

Evolução clínica e desafios terapêuticos na doença de Parkinson em fase avançada: uma revisão sistemática.

Clinical progression and therapeutic challenges in advanced-stage Parkinson's disease: a systematic review.

Orientador: Drº Thiago Guzzo
Daniel Cadore Simionatto
Lilian Celina Soares Maria

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa crônica e progressiva, caracterizada predominantemente pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta e pela consequente disfunção dos circuitos dos núcleos da base. Embora tradicionalmente associada a manifestações motoras, como bradicinesia, tremor de repouso e rigidez, sua evolução envolve um amplo espectro de sintomas não motores, incluindo alterações cognitivas, autonômicas, psiquiátricas, gastrointestinais e do sono. Na fase avançada, a progressão da doença é marcada pelo aumento da complexidade clínica, caracterizado pelo surgimento de flutuações motoras, discinesias, fenômenos de *wearing-off*, períodos imprevisíveis de *OFF*, alterações da marcha, instabilidade postural, quedas recorrentes e perda progressiva da autonomia funcional. Nesse estágio, apesar de a levodopa permanecer como principal agente para o controle dos sintomas motores, sua administração convencional pode tornar-se insuficiente. O presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de revisão sistemática da literatura, a evolução clínica da doença de Parkinson em fase

avançada e os principais desafios relacionados ao tratamento, incluindo terapias farmacológicas, infusões contínuas e estimulação cerebral profunda. A revisão foi estruturada segundo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020), contemplando estudos relacionados à progressão clínica, complicações motoras e não motoras, terapias avançadas e qualidade de vida. As evidências analisadas indicam que o manejo da DP avançada requer abordagem individualizada, uma vez que os benefícios das diferentes intervenções dependem da resposta à levodopa, perfil cognitivo e psiquiátrico, presença de comorbidades, estado funcional, risco cirúrgico e suporte do cuidador. Terapias como estimulação cerebral profunda, infusão contínua de levodopa/carbidopa, apomorfina e foslevodopa/foscarbidopa demonstram capacidade de reduzir períodos de *OFF* e aumentar o tempo *ON* sem discinesias problemáticas em pacientes selecionados. Entretanto, nenhuma estratégia isolada é capaz de interromper a progressão neurodegenerativa ou controlar integralmente as manifestações não motoras. Conclui-se que o tratamento da doença de Parkinson avançada deve ultrapassar o controle isolado dos sintomas motores, priorizando a preservação da autonomia, funcionalidade e qualidade de vida por meio de uma abordagem multidisciplinar e centrada no paciente.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Parkinson avançado. Levodopa. Flutuações motoras. Discinesia. Estimulação cerebral profunda. Terapias avançadas.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic, progressive neurodegenerative disorder predominantly characterized by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and the resulting dysfunction of basal ganglia circuits. Although traditionally associated with motor manifestations such as bradykinesia, resting tremor, and rigidity, its progression involves a broad spectrum of non-motor symptoms, including cognitive, autonomic, psychiatric, gastrointestinal, and sleep disturbances. In the advanced stage, disease progression is marked by increased clinical complexity, characterized by the emergence of motor fluctuations, dyskinesias, wearing-off phenomena, unpredictable OFF periods, gait alterations, postural instability, recurrent falls, and a progressive loss of functional autonomy. At

this stage, despite levodopa remaining the primary agent for controlling motor symptoms, its conventional administration may become insufficient. This study aimed to analyze, through a systematic literature review, the clinical evolution of advanced Parkinson's disease and the main challenges associated with its treatment, including pharmacological therapies, continuous infusions, and deep brain stimulation. The review was structured following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) guidelines, encompassing studies related to clinical progression, motor and non-motor complications, advanced therapies, and quality of life. The analyzed evidence indicates that the management of advanced PD requires an individualized approach, as the benefits of different interventions depend on levodopa responsiveness, cognitive and psychiatric profiles, presence of comorbidities, functional status, surgical risk, and caregiver support. Therapies such as deep brain stimulation, continuous levodopa/carbidopa infusion, apomorphine, and foslevodopa/foscarbidopa demonstrate the ability to reduce OFF periods and increase ON time without troublesome dyskinesias in selected patients. However, no single strategy can halt neurodegenerative progression or fully control non-motor manifestations. In conclusion, the treatment of advanced Parkinson's disease must go beyond the isolated control of motor symptoms, prioritizing the preservation of autonomy, functionality, and quality of life through a multidisciplinary, patient-centered approach.

Keywords: Parkinson's disease. Advanced Parkinson's disease. Levodopa. Motor fluctuations. Dyskinesia. Deep brain stimulation. Advanced therapies.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) constitui uma das principais doenças neurodegenerativas da atualidade e representa importante causa de incapacidade progressiva, especialmente entre indivíduos idosos. Trata-se de uma condição crônica e progressiva cuja expressão clínica ultrapassa os clássicos sintomas motores historicamente utilizados para caracterizá-la. A compreensão contemporânea da doença reconhece a presença de manifestações motoras e não motoras, com diferentes trajetórias de progressão e significativo impacto sobre a

funcionalidade e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (POSTUMA et al., 2015; PFEIFFER, 2016).

Do ponto de vista fisiopatológico, a doença está relacionada principalmente à degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra pars compacta, estrutura integrante do sistema nigroestriatal. A redução da disponibilidade de dopamina no estriado provoca alterações nos circuitos dos núcleos da base, responsáveis pela modulação dos movimentos voluntários. A consequência clínica dessa disfunção é o desenvolvimento de manifestações como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e alterações posturais. Os critérios diagnósticos da *Movement Disorder Society* reconhecem o parkinsonismo como elemento central para o diagnóstico, definido pela presença de bradicinesia associada a tremor de repouso ou rigidez, ao mesmo tempo em que incorporam manifestações não motoras e outros elementos clínicos à avaliação diagnóstica (POSTUMA et al., 2015).

A evolução da DP, entretanto, não ocorre de maneira uniforme. Alguns pacientes apresentam predomínio de sintomas motores durante grande parte da trajetória da doença, enquanto outros desenvolvem precocemente alterações cognitivas, distúrbios do sono, disautonomia, depressão, ansiedade, dor e alterações comportamentais. Essa heterogeneidade clínica representa um dos principais desafios da abordagem terapêutica, especialmente nos estágios mais avançados.

