

## Repercussões do isolamento social decorrente da pandemia de COVID-19 sobre sinais e sintomas de idosos com doença de Parkinson: revisão integrativa

### *Repercussions of social isolation arising from the COVID-19 pandemic on signs and symptoms of elderly people with Parkinson's disease: integrative review*

 Juliana Paulino Dantas da Silva Agranemam<sup>1</sup>,  Bárbara Bernardo Figueirêdo<sup>1</sup>,  Jaqueline Severo dos Santos<sup>1</sup>,  Nadja Maria Jorge Asano<sup>1</sup>,  Carla Cabral dos Santos Accioly Lins<sup>1</sup>,  Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano<sup>1</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** Revisar a literatura acerca das consequências do isolamento social decorrente da pandemia da COVID-19 sobre sinais e sintomas motores e não motores de idosos com doença de Parkinson (DP). **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa com busca nas bases de dados: PUBMED, LILACS e SCOPUS com filtro para as publicações (novembro de 2019), sendo proporcional ao início do surto da COVID-19 (ano de 2020). Foram incluídos estudos em português, inglês ou espanhol, com a população idosa ( $\geq 60$  anos) com DP, que avaliaram como exposição o isolamento social decorrente da pandemia e como desfecho os sintomas motores e/ou não motores da DP. Foram excluídos estudos que não responderam à pergunta norteadora e que não obedeceram aos critérios propostos. Para análise da qualidade metodológica e do nível de evidenciados artigos foram aplicados os instrumentos Critical Appraisal Skill Programme e Agency for Health care and Research and Quality. Para sumarização dos sinais e sintomas motores e não motores que pioraram durante o isolamento social, foi utilizado um critério de códigos inspirado em estudos anteriores. **Resultados:** A amostra final resultou em 8 artigos. Os pacientes idosos com DP enfrentaram piora dos sintomas motores, especialmente tremor e rigidez, e não motores, como ansiedade, depressão e fadiga. **Conclusão:** O isolamento social decorrente da pandemia da COVID-19 pode ter agravado os sintomas motores e não motores de idosos com doença de Parkinson. Portanto, é relevante a implementação de intervenções multidisciplinares, com um olhar e cuidado diferenciado da equipe de reabilitação a fim de prevenir agravos biopsicossociais.

**Palavras-chaves:** Doença de Parkinson, Isolamento Social, COVID-19, Idoso

#### ABSTRACT

**Objective:** To review the literature on the consequences of social isolation resulting from the COVID-19 pandemic on motor and non-motor signs and symptoms of elderly people with Parkinson's disease (PD). **Method:** This is an integrative review with a search in the following databases: PUBMED, LILACS and SCOPUS with filter for publications (November 2019), being proportional to the beginning of the COVID-19 outbreak (year 2020). Studies available in Portuguese, English or Spanish were included, with the elderly population ( $\geq 60$  years) with PD, which assessed social isolation resulting from the pandemic as exposure and motor and/or non-motor symptoms of PD as an outcome. Studies that did not answer the guiding question and that did not comply with the proposed criteria were excluded. To analyze the methodological quality and the level of evidenced articles, the Critical Appraisal Skill Program and Agency for Health care and Research and Quality instruments were applied. To summarize the motor and non-motor signs and symptoms that worsened during social isolation, a coding criterion inspired by previous studies was used. **Results:** The final sample resulted in 8 articles. Elderly PD patients faced worsening motor symptoms, especially tremor and rigidity, and non-motor symptoms such as anxiety, depression, and fatigue. **Conclusion:** Social isolation resulting from the COVID-19 pandemic may have worsened the motor and non-motor symptoms of elderly people with Parkinson's disease. Therefore, it is important to implement multidisciplinary interventions, with a different perspective and care from the rehabilitation team in order to prevent biopsychosocial problems.

