

## **Impactos globais da infecção por COVID-19 em pacientes com a doença de Parkinson: uma revisão integrativa**

**Global impacts of COVID-19 infection in patients with Parkinson's disease: an integrative review**

**Impactos globales de la infección por COVID-19 en pacientes con enfermedad de Parkinson: una revisión integrativa**

Recebido: 17/01/2021 | Revisado: 19/01/2021 | Aceito: 20/01/2021 | Publicado: 24/01/2021

### **Karina Maia Paiva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8492-9375>  
Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: [karinampaiva@hotmail.com](mailto:karinampaiva@hotmail.com)

### **Rodrigo Freire Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1685-3107>  
Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: [rodrigo\\_cdsl2@hotmail.com](mailto:rodrigo_cdsl2@hotmail.com)

### **Gabriel Sousa da Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7101-8492>  
Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: [gabriel.rocha9295@gmail.com](mailto:gabriel.rocha9295@gmail.com)

### **Paulo Leonardo Araújo de Gois Morais**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9162-2280>  
Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: [pauloleonardo87@hotmail.com](mailto:pauloleonardo87@hotmail.com)

### **Dayane Pessoa de Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2366-4024>  
Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: [dayanepessoa@gmail.com](mailto:dayanepessoa@gmail.com)

### **Lucídio Clebeson de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2033-7546>  
Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: [lucidioclebeson@hotmail.com](mailto:lucidioclebeson@hotmail.com)

### **Fausto Pierdoná Guzen**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5458-7236>  
Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: [faustoguzen@uern.br](mailto:faustoguzen@uern.br)

### **José Rodolfo Lopes de Paiva Cavalcanti**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1554-3249>  
Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: [joserodolfo@uol.com.br](mailto:joserodolfo@uol.com.br)

### **Resumo**

O surto pandêmico de infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV (COVID-19) é alvo pesquisas para compreender suas repercussões em pacientes com doenças neurológicas, como a doença de Parkinson. Este artigo visa discutir as evidências na literatura científica sobre os riscos e complicações da pandemia por COVID-19 sobre portadores de Parkinson. Foram realizadas buscas de artigos em inglês, português ou espanhol por meio das bases de dados PubMed, Lilacs, ScienceDirect e SciELO, usando os descritores de forma associada: "Coronavirus Infections" OR "COVID-19" AND "Parkinson Disease" sobre os anos de 2019 e 2020. Foram encontrados 268 resultados que, após aplicados critérios de inclusão e exclusão, foram reduzidos a 23 artigos. A análise dos itens indica que a pandemia contribui para estresse psicológico e está relacionado com a piora de sintomas não-motores e motores. Os sintomas são agravados por dificuldades de acesso ao atendimento de saúde, acesso às medicações e da manutenção de tratamentos especializados. Em pacientes com infecção por COVID-19 esta pode levar a desregulação imune, morte neuronal e alterações no metabolismo dopaminérgico além de que a ativação inflamatória poderia agravar a sinucleinopatia. A doença de Parkinson por si não representa um aumento de risco de infecção, no entanto a idade média dos pacientes e comorbidades desse grupo são fatores que aumentam as chances de hospitalização e morte após contrair COVID-19. Nessa perspectiva, estratégias protetoras como exercício físico, fisioterapia, dinâmicas psicossociais e ferramentas de telemedicina são essenciais e tem de ser adaptadas para promover o cuidado de saúde em tempos isolamento. Incluir o resumo.

**Palavras-chave:** Pandemias; Infecções por Coronavirus; Doença de Parkinson.

### Abstract

The pandemic Coronavirus 2019-nCoV (COVID-19) outbreak is target of research to understand its consequences in patients with neurological diseases, such as Parkinson's disease. This article aims to discuss the evidence in scientific literature about the risks and complications of the COVID-19 pandemic on Parkinson's patients. Searches for articles in English, Portuguese or Spanish were carried out using the PubMed, PubMed, Lilacs, ScienceDirect and SciELO databases, using the associated descriptors: "Coronavirus Infections" OR "COVID-19" AND "Parkinson Disease" about years 2019 and 2020. 268 results were found that, after applying inclusion and exclusion criteria, were reduced to 23 articles. The analysis indicates that the pandemic contributes to psychological stress and is related to the worsening of non-motor and motor symptoms. Symptoms are aggravated by difficulties in health care access, access to medications and maintenance of specialized treatments. In patients with COVID-19 infection, this can lead to immune dysregulation, neuronal death and changes in dopaminergic metabolism, in addition to inflammatory activation that could worsen synucleinopathy. Parkinson's disease itself does not represent an increased risk of infection, however the average age of patients and comorbidities in this group are factors that increase the chances of hospitalization and death after contracting COVID-19. In this perspective, protective strategies such as physical exercise, physiotherapy, psychosocial dynamics and telemedicine tools are essential and must be adapted to promote health care in times of isolation.

**Keywords:** Pandemics; Coronavirus infections; Parkinson disease.

### Resumen

La pandemia del Coronavirus 2019-nCoV (COVID-19) es objeto de investigaciones para comprender sus repercusiones en pacientes con enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson. Este artículo tiene como objetivo discutir la evidencia en la literatura científica sobre los riesgos y complicaciones de la pandemia de COVID-19 para los pacientes de Parkinson. Se realizaron búsquedas de artículos en inglés, portugués o español utilizando las bases de datos PubMed, PubMed, Lilacs, ScienceDirect y SciELO, utilizando los descriptores asociados: "Coronavirus Infections" OR "COVID-19" AND "Parkinson Disease" sobre años 2019 y 2020. Se encontraron 268 resultados que, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se redujeron a 23 artículos. El análisis indica que la pandemia contribuye al estrés psicológico y está relacionado con la peora de los síntomas no motores y motores. Los síntomas se agravan por las dificultades para acceder a servicios de salud, medicinas y el mantenimiento de los tratamientos especializados. En pacientes infectados por COVID-19, esto puede conducir a una desregulación inmunológica, muerte neuronal y cambios en el metabolismo dopaminérgico, además de una activación inflamatoria que podría empeorar la sinucleinopatía. La enfermedad de Parkinson no representa un mayor riesgo de infección, sin embargo la edad de los pacientes y sus comorbilidades son factores que aumentan las probabilidades de hospitalización y muerte después de contraerse COVID-19. En esta perspectiva, estrategias protectoras como el ejercicio físico, la fisioterapia, la dinámica psicosocial y las herramientas de telemedicina son fundamentales y deben adaptarse para promover la atención sanitaria en tiempos de aislamiento.

**Palabras clave:** Pandemias; Infecciones por Coronavirus; Enfermedad de Parkinson.

## 1. Introdução

O surto pandêmico de infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV (COVID-19) é alvo pesquisas para compreender suas repercussões clínicas, epidemiológicas e particularmente as neurológicas nos indivíduos acometidos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2020), 80% dos pacientes acometidos com a COVID-19 apresentam quadro assintomático e cerca de 20% dos casos podem requerer atendimento hospitalar de urgência. Os vírus respiratórios comumente infectam o trato respiratório superior humano, causando principalmente doenças de quadro leve a moderado, podendo agravar outros sintomas, principalmente em pacientes que já sofrem com outras comorbidades (Brasil, 2020).

A pandemia já infectou mais de 44 milhões de pessoas no mundo (WHO, 2020), alterando significativamente a vida, a saúde mental e os cuidados médicos recomendados para pacientes com distúrbios neurológicos, como os portadores da Doença de Parkinson (DP) e demais pacientes com distúrbios de movimento (Papa et al., 2020). A DP é considerada uma doença neurodegenerativa crônica progressiva que se manifesta com principais sintomas motores, tremor, bradicinesia e rigidez e sintomas não motores, incluindo demência, psicose e disfunção autonômica, que podem se manifestar conforme a progressão da doença (Sveinbjornsdottir, 2016). Os sintomas motores da DP podem ser acentuados por agravo de qualquer doença acometida pelo paciente, como por exemplo, as virais respiratórias no caso da COVID-19. Os pacientes quando acometidos por uma doença viral, podem notar agravo nos sintomas de bradicinesia, de rigidez ou ter e/ou piorar quadros de alucinações, podendo ou não estes estarem associados à sintomatologia do quadro clínico da infecção pelo vírus (Elbeddini et al., 2020).

