GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 15, p. 2129–2170, 15 nov. 2008.

GOLDMAN, S. M. Environmental toxins and Parkinson's disease. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 54, p. 141–164, 2014.

GOLDMAN, S. M. et al. Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins. **Annals of Neurology**, v. 71, n. 6, p. 776–784, jun. 2012.

GROSSET, K. A. et al. Inhaled dry powder apomorphine (VR040) for 'off' periods in Parkinson's disease: an in-clinic double-blind dose ranging study. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 128, n. 3, p. 166–171, set. 2013.

HIRSCH, E. C.; HUNOT, S.; HARTMANN, A. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 11 Suppl 1, p. S9–S15, jun. 2005.

HIRSCH, E. C.; JENNER, P.; PRZEDBORSKI, S. Pathogenesis of Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 1, p. 24–30, jan. 2013.

HP-200 IN PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP. An Alternative Medicine Treatment for Parkinson's Disease: Results of a Multicenter Clinical Trial. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 1, n. 3, p. 249–255, jun. 1995.

INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS. **Long-term intake of *Mucuna pruriens* in drug-naïve Parkinson's disease in sub-Saharan Africa: A multicenter, non-inferiority, randomized, controlled clinical trial**, COMPENDIUM OF BASIC AND CLINICAL RESEARCH IN PARKINSON'S DISEASE. v. 33, n. 2, p. 61–62, 2018.

ISHIHARA, L.; BRAYNE, C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 113, n. 4, p. 211–220, abr. 2006.

JANKOVIC, J.; TAN, E. K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 91, n. 8, p. 795–808, ago. 2020.

JANSEN, R. L. M. et al. Effects of five Ayurvedic herbs on locomotor behaviour in a *Drosophila melanogaster* Parkinson's disease model. **Phytotherapy research: PTR**, v. 28, n. 12, p. 1789–1795, dez. 2014.

JIANG, W. et al. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 29, n. 9, p. 613–619, set. 2014.

JO, S. et al. Association of NO<sub>2</sub> and Other Air Pollution Exposures With the Risk of Parkinson Disease. **JAMA neurology**, v. 78, n. 7, p. 800–808, 1 jul. 2021.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. [s.l.] JBI, 2020. Disponível em: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>. Acesso em: 1 abr. 2023.

KATZENSCHLAGER, R. et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 75, n. 12, p. 1672–1677, dez. 2004.

KATZENSCHLAGER, R.; LEES, A. J. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. **Current Opinion in Neurology**, v. 17, n. 4, p. 417–423, ago. 2004.

KOULI, A.; TORSNEY, K. M.; KUAN, W.-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. Em: STOKER, T. B.; GREENLAND, J. C. (Eds.). **Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects**. Brisbane (AU): Codon Publications, 2018.

- KURUND, P.; GANDLA, S. Pharmacognostical, Phytochemical and Anti-Parkinson's profile of *Mucuna pruriens*. **Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics**, p. 125–130, 21 dez. 2021.
- LAMPARIELLO, L. R. et al. The Magic Velvet Bean of *Mucuna pruriens*. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 2, n. 4, p. 331–339, 2012.
- LANG, A. E. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. **Neurology**, v. 68, n. 12, p. 948–952, 20 mar. 2007.
- LIEU, C. A. et al. The Antiparkinsonian and Antidyskinetic Mechanisms of *Mucuna pruriens* in the MPTP-Treated Nonhuman Primate. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, v. 2012, p. 840247, 2012.
- LIM, K. L.; ZHANG, C. W. Molecular events underlying Parkinson's disease - an interwoven tapestry. **Frontiers in Neurology**, v. 4, p. 33, 2013.
- LIN, H. C. et al. Association of Angiotensin Receptor Blockers with Incident Parkinson Disease in Patients with Hypertension: A Retrospective Cohort Study. **The American Journal of Medicine**, v. 135, n. 8, p. 1001–1007, ago. 2022.
- LIU, R. et al. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. **Neurology**, v. 76, n. 23, p. 2002–2009, 7 jun. 2011.
- LONGHI, Joy Ganem. **Atividade biológica da semente de *Mucuna pruriens***. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/13867/dissertacaojoylonghi.pdf;jsessionid=E38A618B6A0CFEC0352F8F61FBCD0921?sequence=1>. Acesso em: 20 nov. 2022.
- LOPES, A. A. et al. Avaliação da Administração Crônica de *Mucuna pruriens* sobre Parâmetros Bioquímicos e Hematológicos e de seus Efeitos Neuroprotetores, em Modelo de Doença de Parkinson. **Revista Fitos**, v. 7, n. 01, out. 2013.
- LOUIS, E. D. et al. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. **Archives of Neurology**, v. 58, n. 10, p. 1630–1634, out. 2001.
- MAFFONI, M. et al. Stigma Experienced by Parkinson's Disease Patients: A Descriptive Review of Qualitative Studies. **Parkinson's Disease**, v. 2017, p. 7203259, 2017.
- MEREDITH, G. E.; HALLIDAY, G. M.; TOTTERDELL, S. A critical review of the development and importance of proteinaceous aggregates in animal models of Parkinson's disease: new insights into Lewy body formation. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 10, n. 4, p. 191–202, jun. 2004.
- METCALFE-ROACH, A. et al. MIND and Mediterranean Diets Associated with Later Onset of Parkinson's Disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 36, n. 4, p. 977–984, abr. 2021.
- MICROSOFT CORPORATION. **Microsoft Excel®**. Estados Unidos: Microsoft Corporation, 1987.