**Keywords:** Parkinson Disease, Social Isolation, COVID-19, Aged

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

#### Autor Correspondente

Juliana Paulino Dantas da Silva Agranemam  
E-mail: [juliana.paulino@ufpe.br](mailto:juliana.paulino@ufpe.br)

#### Conflito de Interesses

Nada a declarar

Submetido: 15 março 2023

Aceito: 15 dezembro 2023

#### Como citar

Agranemam JPDS, Bernardo Figueirêdo B, Santos JS, Asano NMJ, Lins CCSA, Coriolano MGWS. Repercussões do isolamento social decorrente da pandemia de COVID-19 sobre sinais e sintomas de idosos com doença de Parkinson: revisão integrativa. Acta Fisiatr. 2024;31(1):41-48.

DOI: 10.11606/issn.23170190.v31i1a209353

ISSN 2317-0190 | Copyright © 2024 | Acta Fisiátrica  
Instituto de Medicina Física e Reabilitação – HCFMUSP



Este trabalho está licenciado com uma licença  
Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi identificado pela primeira vez na China o surto de uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (COVID-19) - denominado Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Foi considerada uma emergência de saúde pública de importância internacional, sendo apontada como uma pandemia, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional, em 11 de março de 2020.<sup>1,2</sup>

O enfretamento da população mundial, especialmente da população idosa, diante da pandemia, refletiu na mudança de paradigma do envelhecimento ativo. Como forma de medidas preventivas contra a COVID-19, as pessoas idosas, principalmente as mais vulneráveis ao vírus, foram instruídas por profissionais de saúde pública a se distanciarem de outras pessoas para reduzir o risco de transmissão.<sup>3</sup> Com isso, o bem-estar psicológico dos indivíduos e a prestação de serviços de saúde mental para adultos mais velhos, sofreram impactos significativos.<sup>4</sup>

O Brasil possui mais de 28 milhões de pessoas idosas, número que representa 13% da população do país, percentual que tende a dobrar nas próximas décadas.<sup>5</sup> A população idosa passou a ser destaque na pandemia de COVID-19, especialmente aqueles com doenças crônicas, apontando que as estratégias para se conter a propagação da doença foram, em grande parte, comportamentais e impactam a sociabilidade e a subsistência da população.<sup>6</sup>

O envelhecimento populacional é acompanhado por um aumento proporcional de doenças crônicas não transmissíveis com destaque para doença de Parkinson (DP) e outros distúrbios neurodegenerativos. A DP é uma doença que apresenta distúrbios no movimento e é mais frequente em idosos. Sobre a sua sintomatologia, destaca-se um desgaste motor importante incluindo a recorrência de sintomas motores como tremor, rigidez e bradicinesia; enquanto o desgaste não motor inclui a recorrência de sintomas como ansiedade, fadiga ou humor deprimido.<sup>7</sup>

Tendo por um lado o isolamento social como medida mais eficaz para contenção da disseminação da COVID-19, por outro lado as pessoas com DP, especialmente os idosos, sofreram com estresse crônico e inatividade física promovida pelo isolamento social,<sup>8,9</sup> com possíveis impactos sobre sinais e sintomas motores e não motores da doença.

## OBJETIVO

Revisar a literatura acerca das consequências do isolamento social decorrente da pandemia da COVID-19 sobre sinais e sintomas motores e não motores de idosos com doença de Parkinson através de uma revisão integrativa da literatura. Como também, fornecer conhecimentos baseados nos pilares da gerontologia, valorizando as possíveis estratégias de intervenções biopsicossociais adaptadas e adequadas para essa população.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura baseada no método de estudo proposto por Mendes et al.<sup>10</sup> contendo as seguintes etapas: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ busca nas bases de dados; 3) categorização dos estudos selecionados para definir as informações a serem extraídas; 4) avaliação dos estudos incluídos na revisão

integrativa; 5) interpretação/síntese dos resultados; 6) apresentação da revisão.

Esta pesquisa procurou responder a seguinte pergunta norteadora: Quais os efeitos do isolamento social decorrentes da pandemia da COVID-19 sobre os sintomas motores e não motores de idosos com Doença de Parkinson?

Foi utilizada a estratégia de busca PICO: P – Idosos com Doença de Parkinson; I – Isolamento social decorrente da pandemia (COVID-19); C – Não se aplica; O – Sintomas motores e não motores da doença de Parkinson.