Embora todos sejam suscetíveis à infecção, pacientes idosos apresentam mais chances de sintomas graves e morte. O perfil do paciente com DP comporta idosos comumente portadores de outras comorbidades como doenças cardiovasculares, doenças mentais, o que agrava a classificação nos grupos de alto risco relacionados à COVID-19 (Elbeddini et al., 2020). Existem diversas preocupações quanto ao paciente com DP, principalmente no cuidado a partir da equipe médica com os pacientes, na elucidação de novos métodos e tecnologias de tratamento em frente à pandemia e na atenuação dos efeitos físicos e mentais relatados. Dessa forma, o objetivo do estudo foi o de discutir as evidências atuais na literatura científica sobre os riscos e complicações ocasionados pela pandemia por COVID-19 sobre pacientes portadores da DP.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Natureza do estudo**

Este estudo qualitativo é uma revisão da literatura do tipo integrativa. Sua execução baseou-se em 6 etapas metodológicas: I. Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; II. Estabelecimento dos critérios elegibilidade para busca na literatura e para inclusão ou exclusão de estudos; III. Definição dos dados de interesse a serem extraídos; IV. Exame dos dados incluídos na revisão integrativa; V. Interpretação dos resultados; VI. Apresentação da síntese do conhecimento (Beyea & Nichll, 1998; Pereira et al., 2018).

### **2.2 Questão norteadora**

A questão norteadora da pesquisa foi: “Quais os principais riscos e complicações decorrentes da infecção por Coronavírus (COVID-19) para o portador da DP?”

### **2.3 Estratégia de busca**

Foram selecionados os bancos de dados literários para a pesquisa: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>); Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (<https://lilacs.bvsalud.org/>); Scientific Eletronic Library Online (SciELO) (<https://scielo.org/>); ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com>). A pesquisa nos bancos foi realizada no período de setembro de 2020 e optou-se por aplicar os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)/ Medical Subject Headings (MeSH): de forma associada na *string* de busca: (“Coronavirus Infections” OR “COVID-19”) AND “Parkinson Disease”.

### **2.4 Critérios de elegibilidade**

#### **2.4.1 Critérios de inclusão**

Trabalhos publicados como artigos originais, observacionais ou clínicos, e de revisão sistemática publicados entre os anos 2019-2020 (setembro), em língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

#### **2.4.2 Critérios de exclusão**

Excluíram-se artigos incompletos e trabalhos publicados em outros formatos como relatos de casos, comentários, cartas ao editor, resenhas, resumos/artigos publicados em anais de eventos, dissertações, teses e editoriais de periódicos fora do tema proposto além de duplicações.

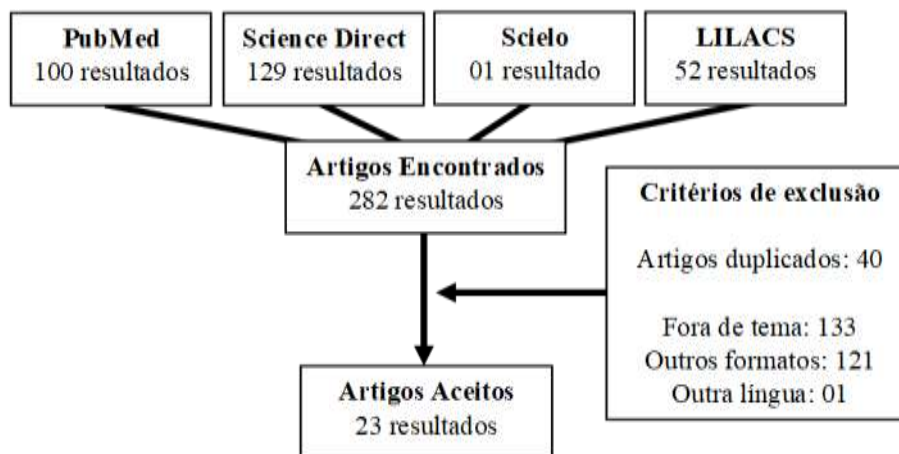
### **2.5 Análise e interpretação dos dados**

Os achados obtidos dos trabalhos aceitos foram comparados e em seguida feita a síntese dos dados, resumidos em uma tabela dividida em: Autor/ano; Objetivo do estudo; Tipo do estudo; Conclusões.

### 3. Resultados

Ao final da pesquisa nos repositórios obteve-se 282 resultados iniciais que após aplicados os critérios de elegibilidade resultaram em 23 artigos finais esquematizado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Autores.

Os principais pontos relatados dos artigos inclusos se encontram descritos no Quadro 1.

**Quadro 1.** Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	Autor/ano	Objetivo do estudo	Tipo do estudo	Conclusões
1.	de Marcaida et al., 2020	Descrever as características demográficas e quadro clínico de pacientes com foco em fatores interferentes na evolução da doença.	Revisão de registros médicos junto de entrevistas por telefone em centros de desordens motoras.	Chance elevada de hospitalização e morte por COVID-19 para portadores de desordem motora. Além de apresentarem estado mental alterado, fraqueza generalizada e piora da mobilidade.
2.	Ferini-Strambi & Salsone, 2020	Avaliar a vulnerabilidade entre patologias neurológicas com diferentes causas e alvos etários para a infecção e desenvolvimento do COVID-19.	Revisão da literatura científica.	A Doença de Parkinson por si não incrementa o risco de infecção e o desenvolvimento dos sintomas respiratórios. Pacientes infectados apresentaram piora dos sintomas motores do Parkinson e ansiedade. Pacientes em isolamento social experienciaram aumento de estresse, ansiedade além de menor atividade física e reduziram a frequência ao hospital para evitar o risco de infecção.
3.	Sulzer et al., 2020	Discutir dados da pesquisa básica e prática clínica	Revisão da literatura científica.	Ainda não há evidências conclusivas se há expressão d receptor ACE2 em células nervosas

		sobre COVID-19 em relação ao encéfalo, com foco em portadores da Doença de Parkinson.		humanas. A sintomatologia variada pode ser atribuída a linfócitos T reativos a antígenos virais de infecções de coronavírus anteriores somado as condições clínicas pré-existentes. Não houve relato de Parkinson causado por COVID-19.
4.	Fasano, Cereda, et al., 2020	Identificar se portadores de Parkinson tem maior risco de contrair COVID-19, quais seus fatores de risco associados, e se suas manifestações clínicas diferem da população geral.	Aplicação de questionário em pesquisa caso-controle para 1486 portadores de Parkinson.	Os pacientes com Parkinson acometidos com COVID-19 tendiam ser mais jovens, com maior tendência a ter doença pulmonar obstrutiva crônica, obesos e não suplementados com vitamina D. O risco de contrair COVID-19 e de mortalidade não teve diferença da população geral.
5.	Bhidayasiri et al., 2020	Explorar os riscos da COVID-19 para o portador de Parkinson quanto a sua dificuldade na conduta de tratamento, susceptibilidade à infecção, impacto nos sintomas de Parkinson, sequelas de longo prazo.	Revisão da literatura científica.	Parkinson em si ainda não é considerado um fator de risco, mas o portador típico tem idade avançada com imunidade adaptativa prejudicada e presença de comorbidades cardiovasculares e disfunções respiratórias prévias. A infecção por COVID-19 pode levar pioras da sintomatologia após infecção sistêmica.
6.	Schirinzi, Landi, et al., 2020	Compilar evidências clínicas para justificar a investigação da infecção do COVID-19. como um fator de risco para doenças neurológicas.	Revisão narrativa da literatura científica.	O surgimento de Parkinson após a infecção é uma probabilidade a ser investigada. A invasão do sistema nervoso pode ativar vias de patogênese do Parkinson com o acúmulo de alfa-sinucleína pelo estado de inflamação sistêmica, além de aumento de sintomas gastrointestinais causados pelo vírus e a progressão de comorbidades psiquiátricas associadas com a inflamação.
7.	Cilia et al., 2020	Investigar os efeitos da infecção por COVID-19 em sintomas motores e não- motores em uma coorte de Parkinson baseada em comunidade e quais os fatores contribuintes para a manifestação sintomática	Estudo caso-controle, observacional baseado em comunidade com pacientes com Parkinson e COVID-19 contra o controle de pacientes com Parkinson pré-pandemia, durante 3	No grupo com Parkinson e COVID-19 houve piora dos sintomas motores e não-motores com ajuste terapêutico em 1/3 dos casos. Nos sintomas não-motores problemas urinários e fadiga foram os principais sem falhas autonômicas. As funções cognitivas foram afetadas em menor grau.

