

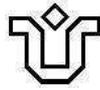
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

Beatriz Moreira Guimarães Lopes

O Impacto do Consumo de Proteínas no Controle dos Sintomas de Pacientes em Tratamento
para Doença de Parkinson: Uma Revisão Integrativa.

RIO DE JANEIRO

2024



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

Beatriz Moreira Guimarães Lopes

O Impacto do Consumo de Proteínas no Controle dos Sintomas de Pacientes em Tratamento
para Doença de Parkinson: Uma Revisão Integrativa.

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 Mace Rodrigues Barros

RIO DE JANEIRO

2024

Beatriz Moreira Guimarães Lopes

O Impacto do Consumo de Proteínas no Controle dos Sintomas de Pacientes em Tratamento
para Doença de Parkinson: Uma Revisão Integrativa.

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

Data da aprovação: 17 / 06/ 2024.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof.^a. Dr.^a. Glória Regina Mesquita da Silveira
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

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

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer imensamente a todos que fizeram parte desta jornada. Em especial, à minha mãe, que, apesar de não estar mais entre nós, foi minha inspiração constante e sempre me ensinou a importância da alimentação. Ao meu pai, que lutou bravamente contra a Doença de Parkinson. Sua força interior e determinação em nunca desistir foram uma grande lição para mim e me fizeram refletir sobre a importância de perseguir nossos sonhos. Infelizmente, ele também não está mais aqui para ver este trabalho, que sempre desejei que pudesse ajudá-lo. Sua força, no entanto, continuará sempre comigo. Por fim, agradeço ao meu marido e aos meus três filhos, cujo apoio incondicional tornou possível a realização deste trabalho. Sem eles, eu não teria conseguido.

RESUMO

A Doença de Parkinson é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, com sintomas motores como tremores, rigidez e lentidão de movimentos, além de sintomas não motores, como distúrbios do sono, depressão e problemas de memória, que se agravam com a progressão da doença, causando grande prejuízo à qualidade de vida dos pacientes. O objetivo dessa revisão é consolidar as evidências científicas disponíveis sobre o impacto das proteínas da dieta no controle dos sintomas em pacientes parkinsonianos em tratamento medicamentoso. Para tal, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, através de levantamento bibliográfico, utilizando as bases de dados MEDLINE (PubMed), Periódicos da CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Scopus (Elsevier). Os resultados indicam que a ingestão de proteínas pode interferir significativamente na eficácia da levodopa, o principal medicamento utilizado no tratamento da DP. A competição entre aminoácidos da dieta e a levodopa pelos transportadores LAT1 na barreira hematoencefálica foi identificada como um mecanismo crucial que afeta a biodisponibilidade da levodopa. A redistribuição da ingestão de proteínas para o período noturno e a adoção de dietas de baixo teor proteico durante o dia mostraram-se estratégias eficazes para reduzir as flutuações e melhorar a função motora em pacientes com DP. No entanto, a necessidade de aumentar a ingestão calórica para evitar desnutrição a longo prazo foi destacada, especialmente em pacientes que experimentam perda de peso significativa. Conclui-se que a modificação dietética, particularmente a redistribuição da ingestão de proteínas, é uma estratégia promissora para melhorar a resposta à levodopa e a qualidade de vida dos pacientes com DP. No entanto, são necessários mais estudos, especialmente ensaios clínicos de longo prazo com amostras maiores e diversificadas, para consolidar esses achados e desenvolver diretrizes nutricionais específicas e baseadas em evidências para o manejo da DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Proteína; Dieta; Levodopa

ABSTRACT

Parkinson's Disease is a progressive neurodegenerative condition that affects millions of people worldwide, characterized by motor symptoms such as tremors, rigidity, and slowness of movement, as well as non-motor symptoms like sleep disturbances, depression, and memory problems. These symptoms worsen with disease progression, causing significant impairment to the quality of life of these patients. The aim of this review is to consolidate the available scientific evidence on the impact of dietary proteins on symptom control in Parkinson's disease patients undergoing medication treatment. For this purpose, an integrative literature review was conducted through a bibliographic survey using the databases MEDLINE (PubMed), CAPES Periodicals, Virtual Health Library (BVS), SciELO (Scientific Electronic Library Online), and Scopus (Elsevier). The results indicate that protein intake can significantly interfere with the efficacy of levodopa, the main medication used in the treatment of Parkinson's Disease. The competition between dietary amino acids and levodopa for LAT1 transporters at the blood-brain barrier was identified as a crucial mechanism affecting levodopa's bioavailability. Redistributing protein intake to the evening and adopting low-protein diets during the day were shown to be effective strategies for reducing motor fluctuations and improving motor function in Parkinson's patients. However, the need to increase caloric intake to prevent long-term malnutrition was highlighted, especially in patients experiencing significant weight loss. In conclusion, dietary modification, particularly the redistribution of protein intake, is a promising strategy for improving the response to levodopa and the quality of life for patients with Parkinson's Disease. Nevertheless, more studies are needed, especially long-term clinical trials with larger and more diverse samples, to consolidate these findings and develop specific and evidence-based nutritional guidelines for managing Parkinson's Disease.

Keywords: Parkinson Disease; Protein; Diet; Levodopa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 DOENÇA DE PARKINSON.....	10
2.1.1 Epidemiologia.....	10
2.1.2 Fisiopatologia.....	11
2.1.3 Etiologia.....	12
2.1.4. Características clínicas.....	13
2.1.5 Estadiamento.....	15
2.1.6 Diagnóstico.....	17
2.1.7 Papel da Dopamina.....	18
2.1.8 Tratamento.....	18
2.2 LEVODOPA.....	20
2.2.1 Bioquímica.....	20
2.2.2 Farmacocinética.....	20
2.2.3 Farmacodinâmica e Mecanismo de ação.....	22
2.3 INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE.....	23
2.4 PROTEÍNA.....	24
2.4.1 Importância no organismo.....	24
2.4.2 Recomendações.....	26
2.4.3 Digestão e absorção.....	27
3 JUSTIFICATIVA	29
4 OBJETIVOS	30
4.1 GERAL.....	30
4.2 ESPECÍFICOS.....	30
5 METODOLOGIA	31
6 RESULTADOS	33
7 DISCUSSÃO	39
7.1 RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS.....	44
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que afeta principalmente o controle dos movimentos do corpo. Caracteriza-se pela diminuição da produção de dopamina, um neurotransmissor responsável por transmitir sinais entre as células nervosas. Os sintomas mais comuns da doença incluem tremores, rigidez muscular, lentidão dos movimentos e instabilidade postural (Dovonou et al., 2023). Os pacientes podem apresentar, ainda, dificuldades na fala, na escrita e na realização de tarefas cotidianas. Além dos sintomas motores, a DP também pode afetar outras funções cerebrais, como o sistema nervoso autônomo, o sistema cognitivo e o sistema emocional, resultando em sintomas não motores, como distúrbios do sono, depressão, ansiedade e problemas de memória (Shurer, 2023).

A DP é a segunda patologia neurodegenerativa que mais cresce no mundo, ficando atrás somente da Doença de Alzheimer e é ainda a mais comum desordem do movimento. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estimativas globais em 2019 indicavam que mais de 85 milhões de pessoas viviam com a doença, aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 65 anos (OMS, 2023). No Brasil, estima-se que 200 mil pessoas sofram com o problema (Fernandes, 2018).

Apesar de todos os esforços em busca de tratamentos mais eficazes para a doença de Parkinson, a Levodopa permanece como a droga antiparkinsoniana de escolha no tratamento da sintomatologia da enfermidade (Connolly and Lang, 2014). Estudos clínicos de longo prazo sugerem que a dosagem é um fator de risco importante para o desenvolvimento de flutuações motoras e discinesias, que ocorrem tardiamente no desenvolvimento da doença. Os esforços científicos, portanto, focam principalmente em adaptar as vias de administração da Levodopa para manter seus níveis plasmáticos contínuos, evitando flutuações. Essas abordagens oferecem o potencial de reduzir consideravelmente as complicações motoras induzidas pela Levodopa (Olanow, 2018).

Portanto, alcançar a máxima eficiência terapêutica da Levodopa e controlar as flutuações motoras permanece um objetivo central e desafiador no tratamento da DP. A significativa interação entre proteínas dietéticas e a resposta dos pacientes à Levodopa levou à realização de numerosos estudos que investigam os efeitos clínicos das dietas com restrição de proteínas em pacientes que apresentam flutuações motoras (Wang et al., 2017). O manejo da dieta, especialmente no consumo de proteínas, pode ser uma estratégia relativamente simples e econômica para otimizar a eficácia do tratamento com Levodopa, minimizando as

interferências na absorção do medicamento, melhorando a estabilidade dos níveis plasmáticos de Levodopa e, conseqüentemente, a resposta terapêutica dos pacientes. Isso pode resultar em uma redução significativa das flutuações motoras e dos efeitos colaterais, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes com DP e proporcionando uma abordagem complementar viável aos tratamentos farmacológicos existentes.

Espera-se, com o presente trabalho, contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas complementares e recomendações dietéticas específicas que possam melhorar a qualidade de vida e desacelerar o avanço dessa condição debilitante. A revisão também busca identificar lacunas no conhecimento e estimular pesquisas futuras que possam aprimorar nossa compreensão da interação fármaco-nutriente, abrindo novas perspectivas para o tratamento e a e manejo dos sintomas da Doença de Parkinson.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (DP) recebeu esse nome em homenagem ao médico britânico James Parkinson, que a descreveu detalhadamente em sua obra "An Essay on the Shaking Palsy" em 1817 (Goetz, 2011). O clínico relatou os sintomas de seis pacientes e descreveu a doença como uma condição crônica que afeta o sistema nervoso, ocasionando movimento trêmulo involuntário, com diminuição da força muscular, em partes que não estão em ação e até mesmo quando o movimento é sustentado; propensão a inclinar o tronco para a frente e passar de um andar para um ritmo de corrida; os sentidos e o intelecto estão ilesos (Parkinson, 1817). Hoje a DP é reconhecida como uma enfermidade multissistêmica (Massano, 2019), de caráter progressivo, tendo como sua principal característica a degeneração seletiva dos neurônios dopaminérgicos localizados na substância nigra do mesencéfalo. Tal deterioração resulta na escassez de dopamina na via nigro-estriatal (Braak, 2002), tendo como consequência disfunções motoras e significativa influência na capacidade funcional e na qualidade de vida do paciente.

2.1.1 Epidemiologia

A incapacidade e a morte devido à doença de Parkinson tendem a aumentar mais rapidamente do que por qualquer outra doença neurológica, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Em todo o mundo, a prevalência da doença de Parkinson (DP) duplicou nos últimos 25 anos, com estimativas globais em 2019 mostrando mais de 8,5 milhões de indivíduos vivendo com DP. À medida que a população mundial envelhece, é provável que essa tendência se mantenha.

Segundo o National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), a DP é mais comum em homens do que em mulheres, com uma razão de aproximadamente 1,5:1. A idade média de início dos sintomas é de cerca de 60 anos, embora 5-10% dos casos ocorram antes dos 50 anos, sendo classificados como de início precoce. É uma doença idiopática e multifatorial na qual os fatores genéticos e ambientais interagem (Kouli A, Torsney KM et al., 2018).

A disfunção mitocondrial, excitação celular glial, deposição de alfa-sinucleína (α Syn) e anormalidades nos canais de cálcio observadas na DP são, provavelmente o resultado do dano oxidativo causado pela formação de radicais livres (Cerri S, Mus L, 2009).

O impacto econômico e social da DP é significativo. Os custos diretos e indiretos associados ao tratamento e à perda de produtividade são elevados. Nos Estados Unidos, estima-se que os custos totais anuais relacionados à DP sejam de aproximadamente 52 bilhões de dólares. Este número inclui despesas médicas diretas e custos indiretos como perda de rendimento e encargos dos cuidadores, conforme relatado pela Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research (2017).

2.1.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da degeneração que ocorre nos neurônios dopaminérgicos localizados na substância nigra do mesencéfalo ainda não é totalmente compreendida, mas existem evidências de que a formação de agregados anormais de proteínas chamados corpos de Lewy dentro desses neurônios constituem a principal causa associada à morte e a sua presença constitui o marcador determinante da DP (Braak, 2002).

Os corpos de Lewy são inclusões intracelulares anormais encontradas principalmente nos neurônios, que são compostos predominantemente pela proteína alfa-sinucleína, além de outras proteínas ubiquitinadas, que desempenham um papel crucial na regulação de várias funções celulares, incluindo a degradação de proteínas, a resposta ao estresse celular, a regulação do ciclo celular e a sinalização celular. O acúmulo anormal da proteína alfa-sinucleína é o componente principal responsável pela formação dos corpos de Lewy (Spillantini, 1997).