Foram incluídos artigos originais completos nos idiomas inglês, português e espanhol; estudos que continham população idosa com DP (I; estudos que avaliaram como exposição o isolamento social decorrente da pandemia de COVID-19; estudos que avaliaram como desfecho os sintomas motores e/ou não motores da DP. Os estudos com população hospitalar; estudos com populações com outras doenças associadas à DP; editoriais - cartas de recomendações, comentários, relatórios e trabalhos apresentados em eventos foram excluídos.

O período de busca dos artigos foi do mês de agosto até o mês de novembro de 2020, sendo utilizado como filtro as publicações do início do surto do novo coronavírus (COVID-19). A busca foi realizada nas bases de dados PUBMED (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCOPUS (Banco de Dados de Resumos e Citações Revisada por Pares). A seleção dos artigos incluídos nesta revisão foi efetuada por dois revisores de forma independente e um terceiro como juiz, transcorrendo nos meses de outubro e novembro de 2020.

Foram utilizados os descritores da lista MeSH (Medical Subject Heading) e palavras do título, fazendo uso dos booleanos "AND" e "OR" da seguinte forma: "social isolation" [MeSH Terms] AND "pandemic" [MeSH Terms] OR "pandemics" [MeSH Terms] OR "social distance" [MeSH Terms] OR "social distancing"[Title] OR "quarantine[Title] OR "covid 19" [Title] AND "aged" [MeSH Terms] OR "aging" [MeSH Terms] OR "aged, 80 over" [MeSH Terms] OR "aged, 80 and over" [MeSH Terms] AND "parkinson disease"[MeSH Terms] OR "parkinsonian disorders" [MeSH Terms] OR "parkinson's disease" [MeSH Terms].

Devido ao limite de descritores encontrado apenas na base LILACS, a pesquisa nessa base foi feita com a seguinte chave: "isolamento social" OR "pandemia" OR "quarentena" [Descritor de assunto] AND "coronavirus" OR "novo coronavirus (2019-ncov)" OR "epidemia pelo novo coronavirus 2019" OR "doença de parkinson" [Descritor de assunto] AND "idoso" OR "idoso de 80 anos ou mais" [Limites].

Os artigos que foram incluídos na amostra final deste estudo, passaram por uma avaliação de rigor metodológico. O instrumento utilizado foi o CASP (Critical Appraisal Skills Programme),<sup>11</sup> formulário padronizado, eficiente na avaliação da qualidade de artigos tanto de abordagem quantitativa, quanto de abordagem qualitativa. O formulário consta de um checklist com 10 questões, para cada uma delas pode ser atribuída a pontuação de 0 a 1 ponto, podendo chegar ao escore máximo de 10 pontos.

A classificação dos artigos foi feita de acordo com a pontuação recebida, referenciando 2 níveis (nível A e nível B). Artigos em que o escore pontuou de 06 a 10 pontos, foram categorizados com boa qualidade metodológica e viés reduzido (nível A). E para os artigos com pontuação mínima de 05 pontos foram categorizados como estudos com qualidade metodológica satisfatória, porém com risco de viés aumentado (nível B).<sup>11</sup>

Para avaliar o nível de evidência dos artigos selecionados, foi aplicada a classificação hierárquica - AHRQ (Agency for Healthcare and Research and Quality).<sup>12</sup> Segundo Melnyk et al.<sup>12</sup> os níveis são distribuídos e classificados como: Nível I (revisão sistemática ou metanálise); Nível II (ensaio clínico randomizado); Nível III (ensaio clínico sem randomização); Nível IV (estudo de coorte ou de caso-controle); Nível V (revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos); Nível VI (estudos descritivos ou qualitativos) e Nível VII (opiniões de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialidades).

Para sumarização dos sinais e sintomas motores e não motores que pioraram durante o isolamento social foi realizada uma regra de codificação baseada em estudos anteriores.<sup>13,14</sup> Foi considerado o percentual de estudos que citaram a piora do sinal/sintoma em relação ao total de estudos encontrados. As porcentagens apresentadas referem-se ao número de estudos com citação de piora do sinal/sintoma dividido pelo número total de estudos.