		do COVID-19.	meses.	
8.	Hall & Church, 2020	Investigar os efeitos protetores do exercício físico no sistema imunológico em pacientes com Parkinson contra a infecção do COVID-19.	Revisão da literatura científica.	O exercício pode melhorar saúde e os sintomas do Parkinson, estimular a imunidade e tem o potencial de reduzir a neuroinflamação. Exercício contínuo em intensidade moderada é recomendado a ser aplicado como estratégia neuroprotetora.
9.	Tarolli et al., 2020	Demonstrar a viabilidade e confiabilidade de visitas remotas em um ensaio clínico fase 3 com portadores de Parkinson.	Estudo de visitas por vídeo com pacientes com Parkinson sendo avaliado a realização de comparação entre resultados obtidos pessoalmente e por vídeo além da opinião dos pacientes.	Visitas por vídeo são viáveis e confiáveis para os pacientes. Elas são mais curtas, diminuem o desconforto ao paciente e permitem a condução segura de pesquisas remotas.
10.	Santos-García et al., 2020	Caracterizar o impacto da pandemia do COVID-19 em pacientes espanhóis com Doença de Parkinson.	Estudo transversal, observacional e descritivo. Enquete anônima online com 95 questões distribuídas aos pacientes.	Mais da metade dos pacientes relataram piora dos sintomas: bradicinesia, problemas do sono, rigidez, distúrbios na marcha, ansiedade, dor, fadiga. Depressão, tremor e alterações na alimentação. Em pacientes com COVID-19, patologias cardiovasculares eram mais comuns.
11.	Prasad et al., 2020b	Explorar os efeitos do isolamento prolongado sobre pacientes com Parkinson avaliando possíveis agravos de sintomas.	Entrevistas por telefone com 100 pacientes e seus cuidadores.	Tanto pacientes quanto cuidadores reportaram aumento nos problemas do cuidado do Parkinson devido a incapacidade de acesso a um centro de saúde ou conseguir medicamentos. Além de piora dos sintomas motores, especialmente lentidão.
12.	Xia et al., 2020	Investigar as causas de desordens do sono em pacientes com Parkinson durante o período de pandemia do COVID-19.	Estudo quantitativo com 119 pacientes chineses com Parkinson tratados em Wuhan e 169 controles saudáveis. Uso de questionário sobre o impacto da pandemia em aspectos mentais, sintomas, rotina e tratamento médico para Parkinson.	Houve um aumento significativo de desordens do sono em Pacientes com Parkinson quando comparado com controles saudáveis. Suas pontuações em escalas para ansiedade e depressão e qualidade do sono foram piores. Pacientes femininas tiveram índices mais altos de distúrbios do sono, ansiedade e depressão.

13.	Zipprich et al., 2020	Investigar o conhecimento, atitudes e práticas de pacientes com Parkinson sobre o COVID-19.	Entrevistas por telefone semiestruturadas com 99 pacientes com Parkinson e 21 controles sobre o conhecimento, atitudes, práticas e dificuldades quanto ao COVID-19 para esclarecer a não-aderência de medidas preventivas.	Embora a maioria dos pacientes estejam cientes de medidas preventivas, quase 1/3 estavam mal informados quanto a elas. A maioria reportou praticar alguma medida preventiva e reduziu contato social, embora alguns continuassem a ter contato diário com familiares. Metade dos pacientes mostrou sentir preocupação com a pandemia e 1/3 relatou piora na mobilidade pelos sintomas de Parkinson agravados e o cancelamento de terapias regulares como fisioterapia.
14.	Fasano, Antonini, et al., 2020b	Agrupar relatos de experiências de vários neurologistas em várias regiões do planeta e prover uma abordagem comum para pacientes com Parkinson em terapia avançada.	Revisão da literatura científica.	A pandemia agravou sintomas do Parkinson pelo estresse e o cancelamento de tratamentos médicos e fisioterápicos. Além disso, há despreparo dos profissionais de saúde e sobrecarga nos sistemas de saúde. O teleatendimento torna-se uma opção para paciente com terapias avançadas que requerem monitoramento constante como estimulação cerebral profunda e bombas de infusão de medicamento.
15.	Moreno López et al., 2020	Compilar recomendações para o tratamento e acompanhamento de pacientes com Parkinson em meio a pandemia do COVID-19.	Revisão da literatura científica.	As comorbidades do paciente representam alto risco. A monitoração à distância por telemedicina permite a troca de informações e acessibilidade de profissionais. O manejo de tratamento deve ser ajustado caso a caso. Os aspectos psicológicos podem afetar sintomas motores. Reabilitação com exercício em casa é recomendado (Ver orientações específicas no artigo).
16.	Hribar et al., 2020	Determinar a relação entre o papel da vitamina D, a Doença de Parkinson e COVID-19.	Revisão da literatura científica.	Em idosos, os níveis de vitamina D são geralmente deficitários, associados com a progressão de várias doenças, inclusive Parkinson. Apresenta ação anti-inflamatória e melhora a resposta imune inata e adaptativa, com potencial ação antiviral. Suplementação diária de 2000–5000 UI de vitamina D3 para idosos oferece um potencial protetor adicional contra o COVID-19.
17.	Fasano, Elia,	Investigar potenciais	Compilação de	A mortalidade em pacientes com Parkinson é



	et al., 2020	preditores de evolução clínica na infecção de COVID-19 em pacientes com Parkinson.	informações clínicas de uma coorte 117 pacientes portadores de Parkinson com COVID-19 em 21 centros terciários na Europa.	maior que a população geral pela sua debilidade. Fatores de risco associados incluem hipertensão, idade avançada, Parkinson em estado avançado e co-ocorrência com demência.
18.	Del Prete et al., 2020	Avaliar características clínicas da COVID-19 entre pacientes com Parkinson e explorar possíveis fatores de risco, efeitos do isolamento nos sintomas motores e não-motores e a aceitação de telemedicina.	Entrevistas por telefone com pacientes da Itália com Parkinson com e sem COVID-19.	Pacientes com Parkinson infectados tinham maior presença de hipertensão e diabetes comparado aos não infectados. Maioria dos pacientes com Parkinson sem COVID-19 não relataram pioras de sintomas motores ou comportamental. ¾ da população foi favorável a visitas por vídeo
19.	Schirinzi, Cerroni, et al., 2020	Analisar os principais questionamentos de pacientes com Parkinson nas primeiras semanas de isolamento para identificar necessidades e estratégias na assistência médica.	Coleta e análise de mensagens espontâneas contendo relatos e dúvidas de pacientes com Parkinson ou seus cuidadores.	Para pacientes que relataram alterações clínicas durante o isolamento, metade relataram aumentos de sintomas motores, ¼ ansiedade, 1/5 piora de sintomas neuropsiquiátricos e sintomas não motores. Nesses pacientes metade deles receberam mudanças terapêuticas com fármacos dopaminérgicos e introdução de ansiolíticos e antipsicóticos.
20.	Miele et al., 2020	Revisar o potencial prático e limitações de atendimento ao paciente com Parkinson por telemedicina.	Revisão da literatura científica e de aplicativos de telefones.	Aplicativos de smartphones auxiliam o proveito das consultas à distância. Podem ser usados antes da consulta em registros diários de percepções e autoavaliação do paciente para monitoramento remoto e como questionários para avaliação da gravidade de sintomas. Também durante a consulta, sob orientações médicas, para análise de sintomas. O acesso à tecnologia e habilidade no manuseio são limitações para o paciente.
21.	Brown et al., 2020b	Identificar áreas de carência e prover alternativas no atendimento de pacientes com Parkinson durante a pandemia.	Questionário online com participantes com e sem Parkinson e com e sem diagnóstico de COVID-19, do estudo online “ <i>Fox Insight</i> ”.	Em pacientes com Parkinson e COVID-19 complicações foram mais frequentes quanto maior o tempo de diagnóstico de Parkinson. A maior parte experienciaram piora dos sintomas motores e não motores. Pacientes com Parkinson e sem COVID-19 reportaram cessados os atendimentos médicos, exercícios, atividade social e piora de sintomas motores e