- MISRA, L.; WAGNER, H. Alkaloidal constituents of *Mucuna pruriens* seeds. **Phytochemistry**, v. 65, n. 18, p. 2565–2567, 2004.
- MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 jul. 2009.
- MÜLLER, T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. **Drugs**, v. 75, n. 2, p. 157–174, fev. 2015.
- NAGASHAYANA, N. et al. Association of L-DOPA with recovery following Ayurveda medication in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 176, n. 2, p. 124–127, 2000.
- NAM, G. E. et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. **PLoS medicine**, v. 15, n. 8, p. e1002640, ago. 2018.
- NETA, F. et al. Effects of *Mucuna pruriens* (L.) supplementation on experimental models of Parkinson's disease: A systematic review. **Pharmacognosy Reviews**, v. 12, n. 23, p. 78, 2018.
- NORMAN FIEBRIG, I.; VAN DE VIJVER, M.; VAN KAN, C. J. *Mucuna pruriens* vs. Morbus Parkinson. **Medicinal Agroecology**. 1. ed. New York: CRC Press, 2023. p. 45–87.
- NOYCE, A. J. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. **Annals of Neurology**, v. 72, n. 6, p. 893–901, dez. 2012.
- OAKLEY, A. E. et al. Individual dopaminergic neurons show raised iron levels in Parkinson disease. **Neurology**, v. 68, n. 21, p. 1820–1825, 22 maio 2007.
- OERTEL, W. et al. Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3). **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 32, n. 12, p. 1701–1709, dez. 2017.
- ONAOLAPO, O. J.; ODENIYI, A. O.; ONAOLAPO, A. Y. Parkinson's Disease: Is there a Role for Dietary and Herbal Supplements? **CNS & neurological disorders drug targets**, v. 20, n. 4, p. 343–365, 2021.
- OUZZANI, Mourad et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 2016. Disponível em: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em: 10 dez. 2022.
- PAGANO, G. et al. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 86, n. 7, p. 767–773, jul. 2015.
- PATHAK-GANDHI, N.; VAIDYA, A. D. B. Management of Parkinson's disease in Ayurveda: Medicinal plants and adjuvant measures. **Journal of Ethnopharmacology**, Special issue on Ayurveda. v. 197, p. 46–51, 2 fev. 2017.

- PATHANIA, R. et al. An assessment of potential nutritive and medicinal properties of *Mucuna pruriens*: a natural food legume. **3 Biotech**, v. 10, n. 6, p. 261, jun. 2020.
- PODDIGHE, S. et al. *Mucuna pruriens* (Velvet bean) rescues motor, olfactory, mitochondrial and synaptic impairment in PINK1B9 *Drosophila melanogaster* genetic model of Parkinson's disease. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. e110802, 2014.
- POEWE, W. et al. Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 1–21, 23 mar. 2017.
- POPESCU, A. et al. Lewy bodies in the amygdala: increase of alpha-synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau-based inclusions. **Archives of Neurology**, v. 61, n. 12, p. 1915–1919, dez. 2004.
- PORRITT, K.; GOMERSALL, J.; LOCKWOOD, C. JBI's Systematic Reviews: Study Selection and Critical Appraisal. **AJN The American Journal of Nursing**, v. 114, n. 6, p. 47, jun. 2014.
- POWERS, K. M. et al. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. **Neurology**, v. 60, n. 11, p. 1761–1766, 10 jun. 2003.
- PRINGSHEIM, Tamara et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, v. 29, n. 13, p. 1583–1590, 2014.
- QUIK, M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. **Trends in Neurosciences**, v. 27, n. 9, p. 561–568, set. 2004.
- RAGHAVENDRA, S. et al. Enhanced production of L-DOPA in cell cultures of *Mucuna pruriens* L. and *Mucuna prurita* H. **Natural Product Research**, v. 26, n. 9, p. 792–801, 2012.
- RAI, S. N. et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson's and in some other diseases: recent advancement and future prospective. **3 Biotech**, v. 10, n. 12, p. 522, dez. 2020.
- RANDHIR, R.; KWON, Y.-I.; SHETTY, K. Improved health-relevant functionality in dark germinated *Mucuna pruriens* sprouts by elicitation with peptide and phytochemical elicitors. **Bioresource Technology**, v. 100, n. 19, p. 4507–4514, out. 2009.
- RIZZO, G. et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. **Neurology**, v. 86, n. 6, p. 566–576, 9 fev. 2016.
- ROBAKIS, D.; FAHN, S. Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson's Disease. **CNS drugs**, v. 29, n. 6, p. 433–441, jun. 2015.
- SAMII, Ali; NUTT, John G.; RANSOM, Bruce R. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 363, n. 9423, p. 1783–1793, 2004.
- SATHIYANARAYANAN, L.; ARULMOZHI, S. *Mucuna pruriens* Linn. - A Comprehensive Review. **Pharmacognosy Reviews**, v. 1, n. 1, p. 157–162, 2007.
- SCHAPIRA, A. H. V. et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. **JAMA neurology**, v. 74, n. 2, p. 216–224, 1 fev. 2017.