A alfa-sinucleína é uma proteína presente em grande quantidade no cérebro, desempenhando um papel crucial na regulação da liberação de neurotransmissores nas sinapses. Sob condições normais, a alfa-sinucleína contribui para o funcionamento adequado dessas sinapses, facilitando a comunicação entre os neurônios (Spillantini, 1997).

No entanto, em condições patológicas, como na Doença de Parkinson, a alfa-sinucleína pode sofrer alterações em sua estrutura e começar a se agrupar em fibrilas insolúveis. Além da alfa-sinucleína mal formada, estas estruturas também contêm ubiquitina, uma proteína que normalmente se liga a outras proteínas para sinalizar que elas devem ser degradadas e eliminadas pela célula.

A presença de alfa-sinucleína defeituosa e ubiquitina nos corpos de Lewy indica uma falha no sistema de eliminação de proteínas danificadas ou mal formadas dentro dos neurônios. Normalmente, a ubiquitina marca essas proteínas defeituosas para degradação por um complexo proteico chamado proteassoma. Contudo, na Doença de Parkinson, esse sistema

de degradação proteica está sobrecarregado ou não funciona corretamente, permitindo que a alfa-sinucleína se acumule e forme agregados tóxicos (Gao X, Chen H, et al., 2007).

Essas proteínas defeituosas levam ao estresse oxidativo e danos mitocondriais, que, com o tempo, levam à morte celular. Outro mecanismo proposto sugere que a DP é causada por uma resposta autoimune, na qual o sistema imunológico identifica erroneamente seus próprios tecidos como “estranhos” e tenta atacá-los (Gao X, Chen H, et al., 2007). De qualquer forma, a degeneração neuronal é o resultado de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, distúrbio na formação de proteínas, toxicidade e inflamação, que eventualmente levam à morte apoptótica dos neurônios (West AB, Moore DJ, Choi C, et al., 2007).

Logo, os corpos de Lewy interferem no funcionamento normal dos neurônios, contribuindo para a morte celular e para a progressão dos sintomas motores e não motores da Doença de Parkinson. O acúmulo de corpos de Lewy nos neurônios dopaminérgicos da substância negra, uma área do cérebro crucial para o controle do movimento, resulta em uma redução significativa da dopamina, o neurotransmissor responsável pela regulação dos movimentos. Essa deficiência de dopamina é uma característica central da fisiopatologia da Doença de Parkinson. Os circuitos motores dos núcleos da base estão envolvidos na seleção das ações na preparação e na execução dos movimentos, no movimento em sequência, nos movimentos memorizados ou auto iniciados e no aprendizado por reforço (Kandel, 2014).

Além da deficiência de dopamina, a perda de neurônios dopaminérgicos afeta outros sistemas de neurotransmissores, como os neurônios produtores de glutamato no núcleo estriado. Este desequilíbrio entre impulsos excitatórios e inibitórios nos gânglios basais leva à disfunção motora característica da DP. O estriado, envolvido no processamento de movimentos e recompensas, também sofre uma diminuição em seu tamanho, e há uma redução no número de células gliais, que são responsáveis por fornecer suporte e proteção aos neurônios (Clark et al., 2005).

Essas mudanças neuropatológicas, incluindo a redução no tamanho do estriado e na quantidade de células gliais, geralmente são evidentes apenas nos estágios mais avançados da doença (Wyse, 2016). Todas essas alterações contribuem para os sintomas motores e não motores da DP, refletindo na complexidade e na progressão da doença.

2.1.3 Etiologia

A Doença de Parkinson é um distúrbio complexo com múltiplos mecanismos patogênicos que podem desencadear seu desenvolvimento. Embora mutações genéticas

tenham sido identificadas como causadoras da doença, elas são responsáveis por menos de 10% dos casos nos Estados Unidos, sugerindo a possível influência de fatores ambientais, sendo provável que a interação entre fatores ambientais e a constituição genética desempenhe um papel crucial na determinação do risco de desenvolver a Doença de Parkinson (Bronstein et al, 2009).

Diversos gatilhos distintos podem desempenhar papéis variados no desencadeamento da doença. Esses diferentes estímulos, que podem operar simultaneamente, convergem para gerar estresse em diversos sistemas, culminando no alcance de um ponto crítico de dano. Este ponto de dano, tipicamente não se inicia de forma sincronizada em todos os sistemas, mas, por sua vez, contribui para o desenvolvimento dos sintomas nos estágios iniciais da doença. Essa dinâmica potencialmente justifica os sinais não motores precursores da Doença de Parkinson, que são indicativos de prejuízos no mesencéfalo. A concepção de um limiar, cuja superação resulta em danos, é amplamente aceita como um mecanismo subjacente a distúrbios neurodegenerativos (Davey, 1998).

É evidente que não existe um consenso entre os especialistas em Doença de Parkinson (DP) sobre os fatores desencadeantes precisos desse transtorno. Embora algumas opiniões coincidam ao considerar fatores genéticos, acúmulo de alfa-sinucleína, exposição a toxinas mitocondriais e neuroinflamação como os principais elementos etiológicos, a causa subjacente da DP ainda permanece incerta. No entanto, é consenso entre os especialistas que o estilo de vida, incluindo a alimentação, tem papel fundamental no surgimento e progressão da doença (Muller-Nedebock et al, 2022).

2.1.4 Características clínicas

Os sintomas característicos da DP são tremor de repouso, bradicinesia, comprometimento do tônus muscular e da marcha costumam ocorrer quando há perda de cerca de 70 a 80% dos neurônios dopaminérgicos (Brunton, 2019).

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que afeta principalmente o controle motor do corpo, mas não unicamente. Os sinais e sintomas da doença de Parkinson são amplamente classificados em motores e não motores. Entre os sintomas motores, os mais comuns incluem tremores de repouso, que geralmente começam em uma extremidade, como as mãos ou os dedos, e são caracterizados por um movimento rítmico e involuntário. A rigidez muscular é outro sintoma significativo, onde os músculos se tornam tensos e resistentes ao movimento, contribuindo para a redução da amplitude de

movimento e dor. A bradicinesia, ou lentidão dos movimentos, é uma marca registrada da DP, dificultando a realização de movimentos voluntários e diminuindo a expressão facial e a destreza manual. A instabilidade postural, que costuma aparecer mais tardiamente, afeta o equilíbrio e a coordenação, aumentando o risco de quedas (Jankovic, 2008; Sveinbjornsdottir, 2016).

Além dos sintomas motores, a DP também apresenta uma série de sintomas não motores que podem ser igualmente debilitantes. Entre esses sintomas estão os distúrbios do sono, como insônia e movimentos rápidos dos olhos durante o sono (REM), que afetam a qualidade do descanso noturno dos pacientes. A disfunção autonômica é comum e pode incluir problemas como hipotensão ortostática, constipação e disfunção urinária. Distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade e demência, são frequentemente observados em pacientes com DP, impactando significativamente sua qualidade de vida. Alucinações e delírios também podem ocorrer, especialmente em estágios mais avançados da doença ou como efeitos colaterais de medicamentos (Chaudhuri et al., 2006; Kalia & Lang, 2015).

A doença de Parkinson também pode afetar as funções cognitivas, resultando em problemas de memória, dificuldade de concentração e lentidão no pensamento. Isso é particularmente preocupante, pois pode evoluir para a demência de Parkinson, caracterizada por um declínio progressivo nas capacidades cognitivas. A anedonia, ou perda de prazer em atividades anteriormente apreciadas, e a apatia, uma falta de motivação, também são comuns e podem agravar os sintomas depressivos. Outro sintoma frequente é a fadiga, que pode ser persistente e debilitante, interferindo nas atividades diárias (Goldman & Postuma, (2014); Postuma et al., 2015).

A disfagia, ou dificuldade em engolir, é outro sintoma que pode surgir à medida que a doença progride, aumentando o risco de broncoaspiração e pneumonia. A hipofonia, ou voz baixa e suave, e a disartria, dificuldade em articular palavras, afetam a capacidade de comunicação dos pacientes. Problemas sensoriais, como a perda do olfato (hiposmia), são frequentemente relatados e podem preceder os sintomas motores em anos. Além disso, dores crônicas e desconforto físico são comuns devido à rigidez e à postura inadequada (Poewe et al., 2017; Rizek, Kumar & Jog, 2016).

Nos estágios mais avançados da Doença de Parkinson, geralmente a partir do estágio 3 da escala de Hoehn e Yahr, os pacientes podem começar a experimentar sintomas mais debilitantes, como discinesias, congelamento da marcha e flutuações motoras. As discinesias são movimentos involuntários que ocorrem como um efeito colateral do tratamento

prolongado com levodopa, especialmente quando as doses de levodopa atingem picos elevados no cérebro (Ahlskog, 2020). Este sintoma tende a se manifestar após anos de tratamento, indicando uma progressão significativa da doença (Kalia & Lang, 2015).

O congelamento da marcha, caracterizado pela incapacidade temporária de iniciar ou continuar a caminhada, também é comum em estágios avançados e pode ser precipitado por situações de estresse ou ambientes desconhecidos (Giladi, 2001). Este fenômeno geralmente aparece no estágio 4 da escala de Hoehn e Yahr, quando a perda de mobilidade se torna mais severa (Bloem et al., 2021).

As flutuações motoras, conhecidas como estados "on" e "off", referem-se à variação na eficácia do tratamento medicamentoso. Durante o estado "on", os medicamentos controlam bem os sintomas motores, permitindo uma mobilidade relativamente normal. No entanto, durante o estado "off", que pode ocorrer devido ao esgotamento dos níveis de dopamina, os sintomas motores retornam de forma acentuada (Fahn, 2003). Estas flutuações são típicas dos estágios avançados da doença, geralmente a partir do estágio 3, e indicam uma resposta irregular à levodopa devido à progressão neurodegenerativa (Olanow & Stocchi, 2018). Além destes sintomas, durante os estágios posteriores, a DP pode estar associada à instabilidade postural, alteração do equilíbrio, disartria e disfagia.

Esses sinais e sintomas ilustram a complexidade da doença de Parkinson e a ampla gama de desafios que os pacientes enfrentam, necessitando de uma abordagem multidisciplinar para o manejo eficaz da doença.

2.1.5 Estadiamento

A classificação mais utilizada pelos pesquisadores para fazer o estadiamento da Doença de Parkinson é a Escala de Hoehn e Yahr. Esta escala, desenvolvida por Melvin Yahr e Margaret Hoehn em 1967, categoriza a progressão da doença em cinco estágios distintos, baseando-se principalmente nos sintomas motores e na capacidade funcional dos pacientes:

Estágio 1: Sintomas leves que afetam apenas um lado do corpo (hemiparkinsonismo). Os sintomas são geralmente mínimos ou ausentes, e o paciente ainda pode realizar todas as atividades diárias sem dificuldades significativas.

Estágio 2: Sintomas bilaterais ou de ambos os lados do corpo, sem comprometimento do equilíbrio. Nesta fase, o paciente ainda é capaz de realizar as atividades diárias, mas com maior dificuldade e lentidão.

Estágio 3: Sintomas bilaterais com instabilidade postural leve a moderada. O paciente pode experimentar quedas ocasionais. Embora ainda seja capaz de viver de forma independente, as atividades diárias tornam-se mais desafiadoras.

Estágio 4: Incapacidade grave, mas o paciente ainda pode caminhar ou ficar em pé sem ajuda. No entanto, há uma diminuição significativa na capacidade de realizar atividades diárias, e o paciente geralmente precisa de assistência para algumas tarefas.

Estágio 5: Incapacidade grave que requer o uso de uma cadeira de rodas ou com paciente restrito ao leito. O paciente necessita de assistência constante para todas as atividades diárias e de cuidados pessoais.

A Escala de Hoehn e Yahr é amplamente utilizada devido à sua simplicidade e capacidade de fornecer uma visão geral clara da progressão da Doença de Parkinson. A Escala original foi expandida para incluir os estágios 1.5 e 2.5, a fim de fornecer uma descrição mais detalhada do curso intermediário da Doença de Parkinson. Esses estágios adicionais ajudam a capturar as nuances na progressão da doença entre os estágios principais:

Estágio 1.5: Fase intermediária entre os estágios 1 e 2. Os sintomas ainda são unilaterais, mas podem haver sinais muito leves de envolvimento bilateral, sem comprometimento do equilíbrio.