				não motores.
22.	Cheong et al., 2020	Avaliar o impacto da pandemia sobre o acesso de medições em várias regiões do planeta de acordo com a região e status econômico.	Questionário por e-mail aos membros da Sociedade de Distúrbios do Movimento ( <i>Movement Disorders Society</i> ) com foco na acessibilidade a medicamentos para o tratamento de Parkinson.	Quase metade dos participantes disseram que o acesso a medicações para Parkinson foi afetado pela pandemia, sendo mais afetado países de baixa renda. Além disso a maioria dos afetados sofreu com piora dos sintomas como consequência.
23.	van der Heide et al., 2020	Avaliar a associação entre a pandemia de COVID-19 com aumento de estresse psicológico, menor atividade física e alterações na sintomatologia em portadores de Parkinson.	Questionário online para a coorte do Projeto Parkinson Personalizado nos Países Baixos.	A piora dos sintomas do Parkinson relaciona-se ao nível de estresse devido a pandemia. Quase metade dos pacientes estavam menos fisicamente ativos e tal redução se correlaciona com a severidade dos sintomas. Fadiga, tremor, rigidez, dor e dificuldade de concentração foram os mais afetados. Sintomas neuropsiquiátricos, como ansiedade e depressão, antes da pandemia aumentaram o estresse da pandemia.

Fonte: Autores.

## 4. Discussão

O aumento da suscetibilidade à contaminação por COVID-19 em pacientes com a DP e outros distúrbios do movimento é presumidamente uma preocupação enfrentada por familiares e profissionais da saúde no contexto de uma pandemia. Dessa forma, trabalhos voltados ao estudo da infecção por coronavírus nesses pacientes, dos mecanismos moleculares e estratégias de prevenção, manejo e mitigação dos sintomas foram elencados e explanados nessa revisão integrativa.

### 4.1 Mecanismos moleculares associados à contaminação por SARS-CoV-2 em pacientes com a DP

A entrada do SARS-CoV-2 na célula é mediada principalmente por proteínas que funcionam como receptores, e interagem com as glicoproteínas da membrana do vírus. A proteína que vem sendo descrita como a principal causadora do aumento intracelular do SARS-CoV-2 é a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), e a ampla expressão dessa proteína em diferentes tipos de células por todo o corpo, explica o motivo dessa infecção ocorrer de maneira sistêmica e afetar vários órgãos (Sulzer et al., 2020).

Evidências apontam que o SARS-CoV-2 adentra o sistema nervoso central (SNC) através dos tratos olfatórios, e partir disso infecta o todo o encéfalo, propagando-se por regiões como o córtex piriforme e infra-límbico, núcleos da base, e tronco encefálico (Schirinzi, Landi, et al., 2020). Uma hipótese sobre como vírus penetra e se prolifera nas células do SNC, pode ser a vasta presença do receptor ACE2 no encéfalo e medula (Ferini-Strambi & Salsone, 2020).

Durante uma infecção viral, ocorre a produção de citocinas pelo sistema imunológico como forma de combater a proliferação do vírus, entretanto a quando em quantidades elevadas essas moléculas podem acarretar um estado de inflamação

generalizada, que pode ser danosa para vários tecidos do corpo humano. Pacientes acometidos com COVID-19 apresentam níveis séricos elevados de proteína C reativa, IL-6, IL-8, IL-10, IL-2R e ferritina, este perfil de moléculas relacionadas à inflamação sistêmica é bem semelhante ao encontrado em indivíduos portadores da DP (Schirinzi, Landi, et al., 2020).

A DP é caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra parte compacta (SNpc) que se projetam para o corpo estriado, que por sua vez está relacionada com o acúmulo da proteína alfa-sinucleína, que se agregam formando corpos de Lewy nas células causando disfunção e morte celular (Hall & Church, 2020; Schirinzi, Landi, et al., 2020). Devido ao comprometimento da SNpc, os portadores da DP apresentam sintomas motores como: tremor de repouso, movimentos lentos, rigidez e instabilidade postural, entretanto, além disso sintomas não motores como: depressão, psicose, distúrbios do sono e demência também estão presentes em indivíduos acometidos por esta neuropatologia (Hall & Church, 2020).

Devido ao fato do receptor ACE2 ser expresso nos neurônios dopaminérgicos que se comunicam com o corpo estriado, a COVID-19 poderia levar a morte dessas células e conseqüentemente desencadear o início da DP em uma pessoa saudável ou levar a piora dos sintomas em indivíduos que já são portadores da DP (Ferini-Strambi & Salzone, 2020). O SARS-CoV-2 age por alguns mecanismos que causam danos neuronais, e que conseqüentemente podem culminar na DP. Primeiramente, o vírus pode destruir o neurônio diretamente por replicar-se no citosol usando a maquinaria celular de tal forma que causa o rompimento da membrana. Além disso, o SARS-CoV-2 atua de maneira indireta causando lesão celular através de ativação microglial, liberação de fatores pró-inflamatórios, resposta de células T, hipercitocinemia, perda de integridade vascular e hipóxia (Sulzer et al., 2020).

Apesar de, até o presente momento, não haver nenhum caso oficial de DP causada por COVID-19, informações sobre pandemias anteriores nos levam a crer que existe uma considerável possibilidade de que indivíduos acometidos por esta infecção viral podem desenvolver a DP tardiamente. Por exemplo, durante a pandemia de gripe espanhola (Influenza A vírus H1N1) em 1918 foram observados casos de DP pós-encefalite ao longo do surto de encefalite letárgica que coincidiu com a gripe espanhola, porém, apesar da coincidência, a causa da encefalite letárgica ainda não foi comprovadamente ligada ao vírus da Influenza A H1N1 (Sulzer et al., 2020).

Além deste evento histórico, as doenças infecciosas, incluindo infecções virais, demonstraram aumentar o risco de DP em cerca de 20% (Schirinzi, Landi, et al., 2020). Em adição a isso, existem vírus que são notadamente descritos como potenciais causadores da DP no longo prazo, em casos como: gripe aviária, herpes simples 1, Epstein-Barr, varicela-zóster, hepatite C, e influenza A foram constatados casos de pessoas que desenvolveram DP após sobreviverem à essas infecções virais. Porém, atualmente a hipótese da DP causada por vírus não é tão bem investigada, tendo em vista as recentes descobertas acerca da influência genética e ambiental nesta neuropatologia (Sulzer et al., 2020).

#### **4.2 Efeitos da infecção por SARS-CoV-2 sobre o paciente com Parkinson**

De modo geral, os pacientes com Parkinson infectados são mais propensos a ser do sexo masculino, idosos, possuir alguma doença pulmonar (Brown et al., 2020a) além de ter maior peso e não usar vitamina D quando comparados aos não afetados (Fasano, Cereda, et al., 2020). Os infectados também eram mais prováveis a ter tido contato com a família ou pessoas próximas suspeitas ou com sintomas de COVID-19 (Brown et al., 2020a). Ao que se é indicado pela literatura, as manifestações clínicas do COVID-19 variam entre assintomáticas ou leves até graves, com parada respiratória e morte (de Marcaida et al., 2020; Guan et al., 2020).