A levodopa permanece sendo o medicamento de maior eficácia para o controle sintomático das manifestações motoras da DP. Seu uso é amplamente consolidado na prática clínica e permanece central nas recomendações terapêuticas. Entretanto, à medida que a doença progride, a resposta ao tratamento torna-se mais complexa. A redução progressiva da capacidade neuronal de armazenar e liberar dopamina faz com que os efeitos clínicos da levodopa passem a depender mais diretamente de suas concentrações plasmáticas. Consequentemente, podem surgir flutuações motoras, caracterizadas por alternância entre períodos de boa resposta, denominados *ON*, e períodos de redução ou perda do efeito terapêutico, denominados *OFF* (FOX et al., 2018).

As flutuações motoras constituem uma das principais complicações do tratamento de longo prazo. Inicialmente, o indivíduo pode apresentar resposta relativamente previsível às doses administradas. Com a progressão da doença, entretanto, a duração do benefício de cada dose pode diminuir, levando ao fenômeno conhecido como *wearing-off*. Em estágios mais avançados, podem ocorrer períodos de *OFF* mais prolongados e imprevisíveis, associados à incapacidade para caminhar, rigidez, bradicinesia e dificuldade para realizar atividades básicas da vida diária. Paralelamente, podem surgir discinesias relacionadas à exposição dopaminérgica, criando um paradoxo terapêutico no qual o aumento da medicação pode melhorar o período *OFF*, mas intensificar movimentos involuntários incapacitantes (FOX et al., 2018).

A fase avançada da doença não deve, contudo, ser definida exclusivamente pela intensidade das manifestações motoras. A literatura contemporânea destaca que o conceito de “doença de Parkinson avançada” envolve uma combinação de complicações motoras, sintomas não motores, perda funcional e necessidade crescente de suporte. A ausência de uma definição universal baseada em um único estágio clínico dificulta a comparação entre estudos e a determinação de um momento preciso para introdução das chamadas terapias avançadas (ASLAM et al., 2024).

Entre as manifestações motoras mais relevantes nessa fase estão as flutuações, discinesias, congelamento da marcha, instabilidade postural e quedas. Os sintomas axiais apresentam particular importância porque podem apresentar resposta limitada à terapia dopaminérgica. Consequentemente, mesmo indivíduos que apresentam melhora expressiva da bradicinesia e da rigidez podem permanecer com comprometimento importante da marcha, do equilíbrio e da capacidade de realizar atividades cotidianas.

Paralelamente, os sintomas não motores assumem papel progressivamente maior. Alterações cognitivas, depressão, ansiedade, alucinações, distúrbios do sono, constipação, disfunção urinária, hipotensão ortostática, fadiga, dor e disfunção sexual podem comprometer significativamente a vida do paciente. Esses sintomas podem ocorrer mesmo quando o controle motor é relativamente satisfatório,

tornando insuficiente uma abordagem terapêutica baseada exclusivamente na escala de sintomas motores (PFEIFFER, 2016).

Estudos sobre qualidade de vida demonstram que os sintomas não motores apresentam forte associação com a percepção de incapacidade. Em uma revisão sistemática baseada no modelo da Classificação Internacional de Funcionalidade, os sintomas não motores apresentaram associação mais estreita com a redução da qualidade de vida do que diversos sintomas motores. Além disso, depressão, alterações da marcha e complicações relacionadas ao tratamento farmacológico aparecem entre fatores importantes para a deterioração da qualidade de vida (SILVERDALE et al., 2015; SOH; MORRIS; MCGINLEY, 2011).

Nesse contexto, o tratamento da DP avançada exige mudanças importantes na estratégia terapêutica. Quando a terapia oral convencional deixa de proporcionar controle adequado das flutuações, podem ser consideradas intervenções denominadas terapias avançadas. Entre elas estão a estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation* – DBS), a infusão intestinal contínua de levodopa/carbidopa e as terapias de infusão subcutânea, incluindo apomorfina e, mais recentemente, foslevodopa/foscarbidopa.

A DBS constitui uma das principais estratégias para pacientes cuidadosamente selecionados. Estudos demonstram que a estimulação dos núcleos subtalâmico ou globo pálido interno pode produzir melhora significativa de determinados sintomas motores e permitir redução da carga medicamentosa em indivíduos adequadamente selecionados. Entretanto, a intervenção exige avaliação multidisciplinar rigorosa, especialmente diante da possibilidade de comprometimento cognitivo, alterações psiquiátricas, fragilidade e complicações cirúrgicas (TOFT et al., 2011; WEAVER et al., 2012).

Outra possibilidade é a administração contínua de levodopa, cujo objetivo é reduzir as oscilações plasmáticas associadas ao tratamento oral intermitente. A infusão contínua pode proporcionar maior estabilidade da estimulação dopaminérgica e, conseqüentemente, reduzir períodos de *OFF* em determinados pacientes.

Nesse cenário, a foslevodopa/foscarbidopa representa uma alternativa terapêutica mais recente. Em ensaio clínico randomizado de fase 3, pacientes com DP avançada tratados com infusão subcutânea contínua apresentaram aumento significativamente maior do tempo *ON* sem discinesia problemática e redução do tempo *OFF* quando comparados ao tratamento oral com levodopa/carbidopa (SOILEAU et al., 2022).

Apesar dos avanços terapêuticos, permanece o desafio de determinar qual paciente se beneficiará de cada modalidade e qual seria o momento ideal para sua introdução. A decisão deve considerar não apenas o perfil motor, mas também idade, duração da doença, resposta à levodopa, cognição, sintomas psiquiátricos, comorbidades, capacidade de autocuidado, condições socioeconômicas, disponibilidade de tecnologia e suporte familiar.

Dessa maneira, estudar a evolução clínica da DP em fase avançada é fundamental para compreender as limitações das estratégias convencionais e o papel das terapias avançadas. A análise sistemática das evidências disponíveis pode contribuir para uma abordagem terapêutica mais racional, individualizada e centrada nas necessidades do paciente.