Estágio 2.5: Este estágio descreve uma condição em que há sintomas bilaterais leves. O paciente pode apresentar uma leve instabilidade postural, mas não tem quedas. É considerado uma progressão do estágio 2, onde os sintomas são bilaterais, mas a capacidade de equilíbrio está relativamente preservada, permitindo que o paciente se mantenha funcional sem assistência significativa (Goetz, C.G. Poewe, W.; Rascol, O. et al. 2004).

Recentemente foi proposta a chamada Escala de MNCD, uma classificação mais simples para identificar o estadiamento na DP, através dos principais aspectos como sintomas motores, sintomas não motores, cognição e a dependência para atividades da vida diária (ADL). Ainda leva em consideração subtipos de sintomas motores como flutuações motoras, discinesia, Sintomas axiais e Tremor. Além destes leva em consideração quatro outros subtipos de sintomas não motores: sintomas neuropsiquiátricos, disfunção autonômica, distúrbios do sono e fadiga e dor e distúrbios sensoriais (Santos García, D.; et al., 2022)

Estágio 1: O paciente atende aos critérios da Doença de Parkinson, mas não apresenta sintomas motores ou não motores significativamente incapacitantes, e não há comprometimento cognitivo. O paciente é funcionalmente independente para as atividades da vida diária. Classificação MNCD: M0N0C0D0 (0000/0000/0/0).

Estágio 2: O paciente apresenta pelo menos um sintoma motor ou não motor significativamente incapacitante. Não há comprometimento cognitivo. O paciente é funcionalmente independente para as atividades instrumentais e básicas da vida diária. Classificação MNCD: M ou $N \geq 1$; C = 0; D = 0.

Estágio 3: Há comprometimento cognitivo (sem demência) e/ou dependência para atividades instrumentais da vida diária. Classificação MNCD: M e N, de 0 a 4; Pelo menos, C ou D = 1.

Estágio 4: O paciente é funcionalmente dependente para atividades básicas da vida diária. Pode haver comprometimento cognitivo leve, mas não demência. Classificação MNCD: M e N, de 0 a 4; C, de 0 a 1; D = 2.

Estágio 5: O paciente é funcionalmente dependente para atividades básicas da vida diária e há demência. Classificação MNCD: M e N, de 0 a 4; C = 2; D = 2.

A classificação MNCD é uma ferramenta utilizada para avaliar a gravidade da Doença de Parkinson, considerando vários aspectos da condição do paciente. Ela é dividida em quatro categorias principais: M (Motor), N (Não Motor), C (Cognitivo) e D (Dependência), cada uma com suas respectivas escalas.

Essa escala detalha a progressão da Doença de Parkinson considerando não apenas os sintomas motores e não motores, mas também o comprometimento cognitivo e o nível de dependência funcional, proporcionando uma visão mais abrangente do estado do paciente.

2.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Parkinson (DP) é predominantemente clínico, baseado na observação dos sinais e sintomas característicos da doença. Segundo Bloem, Okun e Klein (2021), os principais critérios diagnósticos incluem a presença de bradicinesia, que é a lentidão dos movimentos, associada a pelo menos um dos seguintes sintomas: rigidez muscular, tremor de repouso e instabilidade postural. Além disso, o diagnóstico é reforçado pela resposta positiva à levodopa, um medicamento dopaminérgico utilizado no tratamento da DP (Ahlskog, 2020).

Exames de imagem, como a ressonância magnética, são usados principalmente para excluir outras condições neurológicas que possam mimetizar os sintomas da DP, mas não são essenciais para o diagnóstico (Fahn, 2003). O congelamento da marcha e as flutuações motoras, sintomas que surgem em estágios mais avançados da doença, também ajudam a corroborar o diagnóstico clínico (Giladi, 2001). O diagnóstico de DP clinicamente estabelecido requer: A ausência de critérios de exclusão absoluta, achados que, se presentes,

definitivamente excluem o diagnóstico de DP; a ausência de “Red flags”, isto é, evidências de outro distúrbio neurológico que expliquem os sintomas ou exposição a substâncias neurotóxicas conhecidas por causar parkinsonismo; a presença de pelo menos dois critérios de suporte (identificação de características clínicas, como bradicinesia, rigidez, tremor e alteração da marcha).

Todos os sintomas descritos acima são responsáveis pelo diagnóstico final de parkinsonismo. Além da identificação desses sinais clínicos, é crucial excluir todas as outras possíveis causas para confirmar o diagnóstico de Doença de Parkinson.

2.1.7 Papel da Dopamina

Os mecanismos envolvidos na manifestação desses sintomas estão ligados ao papel crucial da dopamina na modulação dos circuitos neuronais dos gânglios da base, que regulam o movimento. A dopamina exerce sua função ativando dois tipos principais de receptores: os receptores D1-like e D2-like. Nos gânglios da base, a via direta, que facilita o movimento, é ativada pelos receptores D1, enquanto a via indireta, que inibe movimentos involuntários, é modulada pelos receptores D2. Na Doença de Parkinson, a perda de dopamina diminui a atividade da via direta e aumenta a atividade da via indireta. Isso resulta em uma super-inibição do tálamo, que, por sua vez, reduz a excitabilidade do córtex motor, levando aos sintomas motores como a bradicinesia e a rigidez muscular. A redução da atividade dopaminérgica também causa uma incapacidade de suprimir movimentos involuntários, contribuindo para os tremores em repouso (Alexander & Crutcher, 1990; DeLong, 1990).

Além dos sintomas motores, a deficiência de dopamina afeta outras regiões do cérebro, levando a sintomas não motores. A diminuição da dopamina no sistema límbico pode resultar em distúrbios emocionais e neuropsiquiátricos, como depressão e ansiedade. A disfunção autonômica, manifestada principalmente como constipação e hipotensão ortostática, pode ser atribuída à diminuição da dopamina nas áreas que regulam o sistema nervoso autônomo. Distúrbios do sono e problemas cognitivos também estão relacionados à redução da dopamina em diferentes regiões cerebrais (Chaudhuri et al., 2006; Kalia & Lang, 2015).

2.1.8 Tratamento

Para tratar a Doença de Parkinson de maneira eficaz, é fundamental compreender a fisiopatologia subjacente à doença. Embora os pesquisadores ainda estejam desvendando os mecanismos específicos que causam o distúrbio, os tratamentos atuais focam na reposição da

dopamina perdida. Um dos principais medicamentos utilizados é a levodopa, que é convertida em dopamina no cérebro. A administração de levodopa ajuda a compensar a deficiência de dopamina nos pacientes, aliviando assim os sintomas motores característicos da Doença de Parkinson. (Wichmann T, 2006). Agonistas da dopamina, como pramipexol e ropinirol, também são usados para estimular os receptores de dopamina restantes do cérebro e, assim, aumentar os efeitos da medicação. Além disso, tratamentos cirúrgicos como estimulação cerebral profunda (DBS) estão sendo estudados por seu potencial para aliviar alguns sintomas específicos da doença (Jenner P., 1998).

Nos Estados Unidos, há uma variedade de medicamentos disponíveis para o tratamento da doença de Parkinson, cada um com mecanismos de ação distintos. Levodopa/Carbidopa é uma combinação amplamente utilizada onde a Levodopa, um precursor da dopamina, atravessa a barreira hematoencefálica e é convertida em dopamina no cérebro, ajudando a aliviar os sintomas motores da doença. A Carbidopa é frequentemente combinada com a Levodopa para inibir a enzima DOPA-descarboxilase fora do cérebro, prevenindo a conversão prematura da Levodopa em dopamina antes de alcançar o cérebro, aumentando assim a quantidade de Levodopa disponível para o sistema nervoso central.

Inibidores da Monoamina Oxidase-B (MAO-B) são outra classe de medicamentos muito utilizados, que inibem a enzima MAO-B, responsável pela degradação da dopamina no cérebro, aumentando assim os níveis de dopamina e melhorando os sintomas motores.

Os Agonistas Dopaminérgicos mimetizam a dopamina ao se ligarem diretamente aos receptores de dopamina no cérebro, estimulando-os.

Existem também os inibidores da Catecol-O-Metiltransferase (COMT) que bloqueiam a enzima COMT, responsável pela degradação da Levodopa, prolongando sua ação e melhorando a sua eficácia.

Os anticolinérgicos são utilizados para tratar tremores e rigidez muscular, bloqueando a ação da acetilcolina, um neurotransmissor que pode estar em desequilíbrio nos pacientes com Parkinson.

A Amantadina, originalmente utilizada como antiviral, também é eficaz contra alguns dos sintomas do Parkinson, possivelmente através da modulação dos receptores NMDA e do aumento da liberação de dopamina.

Os antagonistas do Receptor de Adenosina A2A, como a Istradefilina, também são usados a fim de reduzir as dificuldades motoras relacionadas ao desgaste da Levodopa.

Esses medicamentos abordam diversos aspectos da doença de Parkinson, sempre com o intuito de aumentar a disponibilidade da dopamina, aumentando seus níveis no cérebro, ou inibindo a degradação da dopamina ou da Levodopa, proporcionando opções terapêuticas para melhor adaptar o tratamento às necessidades individuais dos pacientes (APDA, 2023; Parkinson's Foundation, 2023; Drugs.com, 2023).

2.2 LEVODOPA

2.2.1 Bioquímica

A Levodopa, também conhecida como L-DOPA (3,4-dihidroxifenil-L-alanina), é um aminoácido precursor da dopamina e tem como estrutura química caracterizada pela presença de um grupo catecol (dois grupos hidroxila ligados a um anel benzênico) e de um grupo ácido carboxílico.

A síntese da Levodopa ocorre a partir do aminoácido tirosina e é uma reação bioquímica essencial na via metabólica das catecolaminas, catalisada pela enzima tirosina hidroxilase. Esta enzima promove a adição de um grupo hidroxila na posição 3 do anel benzênico da tirosina, transformando-a em 3,4-dihidroxifenil-L-alanina (Levodopa). O processo envolve a utilização de oxigênio molecular e tetrahydrobiopterina (BH₄) como cofatores. A BH₄ é oxidada a dihydrobiopterina (BH₂), fornecendo os elétrons necessários para a reação. A Levodopa, resultante dessa hidroxilação, é um precursor imediato da dopamina, um neurotransmissor essencial para o funcionamento do sistema nervoso central. Na doença de Parkinson, a administração de Levodopa é eficaz porque esta pode atravessar a barreira hematoencefálica e ser convertida em dopamina nos dentro dos neurônios, aliviando os sintomas da doença (Whitfield, 2014).

2.2.2 Farmacocinética

Após a administração oral, a Levodopa é rapidamente absorvida no intestino delgado. No entanto, a biodisponibilidade da Levodopa pode ser limitada devido ao metabolismo periférico, principalmente pela enzima DOPA-descarboxilase presente fora do SNC. Para melhorar a eficácia da Levodopa, ela é frequentemente administrada em combinação com inibidores da DOPA-descarboxilase, como a carbidopa ou a benserazida, que impedem a conversão periférica da Levodopa em dopamina, permitindo que uma maior quantidade da droga alcance o cérebro. Após a ingestão, sua absorção ocorre principalmente no intestino delgado, especificamente no duodeno e jejuno. O processo de absorção da Levodopa é

influenciado por diversos fatores, incluindo a motilidade gástrica, o pH do estômago, a presença de alimentos e a competição com outros aminoácidos neutros. Quando a Levodopa chega ao estômago, ela é rapidamente dissolvida no suco gástrico. O esvaziamento gástrico é um fator crucial que influencia na absorção da Levodopa. Um esvaziamento gástrico retardado pode diminuir a velocidade de absorção e, conseqüentemente, retardar o início da ação do medicamento (Jorga, 1998).

No intestino delgado, a Levodopa é absorvida através do transporte ativo, mediado por transportadores específicos de aminoácidos neutros, como o Large Neutral Amino Acid Transporter 1 (LAT1). O LAT1 facilita a passagem da Levodopa através da membrana apical dos enterócitos do epitélio intestinal. Uma vez dentro dos enterócitos, a Levodopa pode ser transportada para a corrente sanguínea através da membrana basolateral. A competição com outros aminoácidos neutros presentes na dieta pode interferir na eficiência deste transporte. Aminoácidos como leucina, isoleucina e valina competem com a Levodopa pelos mesmos transportadores, podendo reduzir sua absorção e eficácia clínica (LeWitt, 2015).