Ainda não há evidências conclusivas relacionando o aumento do risco de contrair COVID-19 ou a severidade da infecção devido à DP e outras enfermidades motoras. Assim não foram categorizadas como fatores de risco em si (Adhikari et al., 2020; Bhidayasiri et al., 2020; de Marcaida et al., 2020; Helmich & Bloem, 2020; Moreno López et al., 2020; Papa et al.,

2020; Sulzer et al., 2020). No entanto seus portadores são comumente mais velhos, com debilidades como rigidez muscular respiratória, e outras comorbidades que gera maior risco de hospitalização que a população geral (de Marcaida et al., 2020; Helmich & Bloem, 2020; Papa et al., 2020).

Os fatores agravantes associados com alta mortalidade de pacientes com DP infectados englobam idade avançada (>60 anos), ser do sexo masculino, uso de terapias avançadas, demência, período de internação em instalações cuidadoras somados a condições médicas preexistentes (comorbidades) como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes mellitus, doenças crônicas pulmonares, doenças renais, doenças digestórias e imunossupressão (Antonini et al., 2020; Bhidayasiri et al., 2020; Chen et al., 2020; de Marcaida et al., 2020; Del Prete et al., 2020; Fasano, Antonini, et al., 2020a; Fasano, Cereda, et al., 2020; Fasano, Elia, et al., 2020; Garg, 2020; Hamer et al., 2020; Huang et al., 2020; Moreno López et al., 2020; Petrilli et al., 2020; Santos-García et al., 2020; Sulzer et al., 2020; Tipton & Wszolek, 2020; Wang et al., 2020; Zhou et al., 2020).

De modo geral, o COVID-19 deteriora o estado da DP, afora sua duração ou da idade, pelos agravos em sintomas motores e não motores, aumento da ansiedade com prejuízos na qualidade de vida e saúde mental (Cilia et al., 2020; Ferini-Strambi & Salsone, 2020). Estes pacientes certamente terão aumentados os níveis de estresse, que podem levar a consequências adversas em curto ou a longo prazo (Fasano, Antonini, et al., 2020a; Helmich & Bloem, 2020). A partir desse quadro idosos com DP avançado são mais vulneráveis dada a capacidade pulmonar restringida pela acinesia axial como fator a predispor pneumonia (Fasano, Elia, et al., 2020; Monteiro et al., 2012) além de que as funções motoras tendem a descompensar sob estresse agudo e febre, sintomas destacados do COVID-19 (Fasano, Antonini, et al., 2020a; Fasano, Elia, et al., 2020; Helmich & Bloem, 2020). Nesse sentido tal grupo tem risco de desenvolver acinesia severa generalizada ou crises acinéticas com necessidade de rápido aumento da medicação dopaminérgica (Fasano, Antonini, et al., 2020a; Ferini-Strambi & Salsone, 2020; Monteiro et al., 2012).

A infecção ocasiona a piora de ao menos algum sintoma existente relacionado ao Parkinson ou o surgimento de outro(s) novo(s), com necessidade de reajuste da terapia em boa parte dos casos (Brown et al., 2020a; Cilia et al., 2020). Esses sintomas abarcam aspectos motores (alterações na marcha, equilíbrio, quedas, tremor, lentidão, rigidez, mastigação, deglutição, flutuações motoras e discinesia), cognição (dificuldade de pensamento, memória, confusão, alucinações), humor (ansiedade, depressão, apatia), funcionamento autonômico (constipação, complicações urinárias, hipotensão) e qualidade do sono (insônia, fadiga, sonolência excessiva, distúrbio de comportamento rápido do sono (REM)) (Brown et al., 2020a; Rogers et al., 2020; Sulzer et al., 2020). Dentre os mais relatados estão rigidez, tremor, dificuldades na marcha, dor, fraqueza generalizada, alterações no humor, cognição, fadiga, alterações no apetite (Antonini et al., 2020; Brown et al., 2020a; Cilia et al., 2020; de Marcaida et al., 2020; Hainque, 2020; Prasad et al., 2020a; Santos-García et al., 2020; Sulzer et al., 2020).

Principalmente em pacientes mais velhos com comorbidades múltiplas e alto índice de fragilidade a infecção quando severa (pela alta carga viral ou por estado pró-inflamatório) pode levar a hospitalização e necessidade de respiração com suporte ou ventilação mecânica (Roland et al., 2012; Sulzer et al., 2020). A situação é pior quando estes estão em terapias não orais (apomorfina subcutânea, infusão intratecal de levodopa e estimulação cerebral profunda) (Fasano, Antonini, et al., 2020a; Sulzer et al., 2020). Ainda há possibilidade de transtorno de estresse pós-traumático como registrado em pandemias passadas (Rogers et al., 2020; Sulzer et al., 2020).

Como mencionado, pacientes podem apresentar pioras subagudas, especialmente nos sintomas motores em infecções sistêmicas, como no COVID-19, como pelas mudanças na ingestão de medicação e na farmacodinâmica de drogas dopaminérgicas no contexto de descompensação sistêmica (Bhidayasiri et al., 2020; Moreno López et al., 2020). Isso foi observado em casos de Parkinson avançado em que os sintomas iniciais de COVID-19 pioraram os sintomas motores antes das manifestações pulmonares (Bhidayasiri et al., 2020; Hainque, 2020; Moreno López et al., 2020). Na deterioração motora febre e delírio são dois dos fatores mais importantes associados e a infecção do trato respiratório como contribuidor mais comum

(Bhidayasiri et al., 2020; Umemura et al., 2014; Zheng et al., 2012). A combinação de febre com alterações na dosagem da medicação dopaminérgica pode predispor pacientes com DP à síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia, que é uma desordem do movimento exigindo tratamento imediato e agressivo (Bhidayasiri et al., 2020; Rajan et al., 2019).

Apesar da melhora da infecção, nem todos com esse fenômeno se recuperam completamente e alguns ficam com deficiências (Bhidayasiri et al., 2020; Zheng et al., 2012). Os mecanismos subjacentes a essa deterioração motora são complexos com contribuições variáveis, mas incluem administração alterada de medicamento durante doença sistêmica, mudanças na farmacodinâmica de medicações dopaminérgicas, metabolismo alterado no cérebro, processos inflamatórios periféricos e toxinas ou citocinas circulantes (Bhidayasiri et al., 2020; Brugger et al., 2015). Portanto os pacientes com Parkinson que possuem esses riscos devem ser cuidadosamente observados e monitorados para deterioração motora durante o período ativo da infecção, que também deve ser estendido ao período de convalescença (Bhidayasiri et al., 2020).

É importante a manutenção do tratamento com medicamentos dopaminérgicos habituais (Moreno López et al., 2020). Durante o tratamento da infecção a maior parte dos medicamentos dopaminérgicos podem ser administrados sem efeitos adversos relevantes. Há de se ter cautela com o uso de xaropes para tosse (com dextrometorfano e ciclobenzaprina) ou descongestionantes nasais (com pseudoefedrina, fenilefrina e fenilpropanolamina) concomitantemente a inibidores da monoamina-oxidase (selegilina, rasagilina e safinamida) pelo possível aumento do efeito simpaticomimético (Bhidayasiri et al., 2020; Moreno López et al., 2020). Na classe dos antivirais (favipiravir, atazanavir, iopinavir / ritonavir) e antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) usados como opções de tratamento do COVID-19 não são observadas interações com drogas dopaminérgicas (Bhidayasiri et al., 2020; Moreno López et al., 2020).