1.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a evolução clínica da doença de Parkinson em fase avançada e os principais desafios relacionados ao seu tratamento, com ênfase nas manifestações motoras e não motoras, nas limitações da terapia convencional e nas evidências relacionadas às terapias avançadas.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) caracterizar as principais manifestações clínicas associadas à progressão da doença de Parkinson;
- b) analisar a evolução das complicações motoras relacionadas à progressão da doença e ao tratamento dopaminérgico;
- c) identificar os principais sintomas não motores associados à doença avançada;

- d) discutir as limitações do tratamento farmacológico convencional;
- e) analisar as principais terapias avançadas utilizadas na doença de Parkinson;
- f) discutir os fatores envolvidos na seleção dos pacientes para estimulação cerebral profunda e terapias de infusão;
- g) avaliar o impacto da progressão da doença e das estratégias terapêuticas sobre funcionalidade e qualidade de vida.

2 METODOLOGIA

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica, estruturada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020). O PRISMA 2020 estabelece recomendações destinadas a aumentar a transparência na descrição das etapas de identificação, seleção, avaliação e síntese dos estudos incluídos em revisões sistemáticas (PAGE et al., 2021).

A elaboração da questão de pesquisa foi orientada pelo modelo PICO, considerando-se:

- **P (Population):** adultos com doença de Parkinson em fase avançada;
- **I (Intervention):** terapias farmacológicas e terapias avançadas;
- **C (Comparison):** tratamento convencional ou diferentes modalidades terapêuticas;
- **O (Outcome):** evolução clínica, controle motor, sintomas não motores, qualidade de vida, funcionalidade e eventos adversos.

A questão norteadora foi definida da seguinte maneira:

Quais são as principais características da evolução clínica da doença de Parkinson em fase avançada e quais estratégias terapêuticas apresentam melhores evidências para o controle das complicações motoras e não motoras nessa população?

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca bibliográfica foi estruturada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library e SciELO.

Foram empregados descritores controlados e termos livres relacionados à doença de Parkinson, sua progressão e tratamento. Entre os principais termos utilizados, destacaram-se:

“Parkinson Disease”, “advanced Parkinson disease”, “advanced-stage Parkinson”, “motor fluctuations”, “dyskinesia”, “non-motor symptoms”, “levodopa”, “deep brain stimulation”, “apomorphine”, “levodopa infusion”, “foslevodopa” e “foscarbidopa”.

Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos **AND** e **OR**, adaptando-se a estratégia às particularidades de cada base de dados.

Uma estratégia conceitual de busca foi:

("Parkinson Disease" OR "Parkinson's disease") AND ("advanced" OR "advanced-stage") AND ("motor fluctuations" OR dyskinesia OR "non-motor symptoms") AND ("levodopa" OR "deep brain stimulation" OR apomorphine OR infusion).

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados elegíveis estudos que:

- a) incluíssem indivíduos adultos com diagnóstico de doença de Parkinson;
- b) abordassem doença avançada ou complicações associadas à progressão da enfermidade;
- c) analisassem manifestações motoras, não motoras, funcionalidade, qualidade de vida ou estratégias terapêuticas;
- d) avaliassem tratamento farmacológico ou terapias avançadas;
- e) fossem publicados em português, inglês ou espanhol;

f) apresentassem metodologia científica suficientemente descrita.

Foram priorizados ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises, especialmente aqueles que apresentassem informações relevantes para os objetivos estabelecidos.

2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos:

- a) estudos realizados exclusivamente em modelos animais;
- b) estudos sobre parkinsonismos secundários sem análise específica da doença de Parkinson idiopática;
- c) relatos de caso isolados;
- d) cartas ao editor e comentários sem dados científicos relevantes;
- e) estudos duplicados;
- f) publicações cujo conteúdo não apresentasse relação direta com os objetivos da revisão.

2.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi estruturada em três etapas: identificação, triagem e elegibilidade.

Inicialmente, foram identificadas as publicações potencialmente relevantes nas bases de dados selecionadas. Após a remoção das duplicatas, os títulos e resumos foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade. Posteriormente, os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis foram analisados.

O processo de seleção deve ser apresentado por meio de fluxograma PRISMA, contendo o número de registros identificados, duplicatas removidas,

estudos avaliados, artigos excluídos e estudos incluídos na síntese final (PAGE et al., 2021).

2.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Para cada estudo selecionado foram consideradas as seguintes informações:

- autor e ano de publicação;
- desenho metodológico;
- tamanho da amostra;
- características clínicas dos participantes;
- duração da doença;
- características da doença avançada;
- intervenção avaliada;
- grupo comparador;
- principais desfechos;
- resultados clínicos;
- eventos adversos;
- limitações metodológicas.

A síntese dos resultados foi realizada de maneira qualitativa devido à heterogeneidade dos desenhos metodológicos, intervenções e instrumentos de avaliação utilizados nos estudos.

3 RESULTADOS

3.1 EVOLUÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE PARKINSON

A evolução da doença de Parkinson caracteriza-se por progressão variável entre os indivíduos, sendo influenciada por fatores relacionados ao fenótipo clínico, idade de início, duração da doença, perfil cognitivo, presença de manifestações não motoras e resposta às terapias dopaminérgicas.

Embora a bradicinesia, o tremor e a rigidez permaneçam como manifestações centrais, a progressão clínica envolve alterações de múltiplos sistemas. Os critérios

da *Movement Disorder Society* reconhecem a importância crescente das manifestações não motoras, embora o parkinsonismo motor permaneça como elemento fundamental para o diagnóstico clínico (POSTUMA et al., 2015).

Com a progressão da doença, observa-se deterioração gradual da capacidade funcional. Atividades como caminhar, levantar-se de uma cadeira, vestir-se, alimentar-se e realizar higiene pessoal podem tornar-se progressivamente difíceis. A perda de independência é agravada pela ocorrência de quedas, congelamento da marcha e comprometimento cognitivo.

A definição de doença avançada permanece complexa porque diferentes pacientes podem atingir elevado grau de incapacidade por mecanismos distintos. Alguns apresentam predomínio de complicações motoras e boa resposta à levodopa, enquanto outros desenvolvem precocemente demência, disautonomia ou alterações axiais com menor responsividade dopaminérgica (ASLAM et al., 2024).

Assim, a classificação da doença avançada deve ser compreendida como multidimensional, considerando simultaneamente aspectos motores, não motores e funcionais.