Após a absorção, a Levodopa entra na circulação portal e é transportada para o fígado, onde uma parte pode ser metabolizada pela enzima DOPA-descarboxilase, resultando em dopamina. No entanto, para maximizar a quantidade de Levodopa que chega ao cérebro, inibidores da DOPA-descarboxilase periférica, como a carbidopa ou benserazida, são frequentemente co-administrados. Esses inibidores não atravessam a barreira hematoencefálica, portanto, inibem a conversão da Levodopa em dopamina apenas fora do sistema nervoso central, aumentando a quantidade de Levodopa disponível para atravessar a barreira hematoencefálica e ser convertida em dopamina no cérebro (Contin, 2010).

A distribuição da Levodopa no SNC é facilitada pelos transportadores LAT1, que permitem a sua passagem através da barreira hematoencefálica (BHE). Isso acontece porque, ao contrário da dopamina, a Levodopa é capaz de atravessar a BHE, uma barreira física e funcional formada por células endoteliais que revestem os capilares cerebrais. As células da barreira são unidas por junções apertadas, o que impede a passagem livre de substâncias entre o sangue e o cérebro, protegendo o SNC de toxinas e agentes patogênicos. No entanto, essa barreira também limita o acesso de muitos fármacos terapêuticos ao cérebro, incluindo a dopamina (Zaragoza, 2020)

O LAT1 é um transportador altamente expressado nas células endoteliais da BHE. A Levodopa, que é estruturalmente semelhante aos aminoácidos neutros, se liga ao LAT1 na

superfície das células endoteliais dos capilares cerebrais. Essa ligação é competitiva, ou seja, a Levodopa compete com outros aminoácidos neutros pelo transporte através do LAT1.

Após a ligação, assim como acontece nos enterócitos, o LAT1 transporta a Levodopa através da membrana apical das células endoteliais para o citoplasma através de transporte facilitado, o que significa que o transporte da Levodopa é impulsionado por gradientes de concentração e não requer energia direta (ATP). Uma vez dentro das células endoteliais, a Levodopa é transportada através da membrana basolateral para o espaço extracelular no SNC e pode então ser captada pelos neurônios e outras células no cérebro, onde será convertida em dopamina pela ação da enzima DOPA-descarboxilase (Kageyama, Takashi, et al., 2000).

Esse aumento na disponibilidade de dopamina no cérebro ajuda a compensar a perda de neurônios dopaminérgicos, aliviando os sintomas da Doença de Parkinson.

2.2.3 Farmacodinâmica e Mecanismo de ação

Dentro das células nervosas, a levodopa é convertida em dopamina. A dopamina é um neurotransmissor fundamental para o controle motor, a motivação, o prazer e diversas funções neuropsicológicas. Nos neurônios dopaminérgicos da substância negra do cérebro, a dopamina desempenha um papel crucial na modulação das vias motoras e na facilitação da comunicação entre diferentes regiões cerebrais. A compreensão detalhada do mecanismo de ação da dopamina nesses neurônios é essencial para entender doenças como o Parkinson, onde a degeneração desses neurônios leva a déficits motores significativos.

A dopamina é sintetizada endogenamente nos neurônios dopaminérgicos a partir do aminoácido tirosina. Este processo ocorre através de duas etapas: a hidroxilação da tirosina, em que a enzima tirosina hidroxilase converte a tirosina em L-DOPA (levodopa) seguida da descarboxilação da L-DOPA, quando a enzima DOPA-descarboxilase converte a L-DOPA em dopamina.

Após a sua síntese, a dopamina é armazenada em vesículas sinápticas nos terminais dos axônios dos neurônios dopaminérgicos. Quando um potencial de ação chega ao terminal axonal, ele causa a despolarização da membrana plasmática, o que leva à abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem. A entrada de íons cálcio (Ca^{2+}) no terminal axonal induz a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática e a liberação da dopamina na fenda sináptica.

A dopamina exerce seus efeitos ao se ligar a receptores dopaminérgicos específicos na membrana pós-sináptica. Esses receptores são classificados em dois grupos principais:

Receptores D1-like (D1 e D5): Estes receptores são acoplados à proteína Gs, que ativa a adenilato ciclase, aumentando os níveis de AMP cíclico (cAMP) na célula pós-sináptica. Isso resulta em efeitos excitatórios, promovendo a atividade dos neurônios.

Receptores D2-like (D2, D3 e D4): Estes receptores são acoplados à proteína Gi, que inibe a adenilil ciclase, reduzindo os níveis de cAMP. Isso resulta em efeitos inibitórios, diminuindo a atividade dos neurônios.

Nos núcleos da base, a dopamina regula a atividade das vias direta e indireta. A ativação dos receptores D1 na via direta facilita a ativação do córtex motor, promovendo o movimento. A ativação dos receptores D2 na via indireta inibe a inibição do tálamo, também facilitando o movimento.

Após a liberação e a ligação aos receptores, a dopamina restante na fenda sináptica é recaptada de volta ao terminal pré-sináptico por meio de transportadores específicos, principalmente o transportador de dopamina (DAT). Este processo termina a sinalização dopaminérgica e permite que a dopamina seja reutilizada ou degradada. A dopamina que não é recaptada pode ser degradada por enzimas como a monoamina oxidase (MAO) e a catecol-O-metiltransferase (COMT). A MAO converte a dopamina em ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), enquanto a COMT pode converter a dopamina em 3-metoxi-tiramina (3-MT). Ambos os compostos são posteriormente convertidos em ácido homovanílico (HVA), que é excretado na urina.

A eficácia do transporte da Levodopa pelo LAT1 pode ser influenciada pela presença de outros aminoácidos neutros na dieta. Aminoácidos como leucina, isoleucina e valina competem com a Levodopa pelo transporte através do LAT1. Consequentemente, a ingestão de alimentos ricos em proteínas pode reduzir a eficácia da Levodopa, resultando em flutuações motoras em pacientes com doença de Parkinson (Pardridge, 2007; Wayment et al., 2001).

2.3 INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE

A interação fármaco-nutriente refere-se à influência recíproca entre medicamentos e componentes dietéticos (nutrientes) que podem alterar a absorção, metabolismo, excreção e a ação dos medicamentos e dos nutrientes. Essas interações podem impactar a biodisponibilidade dos fármacos, modificar suas concentrações plasmáticas e, consequentemente, a eficácia terapêutica e a ocorrência de efeitos adversos. Por exemplo, a levodopa, usada no tratamento da Doença de Parkinson, compete com aminoácidos

provenientes da dieta para atravessar a barreira hematoencefálica, o que pode reduzir sua eficácia terapêutica.

2.4 PROTEÍNA

2.4.1 Importância no organismo

As proteínas são macromoléculas essenciais para a vida, desempenhando uma variedade de funções cruciais no organismo. Constituídas por cadeias de aminoácidos ligados por ligações peptídicas, as proteínas são necessárias para a estrutura, função e regulação dos tecidos e órgãos do corpo. Elas são componentes fundamentais das enzimas, que catalisam todas as reações bioquímicas do organismo, e dos anticorpos, que defendem o corpo contra patógenos (Guyton; Hall, 2006).

Além disso, essas macromoléculas desempenham um papel vital na reparação e crescimento dos tecidos. Elas são essenciais para a síntese de novos tecidos durante o crescimento e desenvolvimento, bem como para a reparação de tecidos danificados. Assim, as proteínas do colágeno fornecem estrutura e força aos tecidos conectivos, enquanto as proteínas da actina e miosina são fundamentais para a contração muscular (Lehninger; Nelson; Cox, 2017).

O papel das proteínas é crucial para a manutenção do sistema imunológico. Anticorpos, citocinas e outros componentes imunológicos são proteínas que ajudam a proteger o corpo contra infecções e doenças (Silverthorn, 2016). No entanto, a ingestão inadequada de proteínas pode levar à desnutrição proteica, comprometendo o sistema imunológico e a capacidade do corpo de se recuperar de doenças e lesões (Campbell; Leonard, 2021).

Recentemente, estudos têm mostrado que a ingestão adequada de proteínas é crucial para a manutenção da massa muscular em idosos, ajudando a prevenir a sarcopenia e melhorar a qualidade de vida (Sayer et al., 2021).

As principais fontes de proteína na dieta do brasileiro são variadas e refletem tanto a diversidade cultural quanto a condição econômica da maioria dos lares do país. Estudos e dados de instituições oficiais ajudam a identificar esses alimentos e sua contribuição nutricional.

As carnes, incluindo carne bovina, suína, aves e peixe, são as principais fontes de proteína na dieta brasileira. A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revela que a carne bovina é uma das

mais consumidas, seguida por frango e peixe. Esses alimentos são ricos em proteínas de alta qualidade, contendo todos os aminoácidos essenciais necessários para o organismo humano (IBGE, 2020). No entanto, devido ao custo elevado, o consumo de carne pode ser limitado em famílias de baixa renda, levando-as a buscar alternativas mais acessíveis.

Os ovos são outra importante fonte de proteína. Eles são acessíveis, versáteis e contêm proteínas de alta qualidade. Seu custo relativamente baixo torna os ovos uma opção popular entre famílias de diferentes condições econômicas. De acordo com dados mais recentes da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o consumo de ovos no Brasil tem mostrado um crescimento significativo. Entre 2017 e 2018, a produção de ovos de galinha aumentou, refletindo uma maior demanda interna. O IBGE destaca que os ovos são uma importante fonte de proteína devido ao seu custo acessível e alto valor nutricional, sendo amplamente consumidos por famílias de diferentes classes econômicas no país (IBGE, 2020; POF, 2018).

Os produtos lácteos como leite, queijo e iogurte também contribuem significativamente para a ingestão de proteínas. De acordo com o IBGE, o consumo de laticínios está presente na maioria dos lares brasileiros, fornecendo proteínas de alta qualidade e cálcio, que é crucial para a saúde óssea (IBGE, 2020). No entanto, a acessibilidade econômica desses produtos pode variar, com o leite sendo mais comum em lares de baixa renda devido ao seu custo mais acessível em comparação com queijos e iogurtes.

As leguminosas, especialmente o feijão, são amplamente consumidas no Brasil e constituem uma parte essencial da dieta. Feijão, lentilha, grão-de-bico e ervilha são leguminosas que fornecem uma quantidade significativa de proteína, além de fibras e outros nutrientes importantes. A combinação de arroz e feijão é um exemplo clássico de uma refeição balanceada e rica em proteínas (Ministério da Saúde, 2014). O baixo custo dessas leguminosas as torna uma opção viável e nutritiva para muitas famílias brasileiras.

A soja e seus derivados, como tofu e leite de soja, são importantes fontes vegetais de proteína. Estudos mostram que a soja é uma excelente alternativa para aqueles que seguem dietas vegetarianas ou veganas, fornecendo proteínas completas e outros nutrientes (Embrapa, 2016). Apesar de serem menos tradicionais que outras fontes de proteína, a soja e seus produtos estão se tornando mais populares e acessíveis economicamente.

Além dessas fontes, cereais como quinoa e aveia, assim como oleaginosas como nozes, amêndoas e castanhas, também contribuem para a ingestão de proteínas. Esses alimentos são especialmente importantes em dietas vegetarianas e veganas, complementando

a ingestão proteica (Sociedade Vegetariana Brasileira, 2018). No entanto, devido ao custo mais elevado, esses alimentos são menos comuns em lares de baixa renda.

Essas fontes de proteína são essenciais para manter uma dieta equilibrada e atender às necessidades nutricionais diárias da população brasileira. A combinação de diferentes fontes de proteína garante uma ingestão adequada de todos os aminoácidos essenciais, contribuindo para a saúde e o bem-estar geral, mesmo em contextos de restrições econômicas.

2.4.2 Recomendações

As recomendações sobre a ingestão de proteínas variam ligeiramente entre as diferentes organizações de saúde global, mas todas concordam sobre a importância crucial das proteínas para a saúde geral. A RDA (Recommended Dietary Allowance) é uma recomendação estabelecida pelo Institute of Medicine (IOM), que faz parte das Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina dos Estados Unidos. A RDA refere-se à quantidade média diária de nutrientes que é suficiente para atender às necessidades nutricionais de quase todas as pessoas saudáveis em um determinado grupo etário e gênero. Ela propõe uma ingestão diária de proteínas de 0,8 gramas por quilograma de peso corporal para adultos. Esta recomendação é baseada na necessidade de proteínas para manter o equilíbrio de nitrogênio e para apoiar funções corporais básicas, como a síntese de proteínas e a reparação de tecidos (WHO, 2007).

Nos Estados Unidos, a Dietary Guidelines for Americans, publicada pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) e pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS), recomenda que os adultos obtenham 10% a 35% de suas calorias diárias a partir de proteínas. Para idosos, a ingestão recomendada é de cerca de 1,0 a 1,2 gramas por quilograma de peso corporal, alinhada com as recomendações da ESPEN, para apoiar a manutenção da massa muscular e a função imunológica (USDA, 2020).