Não foram encontrados efeitos significativos de drogas antiparkinsonianas apesar do papel protetor hipotetizado para levodopa (Nataf, 2020), entacapona (O'Meara et al., 2020), amantadina (Smieszek et al., 2020) (Fasano, Cereda, et al., 2020). A amantadina, usado com antiviral no século passado e descontinuado pela alta resistência, parece ter interação com vírus, mas as aplicações práticas ainda não são comprovadas (Del Prete et al., 2020; Moreno López et al., 2020; Smieszek et al., 2020; Torres et al., 2007). O mesmo ocorre para bloqueadores do receptor de angiotensina e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Fasano, Cereda, et al., 2020; Jarcho et al., 2020). Anti-inflamatórios não esteroidais ainda tem papel não confirmado, sem efeitos significativos (Fasano, Cereda, et al., 2020; Little, 2020).

Em pacientes na UTI deve se dar continuidade ao tratamento antiparkinsoniano, embora manifestações clínicas severas possam demandar mudanças no regime terapêutico (Fasano, Antonini, et al., 2020a). Para pneumonia, deve-se manter as medicações prévias para Parkinson (ou dosagem adequada equivalente de levodopa) a fim de evitar rigidez com contraturas e deficiência respiratória com capacidade vital reduzida e pico de fluxo expiratório (Fasano, Antonini, et al., 2020a; Monteiro et al., 2012).

Pacientes entubados devem receber as medicações por via nasogástrica. Para drogas de liberação prolongada ou que não se podem diluir, é recomendável ajustar os medicamentos de liberação imediata e uso de formas de liberação transdérmica para agonistas dopaminérgicos ou sistemas de perfusão subcutânea caso preciso, a evitar complicações pelo interrompimento súbito da medicação dopaminérgica manifestando episódios de flutuações motoras ou síndrome de abstinência dopaminérgica, complicadores do quadro clínico (Moreno López et al., 2020; Papa et al., 2020).

A terapia por bomba de apomorfina e gel intestinal de levodopa devem ser continuadas se já implementadas. O uso de apomorfina, quando a administração oral de qualquer droga não é possível, tem sido recomendada mesmo em pacientes com Parkinson sem exposição prévia a apomorfina (Fasano, Antonini, et al., 2020a; van Laar & Borgemeester, 2016) embora no contexto de COVID-19 agudo na UTI essa opção apenas pode ser considerada se acinesia maligna inflinge risco real ao paciente (Fasano, Antonini, et al., 2020a).

### 4.3 Ações preventivas e manejo de pacientes com DP frente à infecção por SARS-CoV-2

Devido a transmissibilidade do SARS-CoV-2, diversas restrições como distanciamento social, fechamento de escolas e restaurantes, trabalho de casa foram impostas com o intuito de reduzir os níveis de infecções. Dentro deste contexto, foi observado o surgimento e o agravamento de problemas tanto de cunho fisiológico como psicológico em portadores da DP (van der Heide et al., 2020).

Diversos desafios são relatados no manejo de pacientes em meio a uma pandemia, dentre eles, a inacessibilidade aos centros médicos e a reabilitação dos pacientes que, conseqüentemente, em virtude do isolamento social, sofreram com a interrupção de visitas presenciais. As videochamadas se demonstram como ferramentas úteis nesse manejo, onde se utilizam de software de videoconferência para conectar participantes de pesquisa e investigadores a partir de dispositivos remotos. Tarolli e colaboradores (Tarolli et al., 2020) demonstraram o sucesso de implementação de visitas remotas em estudos clínicos de fase III com pacientes DP não tratados, onde as visitas se apresentaram confiáveis e os pacientes demonstraram alta satisfação no atendimento. Em outro estudo, pacientes com e sem DP foram analisados por meio de entrevistas telefônicas semiestruturadas com a finalidade de estimar a extensão da adesão às medidas preventivas contra a COVID-19 onde a maioria dos pacientes compreendeu as medidas preventivas e se sentiu suficientemente informada a partir dessa estratégia (Zipprich et al., 2020). A maioria dos pacientes reportou praticar alguma medida preventiva e reduziu contato social, embora alguns continuassem a ter contato diário com familiares. Metade dos pacientes mostrou sentir preocupação com a pandemia e 1/3 relatou piora na mobilidade pelos sintomas de Parkinson agravados e o cancelamento de terapias regulares como fisioterapia (Zipprich et al., 2020). Fasano e colaboradores (Fasano, Antonini, et al., 2020a) relatam a opinião de diversos neurologistas sobre os efeitos negativos da pandemia no manejo de pacientes e no agravamento dos sintomas do Parkinson ocasionados pelo estresse e o cancelamento de tratamentos médicos e fisioterápicos. Há também o despreparo dos profissionais de saúde e sobrecarga nos sistemas sanitários. A telemedicina torna-se uma opção para paciente com terapias avançadas que requerem monitoramento constante como estimulação cerebral profunda e bombas de infusão de medicamento (Moreno López et al., 2020).

Quanto às estratégias mitigadoras, Fasano e colaboradores (Fasano, Cereda, et al., 2020) demonstraram por meio de um estudo de caso controle com pacientes com a DP, um possível efeito protetor da ingestão de vitamina D no controle da infecção por COVID-19, os quais ainda necessitam de confirmação por meio de ensaios controlados randomizados apropriados. A vitamina D pode atuar reduzindo o risco de infecções nesses pacientes por meio de vários mecanismos de defesa no organismo, como reduzindo as concentrações de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a permeabilidade capilar que levam mediadores inflamatórios ao local da infecção (Gal-Tanamy et al., 2011; Ilie et al., 2020). Portanto, a suplementação com vitamina D aparenta possuir propriedades antivirais e desempenhar um papel na proteção contra infecções, incluindo doenças respiratórias em idosos com DP, os quais possuem quantidades limitadas devido à baixa exposição solar. A dose diária recomendada para esses pacientes seria estimada de acordo com o hábito de exposição ao sol e a idade, ficando em torno de 2.000–5.000 UI / dia de vitamina D3, sendo associada a redução da mortalidade (Hribar et al., 2020; Ilie et al., 2020) e quanto a redução da concentração dessa vitamina encontrada em pacientes infectados (D'Avolio et al., 2020).

Outra recomendação para o enfrentamento e redução do risco e gravidade de pacientes infectados é demonstrada pela prática de exercício físico. Autores destacam a prática de exercício moderado como uma medida protetiva potencial, mitigadora e de reabilitação contra a infecção, atenuando sintomas de pacientes com COVID-19 (Hall & Church, 2020; Moreno López et al., 2020). É demonstrado que o exercício de intensidade moderada pode melhorar a função imunológica, promovendo ação neuroprotetora e neuroplástica e reduzindo potencialmente o risco e a gravidade das infecções respiratórias virais (Hall & Church, 2020; Martin et al., 2009). A recomendação de exercícios físicos, segundo a Active People, Healthy Nation™ para adultos mais velhos (com mais de 65 anos) inclui de 150 a 300 min por semana de exercício de intensidade moderada pelo menos dois dias por semana com fortalecimento muscular, ou prática de 75 min a 150 min por semana de

atividade aeróbica de alta intensidade, essas podem ser isoladas ou combinadas a fim de otimizar os benefícios à saúde (Hall & Church, 2020; Piercy et al., 2018). (Moreno López et al., 2020) apresenta a prática de atividade aeróbica, como ciclismo estacionário acompanhado de um treinador para esses pacientes como um fator positivo na reabilitação motora, além de melhorar a saúde mental dos pacientes.

## 5. Considerações Finais

A pandemia de COVID-19 ainda é recente e embora conhecida sua patogênese, suas consequências neurológicas a médio e longo prazo ainda são matéria de investigação e teorias. Dado a escassez de pacientes nas pesquisas disponíveis, não há análises estatísticas mais poderosas que permitam evidências e conclusões mais assertivas, assim o que mais é ofertado pela literatura se baseia em aspectos teóricos e na prática clínica. Até o momento o Parkinson não é considerado um fator de risco em si embora a idade avançada e as comorbidades associadas desses pacientes os ponham em situação mais vulnerável. Junto a isso é observado o desenvolvimento e/ou piora de sintomas motores e não-motores tanto em infectados como em não infectados. Enquanto não há tratamento consagrado, é necessário desenvolver estratégias de cuidado considerando aspectos farmacológicos, atendimento por telemedicina, saúde psicológica e exercício físico.