3.2 FLUTUAÇÕES MOTORAS E FENÔMENO DE *WEARING-OFF*

As flutuações motoras constituem uma das complicações mais relevantes da progressão da doença de Parkinson. O fenômeno está relacionado à redução progressiva da duração do efeito clínico de cada dose de levodopa.

Nas fases iniciais do tratamento, a administração de levodopa costuma produzir melhora relativamente previsível dos sintomas motores. Com a evolução da doença, entretanto, o paciente passa a apresentar períodos nos quais o benefício terapêutico diminui antes da administração da próxima dose.

Esse fenômeno é conhecido como *wearing-off* e pode manifestar-se por retorno da rigidez, lentificação dos movimentos, tremor, dificuldade de marcha e redução da capacidade funcional.

Em fases mais avançadas, os períodos de *OFF* podem tornar-se mais prolongados e imprevisíveis, dificultando o planejamento das atividades cotidianas. O paciente pode apresentar alternância abrupta entre períodos de mobilidade adequada e incapacidade motora importante.

A abordagem dessas flutuações geralmente envolve ajustes no regime de levodopa, fracionamento das doses, utilização de formulações alternativas e associação com outros medicamentos. Entretanto, quando as complicações tornam-se refratárias ao tratamento oral, terapias avançadas podem ser consideradas (FOX et al., 2018).

3.3 DISCINESIAS INDUZIDAS POR LEVODOPA

As discinesias são movimentos involuntários anormais associados principalmente à exposição prolongada à terapia dopaminérgica e à progressão da doença.

O desenvolvimento de discinesias representa um dos principais desafios do tratamento porque existe uma relação complexa entre controle motor e efeitos adversos. A elevação da dose de levodopa pode melhorar o período *OFF*, mas aumentar a intensidade das discinesias.

Consequentemente, o objetivo terapêutico passa a ser encontrar um equilíbrio entre mobilidade e controle dos movimentos involuntários.

A literatura demonstra que estratégias capazes de proporcionar estimulação dopaminérgica mais contínua podem reduzir as oscilações motoras em pacientes selecionados. Essa premissa fundamenta parte importante do desenvolvimento das terapias de infusão contínua (FOX et al., 2018).

3.4 ALTERAÇÕES DA MARCHA, CONGELAMENTO E INSTABILIDADE POSTURAL

As alterações da marcha e do equilíbrio constituem manifestações particularmente incapacitantes da doença avançada.

O congelamento da marcha, conhecido como *freezing*, caracteriza-se pela incapacidade episódica de iniciar ou manter adequadamente a progressão dos passos. O fenômeno pode ser desencadeado por mudanças de direção, passagem por espaços estreitos ou aproximação de obstáculos.

A instabilidade postural aumenta o risco de quedas, traumatismos e perda de independência. Essas manifestações apresentam importância clínica porque podem persistir mesmo quando outros sintomas motores respondem adequadamente à levodopa.

Consequentemente, o tratamento desses pacientes não deve depender exclusivamente do ajuste farmacológico. Fisioterapia, treinamento de marcha, exercícios de equilíbrio, terapia ocupacional e estratégias de prevenção de quedas assumem papel fundamental.

A associação entre comprometimento da mobilidade e redução da qualidade de vida é consistente na literatura. Estudos de síntese indicam que limitações de mobilidade, alterações da marcha e perda de funcionalidade constituem importantes determinantes da qualidade de vida relacionada à saúde em indivíduos com DP (SOH; MORRIS; MCGINLEY, 2011).

3.5 SINTOMAS NÃO MOTORES

A doença de Parkinson deve ser compreendida como uma enfermidade sistêmica do sistema nervoso, e não exclusivamente como um distúrbio do movimento.

Entre as manifestações não motoras destacam-se:

- constipação;
- hipotensão ortostática;
- alterações urinárias;
- distúrbios do sono;
- depressão;
- ansiedade;
- fadiga;

- dor;
- alterações cognitivas;
- alucinações; • disfunções sexuais;
- alterações autonômicas.

Essas manifestações podem ser extremamente incapacitantes e, em determinados pacientes, constituem o principal fator de deterioração da qualidade de vida.

Pfeiffer (2016) destaca que os sintomas não motores permanecem historicamente subvalorizados, apesar de exercerem influência substancial sobre o manejo clínico e sobre a qualidade de vida.

A importância dessas manifestações também foi demonstrada por estudos que identificaram maior associação entre sintomas não motores e qualidade de vida quando comparados a diversas manifestações motoras (SILVERDALE et al., 2015).

3.6 COMPROMETIMENTO COGNITIVO E MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

O comprometimento cognitivo representa uma das principais complicações da progressão da DP. Pode manifestar-se inicialmente por dificuldades de atenção, funções executivas e processamento de informações, podendo evoluir para comprometimento cognitivo mais abrangente.

As manifestações neuropsiquiátricas também podem incluir depressão, ansiedade, apatia, alucinações e alterações comportamentais.

Esses aspectos possuem importância particular na avaliação para terapias avançadas. A presença de comprometimento cognitivo ou alterações psiquiátricas significativas pode limitar a indicação de determinadas intervenções, especialmente procedimentos cirúrgicos como a DBS.

Dessa forma, a avaliação pré-terapêutica deve incorporar instrumentos cognitivos e neuropsiquiátricos, não se restringindo à avaliação motora.

4 DESAFIOS TERAPÊUTICOS NA DOENÇA DE PARKINSON AVANÇADA

4.1 LIMITAÇÕES DA LEVODOPA

A levodopa permanece como o medicamento mais eficaz para controle sintomático das manifestações motoras da DP. Sua eficácia em bradicinesia, rigidez e tremor explica sua posição central no tratamento (FOX et al., 2018).

Entretanto, a progressão da doença modifica a resposta ao tratamento. O paciente passa a apresentar maior dependência da concentração plasmática da levodopa, com redução da duração do efeito de cada dose.

A administração oral intermitente produz picos e vales de concentração do medicamento. Em indivíduos com doença avançada, essa dinâmica pode contribuir para períodos alternados de excesso e deficiência de estimulação dopaminérgica.

A partir desse cenário, o objetivo terapêutico passa a ser não apenas aumentar a quantidade total de dopamina disponível, mas buscar uma estimulação mais contínua e previsível dos receptores dopaminérgicos.

4.2 OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Antes da indicação de terapias avançadas, deve-se avaliar cuidadosamente o regime farmacológico.