Para a população idosa, as recomendações podem ser ligeiramente superiores devido à necessidade aumentada de manutenção da massa muscular e prevenção da sarcopenia. A European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recomenda que idosos consumam entre 1,0 a 1,2 gramas de proteína por quilograma de peso corporal por dia. Este aumento nas recomendações se deve ao declínio natural da massa muscular com a idade e à menor eficiência no uso de proteínas dietéticas (Volpi et al., 2013).

Estudos recentes indicam que a distribuição da ingestão de proteínas ao longo do dia também pode ser importante. Pesquisas sugerem que a ingestão equilibrada de proteínas em

cada refeição pode ser mais eficaz para a síntese de proteínas musculares do que a ingestão concentrada em uma única refeição. Isso é particularmente relevante para a população idosa, que pode se beneficiar da distribuição uniforme da ingestão de proteínas para maximizar a síntese muscular e minimizar a perda de massa muscular (Meng et al., 2020).

No contexto da Doença de Parkinson, como discutido neste trabalho, a ingestão de proteínas precisa ser cuidadosamente gerenciada para não interferir na eficácia da levodopa. As estratégias dietéticas que envolvem a redistribuição da ingestão de proteínas para o período noturno são recomendadas para minimizar a competição entre aminoácidos dietéticos e levodopa pelos transportadores LAT1 na barreira hematoencefálica, melhorando assim a biodisponibilidade da levodopa e a eficácia do tratamento (Wichmann; DeLong, 2006).

Recentemente, um estudo revelou que 8,3% dos pacientes com Doença de Parkinson estavam desnutridos e 55,2% em risco de desnutrição, apesar de a maioria apresentar sobrepeso. Pacientes desnutridos tinham sintomas motores mais graves e estágio mais avançado da doença, com flutuações motoras durante os períodos "off" influenciando mais a desnutrição do que a discinesia. Além disso, a depressão foi identificada como fator de risco para desnutrição. Apesar das limitações, os resultados destacam a necessidade de monitoramento nutricional cuidadoso em pacientes com DP (Tomić, S., 2017).

2.4.3 Digestão e absorção

A digestão e absorção das proteínas no organismo humano é um processo complexo que envolve várias etapas e diferentes partes do sistema digestivo. Este processo é essencial para a quebra das proteínas alimentares em aminoácidos, que são então absorvidos pelo organismo e utilizados na síntese de novas proteínas e em outras funções metabólicas.

A digestão das proteínas começa no estômago, onde o ambiente ácido desempenha um papel crucial. O ácido clorídrico (HCl) é secretado pelas células parietais da mucosa gástrica, criando um ambiente com pH baixo que desnatura as proteínas alimentares, tornando-as mais acessíveis à ação enzimática (Guyton & Hall, 2006). A enzima pepsina, secretada pelas células principais como pepsinogênio, é ativada pelo HCl e cliva as ligações peptídicas internas, resultando em peptídeos menores (Ganong, 2005).

No intestino delgado, a digestão das proteínas continua com a ação de proteases pancreáticas, como a tripsina, quimotripsina e carboxipeptidase, que são secretadas na forma inativa e são ativadas no lúmen intestinal. Essas enzimas quebram os polipeptídeos em oligopeptídeos e aminoácidos livres (Ganong, 2005). O quimo, parcialmente digerido, entra

no duodeno e estimula a liberação de secretina e colecistocinina, que promovem a liberação de bicarbonato e enzimas pancreáticas, respectivamente (Silverthorn, 2016). Entre as enzimas pancreáticas estão a tripsina, quimotripsina e carboxipeptidase, que continuam a clivar os peptídeos em fragmentos menores, incluindo dipeptídeos e tripeptídeos (Lehninger, Nelson, & Cox, 2017). Estes são absorvidos pelas células intestinais através de transportadores específicos (Silverthorn, 2016).

A absorção dos aminoácidos ocorre predominantemente nas células epiteliais do intestino delgado, especialmente no jejuno e íleo. Os aminoácidos livres e pequenos peptídeos resultantes da digestão são transportados para dentro das células epiteliais por meio de transportadores específicos, muitos dos quais dependem de gradientes de sódio para o transporte ativo (Guyton & Hall, 2006). Dentro das células epiteliais, os dipeptídeos e tripeptídeos são rapidamente hidrolisados em aminoácidos livres por peptidases intracelulares (Ganong, 2005). Os aminoácidos livres então passam para o sangue portal e são transportados para o fígado e outros tecidos para síntese proteica ou metabolismo energético (Lehninger; Nelson; Cox, 2017).

A digestão e absorção das proteínas podem ser influenciadas por diversos fatores, incluindo o estado de saúde do trato gastrointestinal, a presença de certas doenças e a composição da dieta. Distúrbios como a insuficiência pancreática ou doenças inflamatórias intestinais podem comprometer significativamente a eficiência desse processo (Silverthorn, 2016).

3 JUSTIFICATIVA

A Doença de Parkinson é uma condição neurodegenerativa progressiva e multifatorial que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e atualmente não possui cura definitiva, sendo tratada apenas de forma sintomática.

Com o envelhecimento da população global, a prevalência da doença de Parkinson está aumentando, tornando urgente a necessidade de estratégias de tratamento eficazes e sustentáveis. A gestão adequada da dieta pode potencialmente melhorar a resposta ao tratamento medicamentoso, oferecendo um meio adicional de controle dos sintomas.

Embora estudos sobre a interação entre proteínas dietéticas e Levodopa datem desde a década de 1960, as pesquisas recentes têm se concentrado no desenvolvimento de novas formas de manter níveis plasmáticos constantes de Levodopa. O objetivo continua sendo o de minimizar os efeitos das flutuações motoras e discinesias em pacientes em uso prolongado da medicação, embora isso tenha como resultado o aumento dos custos do tratamento.

Por outro lado, os resultados de uma revisão integrativa podem ajudar a aprimorar as práticas clínicas. Profissionais de saúde, como médicos e nutricionistas, poderão usar essas informações para aconselhar melhor os pacientes sobre suas dietas. Isso pode levar a uma melhoria na gestão dos sintomas da doença de Parkinson, devolvendo qualidade de vida aos pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Investigar as principais evidências sobre o impacto do consumo de proteínas na eficácia do controle dos sintomas de pacientes em tratamento medicamentoso para Doença de Parkinson, com ênfase na interação entre a ingestão de proteínas e a absorção e eficácia da Levodopa.

4.2 ESPECÍFICOS

- Discutir os efeitos das proteínas sobre a biodisponibilidade da Levodopa em pacientes com Doença de Parkinson.
- Verificar a eficácia da dieta hipoproteica e a distribuição de ingestão proteica ao longo do dia em pacientes em tratamento para Doença de Parkinson.

5 METODOLOGIA

O presente trabalho apresenta uma revisão integrativa de literatura, permitindo a síntese de múltiplos estudos primários relevantes, proporcionando uma visão abrangente sobre o tema abordado. Este tipo de estudo inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos (Galvão, 2024). Esse método inclui a análise interpretativa, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado (Mendes, 2008).

O desenho metodológico foi construído para responder a seguinte questão norteadora: “Qual é o impacto do consumo de proteínas no controle dos sintomas nos pacientes em tratamento para Doença de Parkinson?”

As bases de dados eletrônicas utilizadas para a coleta de artigos foram MEDLINE (PubMed), Periódicos da CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Scopus (Elsevier) e as buscas foram realizadas no período entre fevereiro e maio de 2024.

Os descritores utilizados nas buscas incluíram os termos “Parkinson’s disease,” “levodopa,” “protein intake,” “dietary proteins,” “motor fluctuations,” “protein-restricted diet,” e “large neutral amino acids.”

Para a seleção, foram incluídos estudos independente da sua data de publicação que abordassem a interação entre proteínas dietéticas e a eficácia da Levodopa. Ensaio clínico e estudos observacionais foram considerados. Foram excluídos estudos não disponíveis em texto completo, artigos de opinião ou editoriais sem base em pesquisa empírica e estudos que não abordassem diretamente a interação entre dieta proteica e Levodopa.

A coleta de dados foi realizada em seis fases, sugeridas por Mendes et al. (2008): identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa, estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos ou busca na literatura, definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados, avaliação dos estudos incluídos na revisão, interpretação dos resultados, apresentação da revisão.

Foram coletados os dados de autoria, ano, local, objetivos, metodologia e desfechos. As informações extraídas foram analisadas qualitativamente, com foco nos seguintes aspectos: o mecanismo de ação das proteínas sobre a biodisponibilidade da Levodopa, análise

da eficácia da dieta hipoproteica e a distribuição de ingestão proteica ao longo do dia, e proposta de uma terapia nutricional acessível.

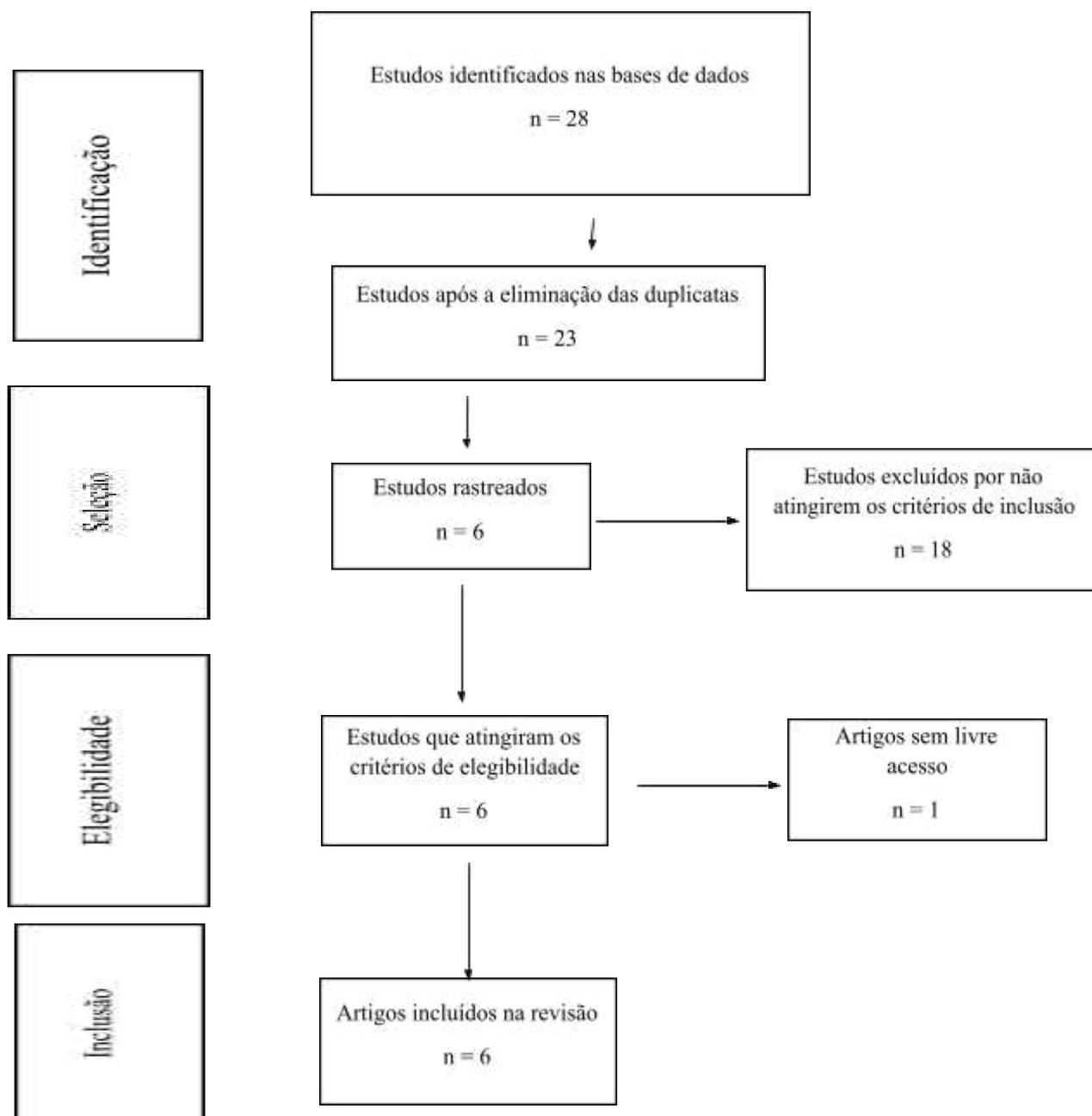
A síntese dos resultados foi apresentada em um formato narrativo, destacando os principais achados, consensos e controvérsias presentes na literatura.