SHEN, C. C. et al. Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study. **Neurology**, v. 81, n. 17, p. 1538–1544, 22 out. 2013.

SHENG, Z.; JIA, X.; KANG, M. Statin use and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. **Behavioural Brain Research**, v. 309, p. 29–34, 1 ago. 2016.

SHULMAN, L. M. et al. The evolution of disability in Parkinson disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 6, p. 790–796, 30 abr. 2008.

SIDDHURAJU, P.; BECKER, K.; MAKKAR, H. P. Studies on the nutritional composition and antinutritional factors of three different germplasm seed materials of an under-utilized tropical legume, *Mucuna pruriens* var. *utilis*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 12, p. 6048–6060, dez. 2000.

SILVA, R. D. L. **Adesão ao tratamento antiparkinsoniano em pacientes cadastrados no programa de alto custo em Santo Antonio de Jesus - BA**. 2013. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, BA: FAMAM, 2013.

Disponível em:

<http://131.0.244.66:8082/jspui/bitstream/123456789/1180/1/TCC%20ROSANE%20%2022%2001%202014.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2022.

SIMMERING, J. E. et al. Use of Glycolysis-Enhancing Drugs and Risk of Parkinson's Disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 37, n. 11, p. 2210–2216, nov. 2022.

SINGLETON, A. B.; FARRER, M. J.; BONIFATI, V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 1, p. 14–23, jan. 2013.

SOLARI, P. et al. The imbalance of serotonergic circuitry impairing the crop supercontractile muscle activity and the mitochondrial morphology of PD PINK1B9Drosophila melanogaster are rescued by *Mucuna pruriens*. **Journal of Insect Physiology**, v. 111, p. 32–40, 2018.

SOUZA, R. G. et al. Quality of life scale in parkinson's disease PDQ-39 - (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, p. 787–791, set. 2007.

SPAGNOL, G. P. et al. Principais condutas terapêuticas da farmacologia, fitoterapia e neurocirurgia utilizadas na doença de parkinson: Uma revisão da literatura / Main therapeutic conduct of pharmacology, phytotherapy and neurosurgery used in parkinson's disease: A literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 12535–12553, 16 set. 2020.

STOCCHI, F. et al. Randomized trial of pramipexole, given as monotherapy, in patients with early Parkinson disease. **Neurology**, v. 88, n. 23, p. 2198–2206, 6 jun. 2017.

STURKENBOOM, I. H. W. M. et al. Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. **The Lancet. Neurology**, v. 13, n. 6, p. 557–566, jun. 2014.

SUCHOWERSKY, O. et al. Practice Parameter: Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 66, n. 7, p. 968–975, 11 abr. 2006.

TANNER, Caroline M.; GOLDMAN, Samuel M. Epidemiology of Parkinson's disease. **Neurologic Clinics**, v. 14, n. 2, p. 317–335, 1996.

TYSNES, Ole-Bjørn; STORSTEIN, Anette. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 124, n. 8, p. 901–905, 2017.

WANG, L. et al. Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 4, p. 560–566, 2015.

WANNEVEICH, Mathilde et al. Projections of prevalence, lifetime risk, and life expectancy of Parkinson's disease (2010-2030) in France: Projections of PD in France. **Movement Disorders**, v. 33, n. 9, p. 1449–1455, 2018.

WERNECK, A. L. Doença de Parkinson: Etiopatogenia, Clínica e Terapêutica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 9, n. 1, 2010.

WILLIS, A. W. et al. Metal emissions and urban incident Parkinson disease: a community health study of Medicare beneficiaries by using geographic information systems. **American Journal of Epidemiology**, v. 172, n. 12, p. 1357–1363, 2010.

YADAV, S. K. et al. *Mucuna pruriens* seed extract reduces oxidative stress in nigrostriatal tissue and improves neurobehavioral activity in paraquat-induced Parkinsonian mouse model. **Neurochemistry International**, v. 62, n. 8, p. 1039–1047, jun. 2013.

YADAV, S. K.; RAI, S. N.; SINGH, S. P. *Mucuna pruriens* reduces inducible nitric oxide synthase expression in Parkinsonian mice model. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 80, p. 1–10, mar. 2017.

ZHAO, N. et al. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 27, n. 3, p. 270–279, 2021.