A utilização da codificação foi inspirada nos estudos de Vancampfort et al.<sup>13</sup>; Silva et al.<sup>14</sup> e Arruda et al.<sup>15</sup> Quando o número de estudos que citou a piora do sinal/sintoma foi maior que a metade do total dos estudos, recebeu o código positivo "+", quando o número de estudos foi igual ou menor que a metade do total, isto é, não houve consenso sobre a piora do sinal/sintoma, esses estudos receberam o código "?".

## RESULTADOS

Foram verificados na PUBMED um total de 1.430 artigos (Revisora 1: mês de outubro, 24/10/2020) e 1.441 artigos (Revisora 2: mês de novembro, 23/11/2020); ambas as revisoras encontraram 41 artigos na LILACS e 18 artigos na SCOPUS, diferenciando apenas as datas de busca, 23/11/2020 e 29/11/2020, respectivamente.

Em seguida, foram realizadas as leituras dos títulos dos artigos encontrados em cada base de dados. Na base PUBMED dos 1.430 artigos localizados foram selecionados 23 pela Revisora 1, já pela Revisora 2 dos 1.441 foram selecionados 19 artigos. Foram excluídos 1.407 artigos pela Revisora 1 e 1.422 artigos pela Revisora 2, pois não abordavam no título os termos pacientes com DP e COVID-19 e/ou quando abordados, referiam-se apenas aos aspectos clínicos da DP com outras síndromes, experimentos com animais e manifestações clínicas com a COVID-19 não respondendo à pergunta condutora.

Na base LILACS todos os artigos (41 artigos) foram excluídos por ambas as revisoras na leitura do título, pois nenhum contemplou pacientes com DP, não respondendo à pergunta condutora. Na base SCOPUS, dos 18 artigos, foram selecionados pelo título 5 artigos por ambas as revisoras, sendo descartados 13 consequentemente que não respondiam ao questionamento do tema desta revisão.

Posteriormente, na etapa da leitura dos resumos segue as amostras em cada base: Na base da PUBMED, na análise da Revisora 1, dos 23 artigos encontrados, foram descartados 16, ficando 7 artigos selecionados. Na análise da Revisora 2, dos 19 artigos, foram excluídos 12, sendo incluídos 7 artigos para serem lidos na íntegra. Os motivos dos descartes foram semelhantes: não avaliavam os desfechos de impacto do isolamento social, os sintomas motores e não motores dos indivíduos idosos com DP durante a pandemia da COVID-19, não seguiam o tipo da população, por serem cartas de recomendações/ comentários/

relatórios. Na base SCOPUS, na leitura dos resumos, de acordo com as duas revisoras dos 5 artigos selecionados, apenas 2 foram excluídos, pelas mesmas razões, por não responderem à pergunta norteadora ou atenderem aos critérios de exclusão.

Por fim, através da base PUBMED, dos 7 artigos lidos na íntegra pela Revisora 1, foram incluídos 4 artigos e 3 excluídos por não responderem à pergunta condutora. Dos 7 artigos lidos na íntegra pela Revisora 2, 3 foram incluídos e os 4 que sobraram estavam em duplicidade com relação aos da Revisora 1. E finalmente, na base SCOPUS dos 3 artigos restantes lidos por completo, 2 responderam o questionamento do tema proposto por esta revisão, sendo que 1 já estava em duplicidade com a base da PUBMED e somente 1 foi excluído, fugindo da temática (Figura 1). As referências dos artigos incluídos foram revisadas, não havendo novas inclusões (Tabela 1). Como não houve discordância entre as revisoras não foi necessário recorrer ao Revisor 3 (juiz).