Esta metodologia assegura que a revisão integrativa de literatura sobre o impacto das proteínas da dieta no tratamento medicamentoso de pacientes com doença de Parkinson será conduzida de maneira rigorosa e abrangente. Os achados desta revisão podem ajudar a aprimorar as práticas clínicas, fornecendo informações valiosas para médicos e nutricionistas possam melhor aconselhar os pacientes sobre suas dietas, potencialmente levando a uma melhoria na gestão dos sintomas da doença e na qualidade de vida dos pacientes.

6 RESULTADOS

Foram identificados 28 estudos nas bases de dados iniciais. Após a eliminação das duplicatas, restaram 23 estudos. Desses, 6 estudos foram rastreados detalhadamente, excluindo-se 18 estudos por não atenderem à temática abordada. Isso resultou em 6 estudos que cumpriram os critérios de elegibilidade, porém, um artigo não permitia acesso livre, deixando 5 artigos que foram incluídos na revisão sistemática, como mostrado na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da estratégia de pesquisa



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

Esta revisão integrativa analisou cinco estudos relevantes sobre o impacto das proteínas da dieta na eficácia do controle dos sintomas motores no tratamento medicamentoso de pacientes com doença de Parkinson (DP), com ênfase na interação entre a ingestão de proteínas e a absorção e eficácia da levodopa, listados no quadro abaixo.

Quadro 1- Resumo dos estudos sobre o impacto do consumo de proteínas no controle dos sintomas em pacientes parkinsonianos em tratamento medicamentoso incluímos na revisão

Autor / País / Ano	Objetivos	Metodologia	Desfecho
Barichella M et al, Itália, 2006	Avaliar a eficácia de produtos alimentares com baixo teor de proteínas (LPP) no controle dos períodos de "off" pós-prandiais em pacientes com doença de Parkinson em tratamento com levodopa.	Ensaio clínico piloto, randomizado, cruzado e cego simples.	A dieta com LPP foi eficaz na redução significativa dos períodos de "off" pós-prandiais e do total de períodos de "off" comparado com uma dieta balanceada.
Barichella M, Savardi C, Mauri A, et al, Itália, 2007	Determinar se uma dieta baseada no uso de produtos com baixa proteína (LPP) para pacientes renais está associada a um maior gasto energético (GE) em comparação com uma dieta livre com baixa proteína (NO-LPP) em pacientes com Doença de Parkinson.	Ensaio clínico piloto, randomizado, cruzado e cego simples.	O consumo de LPP renal está associado a uma melhora na função motora e a um aumento na GE em pacientes com DP em maior extensão do que o regime alimentar de NO-LPP sozinho.
Fracasso, B. de M. et al, Brasil, 2013	Investigar a adequação da recomendação de ingestão de proteínas e o regime de levodopa em pacientes com doença de Parkinson (DP).	Estudo observacional, descritivo, de abordagem quantitativa.	O estudo concluiu que os pacientes estudados consomem mais proteína em sua dieta do que o recomendado para DP, com metade da amostra tomando os medicamentos durante as refeições, o que pode comprometer o tratamento.
Marczewska, A., et al., Itália, 2006	Investigar os hábitos alimentares de pacientes com DP e seus cônjuges.	Estudo observacional transversal	O estudo indicou que os pacientes e seus cônjuges consumiam a mesma quantidade de

Virmani, Tuhin et al, EUA, 2016.	Determinar a proporção de pacientes com flutuações motoras relacionadas à interação proteica com levodopa	Estudo longitudinal retrospectivo.	proteína na dieta, mostrou uma correlação Este estudo sugere que a interação proteica clinicamente significativa com a levodopa pode ocorrer principalmente em um subconjunto de pacientes com doença de Parkinson com início de doença anterior e com doença familiar.
----------------------------------	---	------------------------------------	--

Fonte: Própria autora

O primeiro artigo (Barichella et al., 2006), trata-se de ensaio clínico piloto randomizado, cruzado e cego simples, em que 18 pacientes com DP avançada foram submetidos a uma dieta equilibrada e a uma dieta com produtos de baixo teor de proteínas (low-protein products - LPP) a serem consumidos pela manhã e no almoço, por 2 meses em cada regime. LPP são produtos originalmente formulados para pacientes com doença renal crônica, que têm o seu consumo de proteínas limitado. Além de seguir a dieta, os pacientes preenchem uma ficha diária com diversas informações a serem correlacionadas com essa dieta, como horas de sono, tempo das fases “on” e “off”, hora das medicações e das refeições. É importante salientar que nas duas dietas, o total de proteína consumida diariamente era o mesmo e atendia às recomendações diárias (RDA) de 0,8g de proteína por Kg de peso, assim como o de calorias, de 31,2 Kcal por Kg de peso. Todos os pacientes, se encontravam entre os estágios 2 e 3 de Hoehn & Yahr, em uso de Levodopa de 4 em 4 horas e recebendo um agonista da dopamina. Todos também sofriam de bloqueios pós-prandiais, isto é, a piora dos sintomas por pelo menos 30 minutos nas 5 horas seguintes às refeições, principalmente após o almoço. O tempo de períodos "off" pós-prandiais foi significativamente menor durante a dieta LPP em comparação com a dieta equilibrada (49 ± 73 min vs. 79 ± 72 min, $P < 0.0001$), assim como houve uma redução no tempo total "off" durante a dieta LPP ($3,3 \pm 2,7$ hr vs. $4,7 \pm 3,3$ hr, $P < 0,0001$), indicando uma melhora na função motora dos pacientes. Dos 18 pacientes, 6 tiveram que fazer ajustes na dosagem de levodopa tomada na hora do almoço, com redução da dose de, em média, 9,2%. Verificou-se também, nos pacientes quando em dieta LPP, uma pequena perda ponderal (-1,8%). O benefício subjetivo também foi medido, através da escala CGI, Clinical Global Impression, ferramenta utilizada por médicos para

avaliar o estado clínico geral de um paciente e monitorar a evolução do tratamento ao longo do tempo e 9 pacientes (50%) dos 18 reportaram uma melhora subjetiva.

Em outro estudo (Barichella M, Savardi C, Mauri A, et al, 2007) utilizou um ensaio clínico randomizado, cruzado e cego simples para comparar dietas LPP com dietas normais de baixo teor proteico (não LPP) em pacientes com DP. Participaram 6 pacientes (3 homens e 3 mulheres), dos 18 que já haviam participado de estudo prévio. Todos seguiram a dieta LPP e não LPP por 42 dias cada. As duas dietas forneciam a mesma quantidade de calorias diárias, em média 31,2 Kcal/Kg de peso. Foram utilizados aparelhos de monitoramento 24 horas por dia que calculavam o gasto energético 24h dos pacientes. Os resultados mostraram que a ingestão de LPP aumentou o gasto energético diário e melhorou a função motora em maior grau do que a dieta normal de baixo teor proteico. O gasto energético total médio foi de 1731 ± 265 kcal/dia com a dieta normal vs. 1903 ± 265 kcal/dia com a dieta LPP ($p = 0.02$), sugerindo a necessidade de aumento da ingestão calórica para prevenir desnutrição a longo prazo. O aumento do gasto energético dos pacientes em LPP pode ser atribuído tanto à melhora dos sintomas motores e diminuição de períodos off, quanto ao aumento de discinesias, também relacionadas ao aumento da biodisponibilidade da Levodopa. Nestes pacientes, o tempo de fase “off” também foi significativamente menor nos pacientes durante o regime de LPP (3,5h vs. 5h, $p=0,01$).

O artigo seguinte do quadro (Fracasso et al., 2013), envolveu 34 pacientes com DP, de ambos os sexos, correlacionando a ingestão de proteínas e o uso de levodopa. Isso foi realizado por meio de registro de consumo de 3 dias destes pacientes e posterior cálculo dos nutrientes e calorias ingeridas através de tabelas de composição alimentar. Os pacientes também foram orientados a fazerem o registro dos medicamentos tomados e seus horários. Constatou-se que os pacientes consumiam, em média, 70,9 g de proteínas por dia, distribuídas principalmente entre o café da manhã e o lanche da tarde (70,4%) e 47,1% deles tomavam a medicação junto às refeições, o que pode comprometer a eficácia da levodopa devido à competição entre aminoácidos e o fármaco pelos mesmos transportadores na barreira hematoencefálica.

O próximo estudo (Marczewska et al., 2006), avaliou os hábitos alimentares de 45 pacientes com DP, atendidos pela primeira vez no serviço de nutrição do Parkinson Institute em Milão, em comparação aos seus cônjuges saudáveis. Os pacientes participantes do estudo se encontravam em diferentes estágios da doença e esquemas de tratamento. Foi utilizado um questionário estruturado de frequência alimentar semiquantitativo, previamente validado para

a população italiana, da European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), que coleta informações sobre os hábitos alimentares dos participantes com intuito de investigar a relação entre dieta, fatores de estilo de vida e a incidência de câncer e outras doenças crônicas. Na comparação com seus cônjuges saudáveis, os pacientes com DP tinham ingestão calórica similar, porém com maior consumo de fibras, menor consumo de bebidas alcoólicas e com quantidades de proteínas equivalentes. Essas quantidades proteicas, entretanto, estão aproximadamente 50% acima do recomendado (RDA de 0,8g/Kg de peso) para a população em geral, ficando em torno de 1,2g/ Kg de peso. Foram analisados também a correlação entre a quantidade de proteína ingerida e a pontuação na Escala Unificada de Classificação de Doenças de Parkinson (UPDRS), ferramenta amplamente utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas de Parkinson. Foi constatado que pacientes com sintomas mais graves ingeriam maiores quantidades de proteína em relação aos que apresentavam sintomas mais leves (+18,7%; $P < 0,001$). A dosagem diária total de levodopa e sua relação com a ingestão proteica foi investigada e também se revelou positiva.

O último estudo (Virmani et al., 2016), analisou registros clínicos de 1037 pacientes com DP para determinar a proporção de pacientes com flutuações motoras relacionadas à interação de proteínas com levodopa. Constatou-se que 5.9% dos pacientes em levodopa e 12.4% dos que tinham flutuações motoras correlacionaram essas flutuações com a ingestão de proteínas. Os pacientes que modificaram suas dietas relataram uma perda de peso significativa, destacando a necessidade de ajustar a ingestão calórica para evitar desnutrição.

Em relação aos desenhos de estudo dos artigos selecionados, dois eram ensaios clínicos piloto randomizados, cruzados e cegos simples, adequados para avaliar a eficácia de intervenções dietéticas específicas, como o uso de produtos de baixo teor proteico (LPP) versus dietas equilibradas. Esses ensaios permitiram observar diretamente a interação entre proteínas dietéticas e levodopa, demonstrando a redução significativa do tempo "off" pós-prandial e melhorias na função motora com a dieta LPP. Outros dois artigos apresentaram estudos observacionais, que oferecem informações valiosas sobre os hábitos alimentares de pacientes com DP e a relação entre a ingestão de proteínas e a eficácia da levodopa no contexto real. Por fim, um trabalho apresentou uma análise de dados retrospectivos, que ajudam a identificar padrões de flutuações motoras associadas à ingestão de proteínas em uma amostra bem maior de pacientes, destacando a relevância da modificação dietética.

Os estudos foram realizados em países diferentes, três foram conduzidos na Itália, um no Brasil e outro nos EUA. Eles também variaram em relação a quantidade de participantes,

em que quatro trabalhos usaram amostras pequenas, com totais de 18, 6, 34 e 45 e um artigo incluiu um maior número de participantes, analisando um total de 1037 pacientes.

Em relação à idade e ao sexo dos pacientes, quatro estudos tinham média de idade de 64,6 e um estudo fez uma análise retrospectiva dos pacientes ao longo do tempo, levando em consideração apenas idade de início da doença.

Quanto aos resultados obtidos, os dois estudos clínicos concluíram que houve uma significativa redução nos períodos “off”, melhora dos sintomas e aumento no gasto energético nos pacientes após consumirem refeições com baixos teores de proteína, em relação a uma dieta equilibrada. Um trabalho mostrou que os pacientes costumam tomar a medicação juntamente com as refeições e três demonstraram que pacientes com doença de Parkinson consomem quantidade de proteína maior que o recomendado para a população em geral. Dois artigos também conseguiram relacionar o consumo maior de proteína com uma maior dosagem de Levodopa e com sintomas mais intensos, mas um deles concluiu que essa relação era significativamente maior em indivíduos cujos sintomas se iniciaram em idades mais prematuras e em pacientes com histórico familiar da doença.