Conforme o exposto, outros estudos envolvendo a validação de metodologias de cuidado e protocolos de tratamento ao paciente com DP em isolamento devem ser analisadas, juntamente com a avaliação da progressão de sintomas agravados pela COVID-19 e possíveis sequelas à longo prazo, principalmente, nos pacientes mais idosos ou portadores de outras comorbidades. Outra possibilidade de análise inclui a investigação de fatores genéticos que predispõe os pacientes ao agravo do quadro clínico durante a infecção. E, ainda, destacamos algumas abordagens (como a telemedicina) usadas para o atendimento desses pacientes durante a pandemia. Estudos futuros podem avaliar, validar e aprimorar essas estratégias, bem como oferecer mais alternativas e opções viáveis de serviços de saúde fora do contexto da pandemia.

## Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## Referências

- Adhikari, S. P., Meng, S., Wu, Y.-J., Mao, Y.-P., Ye, R.-X., Wang, Q.-Z., Sun, C., Sylvia, S., Rozelle, S., & Raat, H. (2020). Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infectious diseases of poverty*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
- Antonini, A., Leta, V., Teo, J., & Chaudhuri, K. R. (2020). Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(6), 905–908. <https://doi.org/10.1002/mds.28104>
- Beyea, S., & Nichll, L. H. (1998). Writing an integrative review. *AORN journal*, 67(4), 877–881. [https://doi.org/10.1016/s0001-2092\(06\)62653-7](https://doi.org/10.1016/s0001-2092(06)62653-7)
- Bhidayasiri, R., Virameteekul, S., Kim, J.-M., Pal, P. K., & Chung, S.-J. (2020). COVID-19: An Early Review of Its Global Impact and Considerations for Parkinson's Disease Patient Care. *Journal of Movement Disorders*, 13(2), 105–114. <https://doi.org/10.14802/jmd.20042>
- Brasil, M. da S. (2020). Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV). [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/janeiro/07/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_44.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/janeiro/07/boletim_epidemiologico_covid_44.pdf)
- Brown, E. G., Chahine, L. M., Goldman, S. M., Korell, M., Mann, E., Kinel, D. R., Arnedo, V., Marek, K. L., & Tanner, C. M. (2020a). The Effect of the COVID-19 Pandemic on People with Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease, Preprint*, 1–13. <https://doi.org/10.3233/jpd-202249>
- Brown, E. G., Chahine, L. M., Goldman, S. M., Korell, M., Mann, E., Kinel, D. R., Arnedo, V., Marek, K. L., & Tanner, C. M. (2020b). The Effect of the COVID-19 Pandemic on People with Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JPD-202249>
- Brugger, F., Erro, R., Balint, B., Kägi, G., Barone, P., & Bhatia, K. P. (2015). Why is there motor deterioration in Parkinson's disease during systemic infections—a hypothetical view. *npj Parkinson's Disease*, 1(1), 1–5. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2015.14>



- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., & Wang, H. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *Bmj*, 368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
- Cheong, J. L.-Y., Goh, Z. H. K., Marras, C., Tanner, C. M., Kasten, M., Noyce, A. J., & Movement Disorders Society Epidemiology Study Group. (2020). The Impact of COVID-19 on Access to Parkinson's Disease Medication. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. <https://doi.org/10.1002/mds.28293>
- Cilia, R., Bonvegna, S., Straccia, G., Andreasi, N. G., Elia, A. E., Romito, L. M., Devigili, G., Cereda, E., & Eleopra, R. (2020). Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(8), 1287–1292. <https://doi.org/10.1002/mds.28170>
- D'Avolio, A., Avataneo, V., Manca, A., Cusato, J., De Nicolò, A., Lucchini, R., Keller, F., & Cantù, M. (2020). 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*, 12(5), 1359. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>
- de Marcaida, J. A., Lahrmann, J., Machado, D., Bluth, L., Dagostine, M., Moro-de Casillas, M., Bortan, E., Kanchana, S., & Alberts, M. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) among Patients at a Movement Disorders Center. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 5(3). <https://doi.org/10.3390/geriatrics5030054>
- Del Prete, E., Francesconi, A., Palermo, G., Mazzucchi, S., Frosini, D., Morganti, R., Coleschi, P., Raglione, L. M., Vanni, P., Ramat, S., Novelli, A., Napolitano, A., Battisti, C., Giuntini, M., Rossi, C., Menichetti, C., Ulivelli, M., De Franco, V., Rossi, S., & Tuscany Parkinson COVID-19 Participants. (2020). Prevalence and impact of COVID-19 in Parkinson's disease: Evidence from a multi-center survey in Tuscany region. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10002-6>
- Elbeddini, A., To, A., Tayefehchamani, Y., & Wen, C. (2020). Potential impact and challenges associated with Parkinson's disease patient care amidst the COVID-19 global pandemic. *Journal of Clinical Movement Disorders*, 7, 7. <https://doi.org/10.1186/s40734-020-00089-4>
- Fasano, A., Antonini, A., Katzenschlager, R., Krack, P., Odin, P., Evans, A. H., Foltynie, T., Volkman, J., & Merello, M. (2020a). Management of Advanced Therapies in Parkinson's Disease Patients in times of Humanitarian crisis: The COVID-19 experience. *Movement Disorders Clinical Practice*, 7(4), 361–372. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12965>
- Fasano, A., Antonini, A., Katzenschlager, R., Krack, P., Odin, P., Evans, A. H., Foltynie, T., Volkman, J., & Merello, M. (2020b). Management of Advanced Therapies in Parkinson's Disease Patients in Times of Humanitarian Crisis: The COVID-19 Experience. *Movement Disorders Clinical Practice*, 7(4), 361–372. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12965>
- Fasano, A., Cereda, E., Barichella, M., Cassani, E., Ferri, V., Zecchinelli, A. L., & Pezzoli, G. (2020). COVID-19 in Parkinson's Disease Patients Living in Lombardy, Italy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(7), 1089–1093. <https://doi.org/10.1002/mds.28176>
- Fasano, A., Elia, A. E., Dallochio, C., Canesi, M., Alimonti, D., Sorbera, C., Alonso-Canovas, A., & Pezzoli, G. (2020). Predictors of COVID-19 outcome in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 78, 134–137. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.08.012>
- Ferini-Strambi, L., & Salsone, M. (2020). COVID-19 and neurological disorders: Are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10070-8>
- Gal-Tanamy, M., Bachmetov, L., Ravid, A., Koren, R., Erman, A., Tur-Kaspa, R., & Zemel, R. (2011). Vitamin D: An innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology*, 54(5), 1570–1579. <https://doi.org/10.1002/hep.24575>
- Garg, S. (2020). Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., & Hui, D. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Hainque, E. (2020). Rapid worsening in Parkinson's disease may hide COVID-19 infection. *Parkinsonism & Related Disorders*. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.parkreldis.2020.05.008>
- Hall, M.-F. E., & Church, F. C. (2020). Exercise for Older Adults Improves the Quality of Life in Parkinson's Disease and Potentially Enhances the Immune Response to COVID-19. *Brain Sciences*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/brainsci10090612>
- Hamer, M., Kivimäki, M., Gale, C. R., & Batty, G. D. (2020). Lifestyle Risk Factors for Cardiovascular Disease in Relation to COVID-19 Hospitalization: A Community-Based Cohort Study of 387,109 Adults in UK. *medRxiv*. <https://dx.doi.org/10.1101%2F2020.05.09.20096438>
- Helmich, R. C., & Bloem, B. R. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease: Hidden sorrows and emerging opportunities. *Journal of Parkinson's disease*, 10(2), 351. <https://dx.doi.org/10.3233%2FJPD-202038>
- Hribar, C. A., Cobbold, P. H., & Church, F. C. (2020). Potential Role of Vitamin D in the Elderly to Resist COVID-19 and to Slow Progression of Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/brainsci10050284>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., & Gu, X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Ilie, P. C., Stefanescu, S., & Smith, L. (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1–4. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
- Jarcho, J. A., Ingelfinger, J. R., Hamel, M. B., D'Agostino Sr, R. B., & Harrington, D. P. (2020). Inhibitors of the renin–angiotensin–aldosterone system and Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2012924>
- Little, P. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1185>