O tratamento pode envolver ajustes na frequência de administração da levodopa e associação com diferentes classes medicamentosas, como inibidores da COMT, inibidores da MAO-B e agonistas dopaminérgicos.

Entretanto, a utilização dessas estratégias deve considerar idade, cognição, comorbidades e risco de eventos adversos.

Em pacientes idosos ou cognitivamente vulneráveis, determinados agonistas dopaminérgicos podem aumentar o risco de sonolência, alucinações e alterações comportamentais. Dessa maneira, o aumento do número de medicamentos não necessariamente resulta em melhor controle global da doença.

A decisão terapêutica deve considerar o equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade.

5 TERAPIAS AVANÇADAS

5.1 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA

A estimulação cerebral profunda constitui uma das principais terapias avançadas utilizadas na doença de Parkinson.

A técnica consiste na implantação de eletrodos em estruturas específicas dos circuitos dos núcleos da base, especialmente o núcleo subtalâmico (STN) ou o globo pálido interno (GPi), conectados a um gerador implantável.

A DBS pode produzir melhora significativa de sintomas motores e reduzir flutuações em pacientes adequadamente selecionados.

Em estudo randomizado multicêntrico com acompanhamento de 36 meses, tanto a estimulação do GPi quanto do STN produziram melhora sustentada da função motora, embora alguns aspectos cognitivos tenham apresentado diferenças entre os grupos (WEAVER et al., 2012).

Estudos de acompanhamento prolongado também demonstram manutenção de benefícios motores após DBS em pacientes selecionados, embora a progressão natural da doença continue ocorrendo. Isso é particularmente importante: **a DBS não interrompe a neurodegeneração.**

Com o passar dos anos, sintomas axiais, comprometimento cognitivo e outras manifestações não dopaminérgicas podem continuar evoluindo mesmo diante de bom controle dos sintomas responsivos à estimulação.

Portanto, a seleção do paciente é fundamental.

5.2 SELEÇÃO DO PACIENTE PARA DBS

A indicação de DBS deve envolver avaliação multidisciplinar.

Entre os fatores favoráveis à indicação estão:

- diagnóstico bem estabelecido de DP idiopática;
- boa resposta à levodopa;
- presença de complicações motoras incapacitantes;
- flutuações motoras importantes;
- ausência de contra indicações cirúrgicas relevantes;
- capacidade cognitiva adequada; • expectativas realistas.

Por outro lado, comprometimento cognitivo importante, demência estabelecida, determinadas alterações psiquiátricas e fragilidade significativa podem representar limitações relevantes.

A decisão não deve ser baseada simplesmente na idade cronológica. O estado funcional, cognitivo e clínico global deve ser considerado.

5.3 INFUSÃO CONTÍNUA DE LEVODOPA/CARBIDOPA

A administração contínua de levodopa/carbidopa representa estratégia destinada a reduzir as oscilações associadas à administração oral intermitente.

A infusão intestinal busca manter concentração mais estável do medicamento, reduzindo flutuações motoras em pacientes selecionados.

Essa abordagem pode ser especialmente útil para indivíduos que continuam apresentando resposta à levodopa, mas apresentam períodos de *OFF* difíceis de controlar com o tratamento oral.

Entretanto, o método exige dispositivo de administração e acompanhamento especializado, além de apresentar potenciais complicações relacionadas ao sistema de infusão.

5.4 APOMORFINA

A apomorfina é um agonista dopaminérgico que pode ser administrado por via subcutânea, inclusive em regime de infusão contínua.

Sua principal utilização na doença avançada está relacionada ao controle de períodos de *OFF*.

A administração contínua busca reduzir as oscilações motoras e proporcionar estimulação dopaminérgica mais constante.

Entre as limitações estão reações no local da infusão, náuseas, hipotensão e efeitos neuropsiquiátricos em pacientes suscetíveis.

A seleção adequada e o acompanhamento especializado são fundamentais para maximizar os benefícios.

5.5 FOSLEVODOPA/FOSCARBIDOPA

A foslevodopa/foscarbidopa representa uma evolução importante entre as terapias de administração contínua.

Trata-se de uma formulação solúvel de pró-fármacos de levodopa e carbidopa administrada continuamente por via subcutânea.

Em ensaio clínico randomizado de fase 3, Soileau et al. (2022) avaliaram 141 pacientes com doença de Parkinson avançada. A terapia com foslevodopa/foscarbidopa produziu aumento significativamente maior do tempo *ON* sem discinesia problemática em comparação com levodopa/carbidopa oral, além de maior redução do tempo *OFF*. O aumento médio do tempo *ON* sem discinesia problemática foi de aproximadamente 2,72 horas no grupo tratado com foslevodopa/foscarbidopa, contra 0,97 hora no grupo controle. A redução do tempo *OFF* foi de aproximadamente 2,75 horas contra 0,96 hora, respectivamente (SOILEAU et al., 2022).

Esses resultados demonstram a relevância clínica da administração contínua para pacientes com flutuações motoras importantes.

Entretanto, os eventos adversos foram frequentes, com destaque para manifestações relacionadas ao local de infusão. Assim, apesar de representar importante avanço terapêutico, a modalidade não elimina a necessidade de acompanhamento clínico contínuo.

6 QUALIDADE DE VIDA E FUNCIONALIDADE

A qualidade de vida deve ser considerada um dos principais desfechos no tratamento da doença de Parkinson avançada.

O sucesso terapêutico não pode ser avaliado exclusivamente por uma melhora numérica em escalas motoras. Uma intervenção que reduza tremor ou rigidez, mas não melhore autonomia, mobilidade ou participação social, pode apresentar benefício clínico limitado para determinado paciente.

Uma revisão sistemática sobre qualidade de vida demonstrou que fatores relacionados à mobilidade, participação social, funcionamento psicossocial e sintomas não motores exercem influência importante sobre a percepção de qualidade de vida dos indivíduos com DP (SILVERDALE et al., 2015).

Além disso, a experiência do paciente envolve dimensões que não são completamente capturadas pelos instrumentos tradicionais de avaliação motora. Revisão qualitativa publicada em 2024 demonstrou que a qualidade de vida em pessoas com Parkinson é influenciada por aspectos relacionados à experiência da doença, assistência à saúde, vida cotidiana, relações sociais, identidade, espiritualidade e ambiente (HOLDEN et al., 2024).