7 DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa investiga as principais evidências sobre o impacto do consumo de proteínas na eficácia do controle dos sintomas motores em pacientes com DP, com ênfase na interação entre a ingestão de proteínas e a absorção e eficácia da levodopa.

A competição entre aminoácidos da dieta e a levodopa pelos transportadores LAT1 principalmente na barreira hematoencefálica pode reduzir a biodisponibilidade da levodopa, comprometendo seu efeito terapêutico. A levodopa compete com aminoácidos grandes neutros, como leucina, isoleucina e valina, pelos transportadores LAT1. A alta ingestão de proteínas aumenta essa competição, diminuindo a quantidade de levodopa que atravessa a barreira hematoencefálica e chega ao cérebro.

Diversos trabalhos já demonstraram que a ingestão de proteínas interfere na eficácia da levodopa, um medicamento essencial no tratamento da DP. Esta revisão também encontrou resultados convergentes nesse sentido. Em seu estudo de 2006, Barichella demonstrou que pacientes, quando ingeriam menos proteínas ao longo do dia, através de uma dieta com produtos pobres em proteína (LPP), deixando grande parte do consumo deste nutriente para a noite, tiveram seus períodos “off”, significativamente menores, tanto logo após ao almoço, quanto em tempo diário total. Os períodos “on”, inversamente, tiveram seu tempo de duração aumentados. Metade desses pacientes, também relataram uma melhora subjetiva dos sintomas e 1/3 deles puderam diminuir a dosagem da medicação em 9,2% no horário do almoço. O trabalho também constatou que mesmo os pacientes que não relataram essa melhora subjetiva, registraram períodos “off” menores.

Em estudo subsequente, o mesmo autor conseguiu correlacionar esses aumentos de períodos “on” com um maior gasto energético diário e melhora da função motora destes pacientes. É importante salientar, no entanto, que todos os pacientes estudados se encontravam em estágios mais avançados da doença e já relatavam sofrer de flutuações motoras, com períodos “off” principalmente pós-prandiais.

Infelizmente, não são todos os pacientes que se beneficiam desta estratégia. Porém, em geral, os que o fazem, são principalmente aqueles que estão nas fases mais avançadas da doença e que desenvolveram flutuações motoras, principalmente após as refeições. Essas flutuações motoras, no entanto, diminuem muito a qualidade de vida dos indivíduos. Em seu estudo em 2000, Palmer et al. observou que essas flutuações têm mais interferência negativa para a realização de tarefas diárias que as discinesias, que tendem a ocorrer com o aumento

das doses da levodopa e que podem aparecer, portanto com a diminuição do consumo das proteínas.

Em um estudo observacional, Marczevska identificou, comparando questionários estruturados de frequência alimentar de pacientes com DP com os seus respectivos esquemas medicamentosos, e constatou que aqueles que apresentavam sintomas mais graves, ingeriam quantidades 18,7% maiores de proteína em relação aos que apresentavam sintomas mais leves. O estudo também conseguiu relacionar o maior consumo de proteínas com a tomada de doses mais altas de levodopa. Além disso, ele demonstrou que a maior ingestão de proteína também estava relacionada a uma piora na sintomatologia pela Escala Unificada de Classificação de Doenças de Parkinson (UPDRS).

No mesmo estudo, verificou-se que os pacientes, assim como seus cônjuges saudáveis que também participaram, que o consumo de proteína era, em média, 50% maior que o recomendado para a população saudável. Em trabalho publicado em 2016, Virmani fez a mesma constatação, de que os pacientes estudados consumiam, em média, 1,2g de proteína por Kg de peso corporal. Esses achados corroboram os dados coletados por Fracasso, que também indica que os pacientes, além da maior quantidade, ainda ingeriam a maior parte dessas proteínas (70,4%) entre o café da manhã e o lanche da tarde, deixando para a noite a menor proporção.

Isso indica que, apesar da competição entre os aminoácidos e a Levodopa ser muito bem documentada na literatura há muitas décadas, grande parte dos pacientes não seguem as recomendações de evitar essa interação. As últimas diretrizes da Academia Brasileira de Neurologia, de 2022, para o tratamento da DP de fase avançada, recomenda um intervalo de pelo menos uma hora entre a ingestão de levodopa e uma refeição, para que esse tipo de regime supere a concorrência com proteínas alimentares para evitar as flutuações motoras. Porém, não há nenhuma recomendação no sentido de fazer uma redistribuição das proteínas, para evitar as fases “off” pós prandial ao longo do dia.

Mesmo em países que seguem diretrizes com essa recomendação, estudos indicam, como já mencionado, que a ingestão de proteína entre pacientes com DP é maior do que o recomendado. A falta de adesão pode ser atribuída a vários fatores, incluindo a dificuldade em modificar hábitos alimentares, a falta de orientação nutricional específica e o impacto que a dieta pode ter na eficácia do tratamento ser subestimado. Além disso, muitos pacientes podem não estar cientes das recomendações ou podem achar desafiador incorporar mudanças dietéticas no seu dia a dia sem suporte adequado.

Com a progressão da DP, as flutuações motoras tornam-se mais frequentes e severas, como observado por Virmani et al. (2016). Esse fenômeno tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando sua capacidade de realizar atividades diárias. Estudos de Poewe et al. (2010) e Ahlskog (2020) também relatam que o manejo das flutuações motoras é crucial para o bem-estar dos pacientes com DP, ressaltando a importância de estratégias dietéticas específicas para minimizar esses efeitos. Como relatado anteriormente, os estudos sugerem que dietas de baixo teor proteico e a redistribuição da ingestão de proteínas podem ser estratégias eficazes para melhorar a resposta à levodopa e reduzir as flutuações motoras em pacientes com DP.

No entanto, os estudos revisados neste trabalho deixam claro também que nem todos os pacientes se beneficiam igualmente de uma dieta hipoproteica ou de uma redistribuição proteica. Barichella et al. (2007) e Fracasso et al. (2013) destacam variações individuais significativas na resposta à modificação dietética, sugerindo que essas estratégias devem ser personalizadas. Esse ponto de vista é apoiado por estudos de Cilia et al. (2011) que enfatizam a necessidade de adaptar as intervenções dietéticas às necessidades individuais dos pacientes.

Virmani et al. (2016), analisou o prontuário de pacientes com DP para determinar a proporção que apresentavam flutuações motoras relacionadas à interação de proteínas com levodopa. Constatou-se que somente 5.9% dos pacientes em uso de levodopa e 12.4% dos que tinham flutuações motoras correlacionaram essas flutuações com a ingestão de proteínas. Em seu trabalho, foram colhidos dados de pacientes em todos os estágios da doença, inclusive os que não apresentavam essas flutuações motoras. Ele concluiu que os pacientes que tiveram um início da doença mais cedo e os que tinham componente familiar (genético), foram os subtipos mais afetados pela interação entre as proteínas da dieta e a Levodopa.

Todos os artigos revisados registraram algum grau de perda de peso nos pacientes em dietas de diminuição ou redistribuição de proteínas. Mesmo que essa perda de peso possa ter ocorrido pelo aumento do gasto energético advindo da melhora motora, como sugere Barichella, e não de uma ingestão calórica menor, é de fundamental importância que esses pacientes sejam monitorados de perto, já que o risco de desnutrição entre os afetados pela doença é grande.

A revisão integrativa sobre o impacto das proteínas da dieta na eficácia do tratamento com levodopa em pacientes com doença de Parkinson (DP) revelou áreas significativas onde mais estudos são necessários para confirmar e expandir os achados existentes. Uma das principais limitações dos estudos revisados seria a falta de ensaios clínicos de intervenção

dietética controlada com amostras maiores e metodologias rigorosas. No entanto, nesse tipo de estudo o controle rigoroso da dieta dos participantes ao longo de um período prolongado pode ser extremamente desafiador e intrusivo. Além disso, esses indivíduos já enfrentam dificuldades significativas no manejo diário de sua condição, e a imposição de uma dieta restritiva poderia exacerbar essas dificuldades, comprometendo sua qualidade de vida e a saúde destes pacientes, o que pode ainda aumentar a taxa de desistência do estudo.

Ainda assim, estudos de longo prazo ajudariam a entender melhor os efeitos sustentados das dietas hipoproteicas e da redistribuição de proteínas na eficácia da levodopa e na qualidade de vida dos pacientes. Estudos longitudinais retrospectivos seriam importantes, pois permitiriam acompanhar os pacientes durante um período maior de tempo, coletando dados detalhados sobre a ingestão de proteínas e os sintomas motores e não motores ao longo do tempo. Isso possibilita a observação direta da sequência temporal entre a exposição (consumo de proteínas) e os desfechos clínicos (resposta à Levodopa e variações nos sintomas), proporcionando uma evidência mais robusta de relações causais. Além disso, a coleta prospectiva de dados minimiza o viés de memória e assegura a precisão das informações dietéticas e clínicas registradas, aumentando a validade interna do estudo. A capacidade de ajustar continuamente o protocolo de coleta de dados em resposta a novas descobertas ou desafios emergentes durante o estudo também contribui para a flexibilidade e a profundidade das análises possíveis. Portanto, considerando a necessidade de identificar de forma precisa as influências dietéticas no manejo da Doença de Parkinson, um estudo longitudinal prospectivo oferece uma abordagem metodológica robusta e eficaz.

Os estudos atuais frequentemente envolvem amostras pequenas, o que limita a generalização dos resultados. Pesquisas futuras devem incluir amostras maiores para aumentar a robustez estatística e a generalização dos achados. Devido à complexidade da doença e sua heterogeneidade, seria interessante a realização de diferentes estudos com subpopulações específicas, para se verificar como as interações entre proteínas dietéticas e levodopa variam em diferentes subgrupos.

Outras limitações incluem a heterogeneidade dos estudos, variações na metodologia, e a falta de ensaios clínicos randomizados de grande escala. Essas limitações devem ser consideradas ao interpretar os resultados.

Além da eficácia da levodopa, é crucial entender os impactos das modificações dietéticas na qualidade de vida dos pacientes. E ainda, investigar potenciais efeitos colaterais, como perda de peso e desnutrição, associados à dieta hipoproteica e desenvolver estratégias

para mitigá-los é essencial para garantir a segurança e a eficácia do tratamento a longo prazo e melhorar a abordagem terapêutica para pacientes com DP.

Os resultados desta revisão integrativa sugerem que os pacientes com Parkinson devem ser aconselhados a monitorar a ingestão de proteínas e possivelmente ajustar sua dieta para maximizar a eficácia da levodopa. Isso é crucial para melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Os achados sublinham a importância da gestão dietética em pacientes com Parkinson, sugerindo que ajustes na ingestão de proteínas podem ser uma estratégia relativamente simples, econômica e eficaz para melhorar o tratamento medicamentoso.

7.1 RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS

Com base nos estudos apresentados nessa revisão, os pacientes com doença de Parkinson (DP), devem seguir orientação dietética adequada para maximizar a eficácia da levodopa e melhorar a sua qualidade de vida.

A levodopa deve ser tomada com o estômago vazio, 30 minutos antes de uma refeição ou 2 horas após, para evitar a competição com aminoácidos durante a absorção, segundo diretrizes da Academia Brasileira de Neurologia. Pacientes devem ser incentivados a registrar todas as refeições, incluindo quantidade e tipo de alimentos e bebidas, horário das refeições, horários dos medicamentos e flutuações motoras, monitorando a apresentação dos sintomas. Esse monitoramento é essencial para a adoção de estratégias nutricionais que sejam adequadas a cada paciente. Aqueles que apresentam flutuações motoras devem acompanhar ainda mais de perto as respostas individuais após refeições ricas em proteínas entre o café da manhã e o lanche da tarde, principalmente no almoço. Se for o caso, as refeições mais proteicas devem ser realizadas à noite, quando os períodos "off" têm menor impacto na qualidade de vida, como proposto por Barrichella et al.

A ingestão de proteínas deve ser ajustada individualmente, dependendo das necessidades do paciente, evitando exceder as quantidades recomendadas. É essencial monitorar continuamente o peso corporal e a ocorrência de discinesias. A dieta deve ser rica em fibras e incluir hidratação adequada para gerenciar a constipação, o que pode melhorar a biodisponibilidade da levodopa. Uma dieta com baixo teor de gordura é recomendada para o manejo da gastroparesia, também visando melhorar a biodisponibilidade da medicação, sempre dependendo de cada caso.