- Martin, S. A., Pence, B. D., & Woods, J. A. (2009). Exercise and respiratory tract viral infections. *Exercise and sport sciences reviews*, 37(4), 157. <https://dx.doi.org/10.1097%2FJES.0b013e3181b7b57b>
- Miele, G., Straccia, G., Moccia, M., Leocani, L., Tedeschi, G., Bonavita, S., Lavorgna, L., & Digital Technologies, Web and Social Media Study Group of the Italian Society of Neurology. (2020). Telemedicine in Parkinson's Disease: How to Ensure Patient Needs and Continuity of Care at the Time of COVID-19 Pandemic. *Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association*. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0184>
- Monteiro, L., Souza-Machado, A., Valderramas, S., & Melo, A. (2012). The effect of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical therapeutics*, 34(5), 1049–1055. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.03.001>
- Moreno López, C. L., Bernal-Pacheco, Ó., Barrios Vincos, G., Cerquera Cleves, S. C., Moreno López, C. L., Bernal-Pacheco, Ó., Barrios Vincos, G., & Cerquera Cleves, S. C. (2020). Parkinson disease and COVID-19: Two pandemics at once. *Acta Neurológica Colombiana*, 36, 39–46. <https://doi.org/10.22379/24224022292>
- Nataf, S. (2020). An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *Journal of medical virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25826>
- O'Meara, M. J., Guo, J. Z., Swaney, D. L., Tummino, T. A., & Hüttenhain, R. (2020). A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
- Papa, S. M., Brundin, P., Fung, V. S. C., Kang, U. J., Burn, D. J., Colosimo, C., Chiang, H.-L., Alcalay, R. N., Trenkwalder, C., & MDS-Scientific Issues Committee. (2020). Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(5), 711–715. <https://doi.org/10.1002/mds.28067>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UAB/NTE/UFSM. [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1)
- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *bmj*, 369. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- Piercy, K. L., Troiano, R. P., Ballard, R. M., Carlson, S. A., Fulton, J. E., Galuska, D. A., George, S. M., & Olson, R. D. (2018). The physical activity guidelines for Americans. *Jama*, 320(19), 2020–2028. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>
- Prasad, S., Holla, V. V., Neeraja, K., Suriseti, B. K., Kamble, N., Yadav, R., & Pal, P. K. (2020a). Parkinson's Disease and COVID-19: Perceptions and Implications in Patients and Caregivers. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(6), 912–914. <https://doi.org/10.1002/mds.28088>
- Prasad, S., Holla, V. V., Neeraja, K., Suriseti, B. K., Kamble, N., Yadav, R., & Pal, P. K. (2020b). Impact of Prolonged Lockdown due to COVID-19 in Patients with Parkinson's Disease. *Neurology India*, 68(4), 792–795. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.293472>
- Rajan, S., Kaas, B., & Moukheiber, E. (2019). *Movement disorders emergencies*. *Seminars in neurology*, 39(01), 125–136. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677050>
- Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Roland, K. P., Cornett, K. M., Theou, O., Jakobi, J. M., & Jones, G. R. (2012). Concurrence of Frailty and Parkinson's Disease. *The Journal of Frailty & Aging*, 1(3), 123–127. <https://doi.org/10.14283/jfa.2012.20>
- Santos-García, D., Oreiro, M., Pérez, P., Fanjul, G., Paz González, J. M., Feal Panceiras, M. J., Cores Bartolomé, C., Valdés Aymerich, L., García Sancho, C., & Castellanos Rodrigo, M. D. M. (2020). Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Survey of 568 Spanish Patients. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. <https://doi.org/10.1002/mds.28261>
- Schirinzi, T., Cerroni, R., Di Lazzaro, G., Liguori, C., Scalise, S., Bovenzi, R., Conti, M., Garasto, E., Mercuri, N. B., Pierantozzi, M., Pisani, A., & Stefani, A. (2020). Self-reported needs of patients with Parkinson's disease during COVID-19 emergency in Italy. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(6), 1373–1375. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04442-1>
- Schirinzi, T., Landi, D., & Liguori, C. (2020). COVID-19: Dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10131-y>
- Smieszek, S. P., Przychodzen, B. P., & Polymeropoulos, M. H. (2020). Amantadine disrupts lysosomal gene expression: A hypothesis for COVID19 treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(6), 106004. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106004>
- Sulzer, D., Antonini, A., Leta, V., Nordvig, A., Smeyne, R. J., Goldman, J. E., Al-Dalahmah, O., Zecca, L., Sette, A., Bubacco, L., Meucci, O., Moro, E., Harms, A. S., Xu, Y., Fahn, S., & Ray Chaudhuri, K. (2020). COVID-19 and possible links with Parkinson's disease and parkinsonism: From bench to bedside. *NPJ Parkinson's Disease*, 6, 18. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00123-0>
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 139, 318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Tarolli, C. G., Andrzejewski, K., Zimmerman, G. A., Bull, M., Goldenthal, S., Auinger, P., O'Brien, M., Dorsey, E. R., Biglan, K., & Simuni, T. (2020). Feasibility, Reliability, and Value of Remote Video-Based Trial Visits in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JPD-202163>

- Tipton, P. W., & Wszolek, Z. K. (2020). What can Parkinson's disease teach us about COVID-19? *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 54(2), 204–206. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0039>
- Torres, J., Maheswari, U., Parthasarathy, K., Ng, L., Liu, D. X., & Gong, X. (2007). Conductance and amantadine binding of a pore formed by a lysine-flanked transmembrane domain of SARS coronavirus envelope protein. *Protein science*, 16(9), 2065–2071. <https://doi.org/10.1110/ps.062730007>
- Umemura, A., Oeda, T., Tomita, S., Hayashi, R., Kohsaka, M., Park, K., Sugiyama, H., & Sawada, H. (2014). Delirium and high fever are associated with subacute motor deterioration in Parkinson disease: A nested case-control study. *PLoS one*, 9(6), e94944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094944>
- van der Heide, A., Meinders, M. J., Bloem, B. R., & Helmich, R. C. (2020). The Impact of the COVID-19 Pandemic on Psychological Distress, Physical Activity, and Symptom Severity in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JPD-202251>
- van Laar, T., & Borgemeester, R. (2016). The need for non-oral therapy in Parkinson's disease; a potential role for apomorphine. *Parkinsonism & related disorders*, 33, S22–S27. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.11.019>
- Wang, B., Li, R., Lu, Z., & Huang, Y. (2020). Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*, 12(7), 6049. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
- WHO, W. H. O. (2020). Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus ( nCoV): Interim guidance v1, January 2020. *World Health Organization*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330376>
- Xia, Y., Kou, L., Zhang, G., Han, C., Hu, J., Wan, F., Yin, S., Sun, Y., Wu, J., Li, Y., Zhang, Z., Huang, J., Xiong, N., & Wang, T. (2020). Investigation on sleep and mental health of patients with Parkinson's disease during the Coronavirus disease 2019 pandemic. *Sleep Medicine*, 75, 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.09.011>
- Zheng, K. S., Dorfman, B. J., Christos, P. J., Khadem, N. R., Henchcliffe, C., Piboolnurak, P., & Nirenberg, M. J. (2012). Clinical characteristics of exacerbations in Parkinson disease. *The neurologist*, 18(3), 120. <https://dx.doi.org/10.1097%2FNRL.0b013e318251e6f2>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., & Gu, X. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zipprich, H. M., Teschner, U., Witte, O. W., Schönenberg, A., & Prell, T. (2020). Knowledge, Attitudes, Practices, and Burden During the COVID-19 Pandemic in People with Parkinson's Disease in Germany. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/jcm9061643>