Dessa maneira, o cuidado na fase avançada deve incluir medidas de suporte, fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, nutrição, acompanhamento psicológico e participação ativa do cuidador.

7 ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

A complexidade clínica da doença de Parkinson avançada torna inadequada uma abordagem exclusivamente neurológica ou farmacológica. A progressão da doença envolve alterações motoras, cognitivas, autonômicas, psiquiátricas, nutricionais e funcionais, exigindo a participação articulada de diferentes profissionais da saúde. A abordagem multidisciplinar está associada à melhora do controle dos sintomas, da funcionalidade, da adesão ao tratamento e da qualidade de vida dos pacientes (PFEIFFER, 2016; SILVERDALE et al., 2015).

A fisioterapia desempenha papel importante na manutenção da mobilidade, prevenção de quedas, treinamento de marcha e preservação da capacidade funcional. Intervenções fisioterapêuticas podem incluir exercícios de equilíbrio, treinamento de transferências, estratégias para redução do congelamento da marcha, fortalecimento muscular e orientação para prevenção de acidentes no ambiente domiciliar. Essas medidas são particularmente relevantes porque alterações da marcha e instabilidade postural podem persistir mesmo quando os sintomas motores responsivos à levodopa estão adequadamente controlados (SOH; MORRIS; MCGINLEY, 2011).

A terapia ocupacional pode auxiliar na adaptação das atividades de vida diária e do ambiente doméstico, buscando preservar a independência e reduzir os riscos relacionados à incapacidade motora. A utilização de dispositivos auxiliares, a reorganização dos espaços da residência e a adaptação de utensílios podem facilitar a alimentação, o vestuário, a higiene pessoal e a locomoção. Além disso, o terapeuta ocupacional pode orientar o paciente e seus familiares quanto à conservação de energia e à realização segura das atividades cotidianas (SILVERDALE et al., 2015).

A fonoaudiologia é particularmente relevante diante de disfagia, alterações da comunicação e risco de aspiração. A disfagia pode comprometer a ingestão adequada de alimentos e líquidos, favorecer perda ponderal e aumentar o risco de pneumonia aspirativa. As alterações da fala, por sua vez, podem dificultar a comunicação e contribuir para o isolamento social. A avaliação fonoaudiológica permite identificar alterações da deglutição, orientar consistências alimentares e desenvolver estratégias para melhorar a comunicação e a segurança alimentar.

O acompanhamento nutricional torna-se importante em pacientes com perda ponderal, disfagia, constipação ou dificuldade de alimentação. A doença avançada pode estar associada à redução da ingestão alimentar, aumento do gasto energético decorrente das discinesias, alterações gastrointestinais e dificuldade para preparar ou consumir refeições. A intervenção nutricional deve ser individualizada, considerando o estado clínico, a capacidade funcional, a presença de disfagia e o esquema medicamentoso utilizado (PFEIFFER, 2016).

A psicologia e a psiquiatria podem contribuir para o manejo de depressão, ansiedade, alterações comportamentais, alucinações e sofrimento psicológico. Os sintomas neuropsiquiátricos são frequentes na doença de Parkinson e podem comprometer significativamente a adesão ao tratamento, a autonomia e a qualidade de vida. Além disso, alterações cognitivas e comportamentais podem dificultar a participação do paciente nas decisões terapêuticas e aumentar a sobrecarga dos cuidadores (PFEIFFER, 2016).

A enfermagem também exerce função essencial no acompanhamento longitudinal, especialmente na educação em saúde, organização dos horários das medicações, identificação precoce de complicações, prevenção de lesões e orientação dos familiares. Em pacientes submetidos a terapias de infusão ou estimulação cerebral profunda, a equipe de enfermagem pode auxiliar no reconhecimento de eventos adversos e no manejo dos dispositivos terapêuticos.

Além disso, a participação do cuidador deve ser considerada componente fundamental da assistência. A progressão da incapacidade pode gerar importante sobrecarga física e emocional, tornando necessário oferecer orientação e suporte também aos familiares. A sobrecarga do cuidador pode estar relacionada à dependência funcional, aos distúrbios do sono, às alterações cognitivas, às alucinações e aos sintomas comportamentais do paciente. Portanto, o planejamento terapêutico deve incluir avaliação das condições do cuidador e estratégias de apoio à família (SILVERDALE et al., 2015).

A atuação integrada da equipe permite estabelecer objetivos terapêuticos realistas e acompanhar a evolução clínica de forma mais abrangente. Nesse sentido, o tratamento deve ser centrado no paciente, considerando suas preferências, valores, condições sociais, capacidade de autocuidado e rede de apoio. A qualidade da assistência não deve ser avaliada apenas pela redução dos sintomas motores, mas também pela preservação da autonomia, participação social e qualidade de vida (HOLDEN et al., 2024).

8 CUIDADOS PALIATIVOS NA DOENÇA AVANÇADA

A introdução de cuidados paliativos na doença de Parkinson não deve ser interpretada como sinônimo de terminalidade. Os cuidados paliativos podem ser incorporados precocemente ao tratamento de doenças crônicas progressivas, com o objetivo de aliviar sintomas, reduzir sofrimento e melhorar a qualidade de vida do paciente e de sua família (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O conceito contemporâneo de cuidados paliativos envolve controle de sintomas, comunicação, tomada de decisão compartilhada, suporte psicossocial e manutenção da qualidade de vida em pacientes com doenças crônicas complexas. Na doença de Parkinson, essa abordagem deve ser integrada ao tratamento neurológico convencional, e não necessariamente substituí-lo.

Na DP avançada, os cuidados paliativos podem ser particularmente importantes diante de disfagia, perda funcional, demência, dor, sintomas psiquiátricos, quedas recorrentes e aumento da dependência. Essas manifestações podem causar sofrimento significativo e, em muitos casos, não respondem adequadamente às intervenções dopaminérgicas. O controle sintomático deve, portanto, considerar medidas farmacológicas e não farmacológicas, além das necessidades emocionais e sociais do paciente (PFEIFFER, 2016).

A integração precoce dessa abordagem permite discutir objetivos terapêuticos, planejamento antecipado de cuidados e preferências do paciente antes que ocorra comprometimento cognitivo significativo. Essas discussões podem incluir decisões relacionadas à hospitalização, alimentação, tratamento de infecções, utilização de dispositivos, suporte respiratório e continuidade ou suspensão de determinadas intervenções em fases de maior fragilidade.