A dieta deve ser individualizada, considerando os hábitos alimentares, gostos, preferências, dificuldades mastigatórias, disfagia, anosmia (perda do olfato) e ageusia (diminuição da sensibilidade aos sabores) dos pacientes. A constante monitorização é necessária para evitar o risco de desnutrição, permitindo ajustes contínuos na dieta conforme necessário. Essas estratégias visam otimizar o tratamento medicamentoso e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DP.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa tem como objetivo investigar as principais evidências sobre o impacto das proteínas da dieta na eficácia do controle dos sintomas motores em pacientes com DP, destacando a interação entre a ingestão de proteínas e a absorção e eficácia da levodopa. Além disso, busca discutir o mecanismo de ação das proteínas sobre a biodisponibilidade dos medicamentos, apresentar as principais fontes de proteínas da dieta, verificar a eficácia da dieta hipoproteica e a distribuição de ingestão proteica ao longo do dia, e propor uma terapia nutricional acessível.

Sobre o impacto do consumo de proteínas no controle dos sintomas de pacientes em tratamento para a doença de Parkinson (DP) destacam a complexidade e a importância das interações entre dieta e terapia medicamentosa. A análise dos estudos revelou que a ingestão de proteínas pode interferir significativamente na eficácia da levodopa, um medicamento essencial para o tratamento da DP. A competição entre aminoácidos da dieta e a levodopa pelos transportadores LAT1 na barreira hematoencefálica foi identificada como um mecanismo crucial que afeta a biodisponibilidade da levodopa.

A redistribuição da ingestão de proteínas para o período noturno e a adoção de dietas de baixo teor proteico durante o dia mostraram-se estratégias eficazes para reduzir as flutuações motoras e melhorar a função motora em pacientes com DP. No entanto, a revisão também apontou a necessidade de aumentar a ingestão calórica para evitar desnutrição a longo prazo, especialmente em pacientes que experimentam perda de peso significativa.

Os estudos revisados, embora consistentes em muitos achados, apresentam limitações significativas, como tamanhos pequenos de amostra e falta de diversidade populacional, o que limita a generalização dos resultados. Além disso, a maioria dos estudos foi de curto prazo, não permitindo uma avaliação abrangente dos efeitos sustentados das intervenções dietéticas. A variabilidade individual na resposta à modificação dietética também foi destacada, sugerindo a necessidade de abordagens mais personalizadas.

Para confirmar e expandir os achados desta revisão, futuros estudos, principalmente, longitudinais prospectivos de longo prazo e com amostras maiores e diversificadas devem ser realizados. Pesquisas adicionais são necessárias para explorar os mecanismos moleculares da competição entre aminoácidos e levodopa e para identificar biomarcadores que possam prever a resposta individual à modificação dietética.

Em conclusão, a modificação dietética, particularmente a redistribuição da ingestão de proteínas, mostrou-se uma estratégia promissora para melhorar a resposta à levodopa e a

qualidade de vida dos pacientes com DP. No entanto, mais pesquisas são necessárias para consolidar esses achados e desenvolver diretrizes nutricionais específicas e baseadas em evidências para o manejo da DP. A colaboração multidisciplinar envolvendo nutricionistas, neurologistas, farmacologistas e cientistas da área de tecnologia da saúde será essencial para desenvolver estratégias abrangentes e eficazes para o manejo nutricional da DP.

REFERÊNCIAS

1. AHLSSKOG, J. E. Parkinson's Disease Treatment Guide for Physicians. **Mayo Clinic Proceedings**, 2020.
2. ALEXANDER, G. E.; CRUTCHER, M. D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. **Trends in Neurosciences**, v. 13, n. 7, p. 266-271, 1990.
3. BLOCK, M. L.; HONG, J. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. **Progress in Neurobiology**, v. 76, n. 2, p. 77-98, 2005. ISSN 0301-0082. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.06.004>. Acesso em: 24 mai. 2024.
4. BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10291, p. 2284-2303, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.
5. CAMPBELL, W. W.; LEONARD, R. A. Protein metabolism and requirements with aging. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 114, p. 500-509, 2021.
6. CERRI, S.; MUS, L.; BLANDINI, F. Parkinson's disease in women and men: what's the difference? **Journal of Parkinson's Disease**, v. 9, p. 501-515, 2019.
7. CHAUDHURI, K. R.; HEALY, D. G.; SCHAPIRA, A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 3, p. 235-245, 2006.
8. CLARK, L. N.; NICOLAI, A.; AFRIDI, S., et al. Pilot association study of the β -glucocerebrosidase N370S allele and Parkinson's disease in subjects of Jewish ethnicity. **Movement Disorders**, v. 20, p. 100-103, 2005.
9. DeLONG, M. R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. **Trends in Neurosciences**, v. 13, n. 7, p. 281-285, 1990.
10. DORSEY, E. R.; ELBAZ, A.; NICHOLS, E. et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 11, p. 939-953, 2018. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3. Acesso em: 14 mar. 2024.
11. DOVONOU, A.; BOLDUC, C.; SOTO LINAN, V. et al. Animal models of Parkinson's disease: bridging the gap between disease hallmarks and research questions. **Translational Neurodegeneration**, v. 12, p. 36, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00368-8>. Acesso em: 14 mar. 2024.
12. EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA (EMBRAPA). Produção de soja no Brasil. 2016.
13. FAHN, S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 991, n. 1, p. 1-14, 2003.

14. FERRAZ, D.; OLIVEIRA, F. C. R. de; MORALLES, H. F.; REBELATTO, D. A. do N. Os determinantes do consumo alimentar domiciliar: uma comparação entre estratos de renda no Brasil pelos dados da POF de 2008/2009. *Segurança Alimentar e Nutricional*, Campinas, SP, v. 25, n. 2, p. 38-50, 2018. DOI: 10.20396/san.v25i2.8649989. Disponível em: <<https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/san/article/view/8649989>>. Acesso em: 26 abr. 2024.
15. GALVÃO, C. M.; TREVIZAN, M. A.; SAWADA, N. O. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 549-556, jun. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692004000300014>. Acesso em: 26 mar. 2024..
16. GANONG, W. F. *Review of Medical Physiology*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2005.
17. GAO, X.; CHEN, H.; FUNG, T. T., et al. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 86, p. 1486-1494, 2007.
18. GILADI, N. Freezing of gait in patients with lower-body parkinsonism. **Journal of Neural Transmission**, v. 108, n. 1, p. 53-61, 2001.
19. GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. **Mov. Disord.**, v. 19, p. 1020-1028, 2004.
20. GOLDMAN, J. G.; POSTUMA, R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. **Current Opinion in Neurology**, v. 27, n. 4, p. 434-441, 2014.
21. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.
22. HE, G.; REN, J.; SHI, H. et al. Correlation between the MNCD classification-based staging of Parkinson's disease and quality of life: a cross-sectional study. **J Neural Transm**, v. 131, p. 315-322, 2024. Disponível em: <https://doi-org.ez39.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s00702-024-02756-4>. Acesso em: 28 mai. 2024.
23. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>. Acesso em: 10 abr 2024.
24. JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 368-376, 2008.
25. JENNER, P. Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 13, Suppl. 1, p. 24-34, 1998.
26. JORGA, K. et al. The effect of Tolcapone on Levodopa pharmacokinetics is independent of Levodopa/Carbidopa formulation. **Journal of Neurology**, v. 245, n. 4, p. 223-230, 1998.

27. KAGEYAMA, T. et al. The 4F2hc/LAT1 complex transports L-DOPA across the blood–brain barrier. **Brain Research**, v. 879, n. 1-2, p. 115-121, 2000.
28. KALIA, L. V.; LANG, A. E. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 386, n. 9996, p. 896-912, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60802-X.
29. KOULI, Antonina; TORSNEY, Kelli M.; KUAN, Wei-Li. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. **Exon Publications**, p. 3-26, 2018.
30. LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. Principles of Biochemistry. 7th ed. W.H. Freeman and Company, 2017.
31. LEWITT, P. A. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Movement Disorders**, v. 30, n. 1, p. 64-72, 2015. DOI: 10.1002/mds.26125.
32. MARCZEWSKA, A., DE NOTARIS, R., SIERI, S., et al. Protein intake in Parkinsonian patients using the EPIC food frequency questionnaire. **Movement Disorders**, v. 21, p. 1229-1231, 2006.
33. MARRAS, C.; BECK, J. C.; BOWER, J. H.; et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. **NPJ Parkinson's Disease**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2018. DOI: 10.1038/s41531-018-0058-0.
34. MICHAEL J. FOX FOUNDATION FOR PARKINSON'S RESEARCH. The Economic Burden of Parkinson's Disease. Disponível em: <https://www.michaeljfox.org>. Acesso em: 28 abr. 2024
35. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia alimentar para a população brasileira. 2014.
36. NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE (NINDS). Parkinson's Disease: Challenges, Progress, and Promise. Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/parkinsons-disease>. Acesso em: 26 abr. 2024.
37. NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
38. OLANOW, C. W.; STOCCHI, F. Levodopa: a review of its impact on Parkinson's disease. **Neurotherapeutics**, v. 15, n. 2, p. 396-406, 2018. DOI: 10.1007/s13311-018-0612-2.
39. PARKINSON'S FOUNDATION. Statistics on Parkinson's. 2021. Disponível em: <https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Statistics>. Acesso em: 28 abr. 2024.
40. POEWE, W.; SEPPI, K.; TANNER, C. M.; et al. Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 17013, 2017.
41. POSTUMA, R. B.; BERG, D.; STERN, M.; et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015.

42. RIZEK, P.; KUMAR, N.; JOG, M. S. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. **CMAJ**, v. 188, n. 16, p. 1157-1165, 2016.
43. SANTOS GARCÍA, D. et al. MNCD: A New Tool for Classifying Parkinson's Disease in Daily Clinical Practice. *Diagnostics*, v. 12, p. 55, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010055>. Acesso em: 22 abr. 2024.
44. SAYER, A. A.; ROBINSON, S. M.; PATEL, H. P. et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. **Age and Ageing**, v. 50, n. 3, p. 144-153, 2021.
45. SHURER, J. Non-movement symptoms. Parkinson's Foundation, 2023. Disponível em: <https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Non-Movement-Symptoms>. Acesso em: 18 abr. 2024..
46. SILVERTHORN, D. U. *Human Physiology: An Integrated Approach*. 7th ed. Pearson, 2016.
47. SOCIEDADE VEGETARIANA BRASILEIRA. Guia alimentar para dietas vegetarianas. 2018.
48. SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Revista de Enfermagem**, v. 8, n. 2, p. 102-109, 2020.
49. STOKER, Thomas B.; GREENLAND, Julia C. *Parkinson's disease: pathogenesis and clinical aspects*. Codon Publications, 2018.
50. SVEINBJORNSDOTTIR, S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 139, p. 318-324, 2016.
51. TOMIĆ, S.; PEKIĆ, V.; POPIJAC, Z.; PUCIĆ, T.; PETEK, M.; GILMAN KURIĆ, T.; MIŠEVIĆ, S.; PALIĆ KRAMARIĆ, R. What increases the risk of malnutrition in Parkinson's disease?. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 375, p. 235-238, 2017. ISSN 0022-510X. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.070>. Acesso em: 26 abr. 2024.
52. WANG, L.; XIONG, N.; HUANG, J. et al. Protein-restricted diets for ameliorating motor fluctuations in Parkinson's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, p. 206, 2017. Publicado em 28 jun. 2017. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00206.
53. WEST, A. B.; MOORE, D. J.; CHOI, C. et al. Parkinson's disease-associated mutations in LRRK2 link enhanced GTP-binding and kinase activities to neuronal toxicity. **Human Molecular Genetics**, v. 16, p. 223-232, 2007.
54. WHITFIELD, A. C.; MOORE, B. T.; DANIELS, R. N. Classics in Chemical Neuroscience: Levodopa. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 5, n. 12, p. 1192-1197, 2014. DOI: 10.1021/cn5001759.
55. WICHMANN, T.; DELONG, M. R. Pathophysiology of Parkinson's Disease: The MPTP Primate Model of the Human Disorder. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 991, n. 1, p. 199-213, 2006. DOI:

<https://doi-org.ez39.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07477.x>. Acesso em: 26 abr. 2024.

56. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Neurological disorders: public health challenges. 2020. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/neurological-disorders#tab=tab_1. Acesso em: 26 abr. 2024.

57. WYSE, R. K.; BRUNDIN, P.; SHERER, T. B. Nilotinib – differentiating the hope from the hype. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 6, p. 519-522, 2016.

58. ZARAGOZÁ, R. Transport of amino acids across the blood-brain barrier. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 570922, 2020.