A comunicação entre profissionais, pacientes e familiares deve ser clara, gradual e adaptada ao nível de compreensão do indivíduo. O planejamento antecipado contribui para garantir que as decisões futuras estejam alinhadas aos valores e desejos do paciente, especialmente quando ele não puder mais expressar sua vontade de maneira autônoma.

Os cuidados paliativos também podem auxiliar no manejo da sobrecarga familiar e do sofrimento dos cuidadores. A progressão da doença frequentemente exige aumento do tempo dedicado à assistência, podendo provocar exaustão física, ansiedade, depressão e dificuldades financeiras. O suporte à família deve, portanto, fazer parte do plano terapêutico.

Em fases avançadas, a equipe deve avaliar regularmente sintomas como dor, dispneia, disfagia, constipação, ansiedade, depressão, insônia, agitação e alucinações. A identificação sistemática dessas manifestações permite intervenções mais precoces e evita que o sofrimento seja atribuído exclusivamente à evolução inevitável da doença.

A abordagem paliativa também é importante durante períodos de hospitalização ou diante de complicações agudas. Pacientes com DP avançada apresentam maior risco de delirium, imobilidade, disfagia e descompensação funcional durante internações. A atuação conjunta entre neurologia, cuidados paliativos, enfermagem, fisioterapia, fonoaudiologia e demais profissionais pode reduzir complicações e favorecer a continuidade do cuidado.

Dessa forma, os cuidados paliativos devem ser compreendidos como parte integrante da assistência à doença de Parkinson avançada. Sua finalidade não é antecipar a morte, mas promover cuidado proporcional, controle adequado dos sintomas, respeito à autonomia e melhor qualidade de vida para o paciente e seus familiares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020; HOLDEN et al., 2024).

9 DISCUSSÃO

A literatura analisada demonstra que a doença de Parkinson avançada constitui uma fase de elevada complexidade clínica, na qual os objetivos terapêuticos devem ser progressivamente individualizados.

Um dos principais achados da literatura é que a progressão da doença não pode ser definida exclusivamente pela gravidade do parkinsonismo. O conceito de doença avançada envolve interação entre sintomas motores, manifestações não

motoras, comprometimento funcional e necessidade crescente de cuidados (ASLAM et al., 2024).

As complicações motoras relacionadas à levodopa representam importante ponto de inflexão na trajetória clínica. Embora o medicamento continue sendo essencial, a resposta torna-se progressivamente menos previsível. O desenvolvimento de flutuações e discinesias cria um cenário em que simplesmente aumentar a dose pode não representar a melhor estratégia.

Essa limitação explica o desenvolvimento das terapias de estimulação dopaminérgica contínua. A infusão de levodopa e as formulações subcutâneas buscam reduzir a variabilidade farmacocinética associada à administração oral intermitente.

Os resultados obtidos com foslevodopa/foscarbidopa são particularmente relevantes nesse contexto. O ensaio clínico de Soileau et al. (2022) demonstrou diferença superior a uma hora e meia no aumento do tempo *ON* sem discinesia problemática em favor da infusão contínua, além de redução superior a uma hora e meia no tempo *OFF* em comparação com a levodopa/carbidopa oral.

Apesar disso, a presença de eventos adversos relacionados ao local da infusão demonstra que maior eficácia motora não significa ausência de limitações terapêuticas.

A DBS apresenta outra lógica terapêutica. Diferentemente das terapias de infusão, trata-se de uma intervenção neuromodulatória capaz de modificar diretamente a atividade dos circuitos motores envolvidos na doença.

Os estudos demonstram benefícios motores importantes, inclusive em seguimentos prolongados. Entretanto, a progressão de manifestações não dopaminérgicas limita a capacidade da DBS de controlar integralmente a doença. Estudos de longo prazo demonstram que sintomas motores responsivos podem permanecer controlados, enquanto alterações cognitivas, axiais e outras manifestações podem continuar progredindo (WEAVER et al., 2012).

Essa característica evidencia uma questão central: **as terapias avançadas são terapias sintomáticas e não modificadoras da doença.**

Portanto, a escolha terapêutica deve considerar o fenótipo predominante.

Pacientes com flutuações motoras importantes e boa resposta à levodopa podem apresentar benefício significativo com terapias contínuas. Pacientes adequadamente selecionados para DBS podem apresentar melhora expressiva das complicações motoras. Entretanto, indivíduos com comprometimento cognitivo significativo, manifestações neuropsiquiátricas graves ou sintomas axiais pouco responsivos podem obter benefícios mais limitados de determinadas intervenções.

Outro aspecto fundamental é a qualidade de vida.

O tratamento não deve ter como único objetivo aumentar o tempo *ON*. É necessário verificar se esse aumento se traduz em maior autonomia, capacidade de realizar atividades, redução de quedas, melhora da comunicação e participação social.

A literatura demonstra que os sintomas não motores apresentam grande impacto sobre qualidade de vida. Depressão, fadiga, dor, alterações cognitivas, distúrbios do sono e disautonomia podem representar determinantes mais importantes da percepção de bem-estar do que algumas manifestações motoras (PFEIFFER, 2016; SILVERDALE et al., 2015).

Essa constatação reforça a necessidade de uma abordagem multidisciplinar.

Outro desafio é o momento ideal para encaminhamento às terapias avançadas. Historicamente, essas intervenções foram frequentemente reservadas para estágios muito avançados da doença. Entretanto, o desenvolvimento de novas tecnologias e a compreensão dos efeitos da progressão clínica têm estimulado discussões sobre encaminhamento mais precoce para avaliação especializada.

A decisão deve considerar o risco de esperar até que o paciente desenvolva complicações irreversíveis, como comprometimento cognitivo importante, fragilidade e perda funcional grave.

Por outro lado, indicar procedimentos complexos de forma indiscriminada também não é adequado.

Assim, o conceito mais apropriado é o de **janela terapêutica individualizada**, na qual o paciente apresenta complicações suficientes para justificar uma intervenção avançada, mas ainda mantém características clínicas que permitam obter benefício significativo.

A avaliação dessa janela requer acompanhamento longitudinal.

Nesse sentido, neurologistas especializados em distúrbios do movimento possuem papel fundamental na identificação precoce de pacientes que podem se beneficiar de terapias avançadas.

Além disso, a decisão deve ser compartilhada com o paciente e seus familiares. O indivíduo precisa compreender benefícios esperados, riscos, limitações e necessidade de acompanhamento.

Outro elemento importante é o acesso. Terapias avançadas apresentam custos elevados e dependem de infraestrutura especializada. Portanto, diferenças na disponibilidade de centros especializados podem influenciar diretamente quais pacientes têm acesso a essas intervenções.

Esse problema possui relevância particular em sistemas de saúde públicos e em regiões com menor disponibilidade de centros especializados.

Dessa maneira, embora a literatura demonstra avanços significativos no controle das complicações motoras, permanecem lacunas relacionadas ao tratamento das manifestações não motoras, à progressão cognitiva e à individualização da escolha terapêutica.

A doença de Parkinson avançada permanece, portanto, um cenário no qual o tratamento deve ser continuamente reavaliado.

10 LIMITAÇÕES

A presente revisão apresenta limitações relacionadas à heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis. Diferentes pesquisas utilizam critérios distintos para definir doença avançada, instrumentos variados para avaliação motora e não motora e diferentes períodos de acompanhamento.

Além disso, algumas comparações entre terapias avançadas são realizadas de forma indireta, dificultando a determinação de superioridade absoluta entre as diferentes modalidades.

A heterogeneidade dos pacientes também representa importante limitação, uma vez que idade, duração da doença, fenótipo clínico, estado cognitivo e presença de comorbidades podem modificar significativamente os resultados terapêuticos.

Por fim, a evolução contínua das tecnologias de infusão e neuromodulação faz com que novas evidências sejam incorporadas constantemente, sendo necessária atualização periódica da literatura.

11 CONCLUSÃO

A doença de Parkinson em fase avançada representa uma condição clínica complexa, progressiva e multidimensional, caracterizada não apenas pela intensificação dos sintomas motores, mas também pelo aumento da carga de manifestações não motoras, comprometimento funcional, perda de autonomia e necessidade crescente de suporte.

As flutuações motoras, o fenômeno de *wearing-off*, as discinesias, o congelamento da marcha, a instabilidade postural e as quedas constituem importantes desafios nessa fase. Paralelamente, sintomas como comprometimento cognitivo, depressão, ansiedade, distúrbios do sono, disautonomia, constipação, dor e alterações neuropsiquiátricas podem exercer impacto ainda maior sobre a qualidade de vida.

A levodopa permanece como a principal terapia sintomática para as manifestações motoras, porém sua administração convencional torna-se

progressivamente limitada diante do desenvolvimento de flutuações e discinesias. Nesse contexto, terapias avançadas, como estimulação cerebral profunda, infusão contínua de levodopa/carbidopa, apomorfina e foslevodopa/foscarbidopa, constituem alternativas relevantes para pacientes selecionados.

As evidências disponíveis indicam que essas estratégias podem aumentar o tempo *ON*, reduzir períodos *OFF* e melhorar determinados aspectos da funcionalidade. Entretanto, seus benefícios devem ser analisados individualmente, considerando riscos, eventos adversos, estado cognitivo, manifestações psiquiátricas, comorbidades, capacidade funcional, suporte familiar e preferências do paciente.

A DBS apresenta eficácia significativa sobre determinadas manifestações motoras, mas não impede a progressão da neurodegeneração nem controla integralmente sintomas axiais, cognitivos e não motores. De maneira semelhante, as terapias de infusão podem melhorar o controle motor, mas apresentam limitações relacionadas aos dispositivos, eventos adversos e necessidade de acompanhamento especializado.

Conclui-se que o manejo da doença de Parkinson avançada deve abandonar uma abordagem exclusivamente centrada no controle motor e adotar um modelo multidimensional, individualizado e centrado no paciente. A preservação da autonomia, funcionalidade e qualidade de vida deve constituir o principal objetivo terapêutico.

Nesse cenário, a identificação precoce das complicações e o encaminhamento oportuno para centros especializados são fundamentais para que o paciente seja avaliado dentro de uma possível janela terapêutica para intervenções avançadas. Além disso, a integração entre neurologia, fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, psicologia, nutrição, enfermagem, psiquiatria e cuidados paliativos é essencial para enfrentar a complexidade da fase avançada.

Embora os avanços terapêuticos das últimas décadas tenham ampliado significativamente as possibilidades de controle das complicações motoras, ainda são necessárias pesquisas comparativas de maior qualidade para determinar a

melhor sequência terapêutica, o momento ideal para introdução das terapias avançadas e estratégias mais eficazes para o tratamento dos sintomas não motores e da progressão cognitiva.

REFERÊNCIAS

ASLAM, S. et al. "Advanced" Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism & Related Disorders*, [S. l.], 2024.

FOX, Susan H. et al. International Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, [S. l.], v. 33, n. 8, p. 1248-1266, 2018. DOI: 10.1002/mds.27372.

HOLDEN, Sarah K. et al. The quality in quality of life in Parkinson's disease: a qualitative meta-synthesis. *Movement Disorders Clinical Practice*, [S. l.], 2024.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, London, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PFEIFFER, Ronald F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, [S. l.], v. 22, supl. 1, p. S119-S122, 2016. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004.

POSTUMA, Ronald B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, [S. l.], v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015. DOI: 10.1002/mds.26424.

SILVERDALE, M. A. et al. Health-related quality of life in patients with Parkinson's disease: a systematic review based on the ICF model. *Parkinsonism & Related Disorders*, [S. l.], 2015.

SOH, Sze-Ee; MORRIS, Meg E.; MCGINLEY, Jennifer L. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, [S. l.], 2011. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.012.

SOILEAU, Michael J. et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, [S. l.], v. 21, n. 12, p. 1099-1109, 2022. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00400-8.

TOFT, Mathias et al. Long-term efficacy and mortality in Parkinson's disease patients treated with subthalamic stimulation. *Movement Disorders*, [S. l.], 2011. DOI: 10.1002/mds.23817.

WEAVER, Frances M. et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*, [S. l.], 2012.

VOLKMANN, Jens et al. Parkinson's disease advanced therapies – a systematic review: more unanswered questions than guidance. [S. l.], 2020.