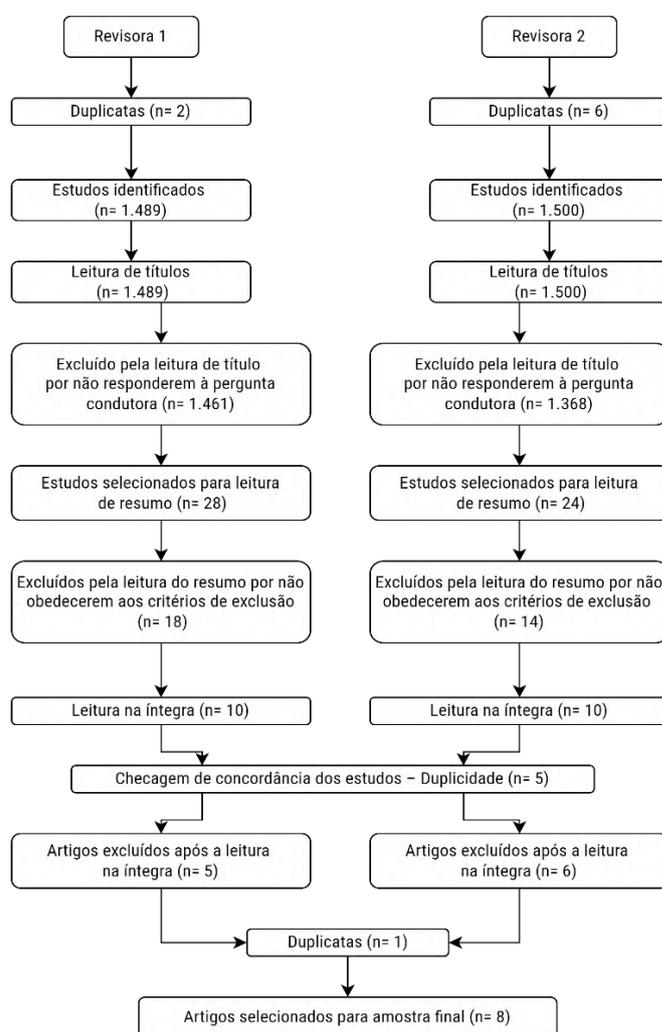


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

O Quadro 1 sintetiza os estudos selecionados distribuídos por: Título do artigo, Autores/Ano, Objetivo(s) do estudo, Desenho do estudo, Amostra e Qualidade Metodológica e Nível de Evidência. De acordo com os 8 artigos analisados na amostra final, todos estavam escritos em inglês, publicados dentro de um mesmo período (ano de 2020) e com uma abordagem quantitativa quanto ao delineamento metodológico. Quanto ao nível de evidência, três artigos foram classificados no nível IV<sup>16,17,18</sup> e cinco no nível VI<sup>19,20,21,22,23</sup> (Quadro 1).

Quadro 1. Síntese sobre os efeitos do isolamento social decorrente da pandemia da COVID-19 sobre os sintomas motores e não motores de idosos com doença de Parkinson

Autor / ano / País	Objetivos do estudo	Desenho do estudo	Instrumentos de avaliação	Principais Resultados	Amostra (n) Grupos	Qualidade metodológica (CASP)	Nível de Evidência Científica
Safari et al. <sup>16</sup> (2020) Irã	Avaliar o nível de ansiedade entre os pacientes com DP em comparação com a população em geral (sem a DP)	Estudo transversal, caso-controle	Inventário de Ansiedade de Beck II-Persa (BAI-II-Persa)	Ansiedade severa foi registrada na maioria dos casos com DP	n=137 (Grupo DP) n=442 (GC) Média de idade Grupo DP= 55±10,7 Média de idade GC= 43±9,3	Nível A: 7 pontos	IV
Shalash et al. <sup>17</sup> (2020) Egito	Investigar o impacto da pandemia de COVID-19 em doenças mentais, nas atividades físicas e sobre a QV de pacientes com DP de um ambulatório de distúrbios do movimento no hospital universitário no Cairo	Não descrito pelo autor	DASS; IPAQ; PDQ -39; MEEM; MDS -UPDRS; MDS; Escala HY; BDI; Questionário sociodemográfico e clínico	Comprometimento da saúde mental, atividade física e QV dos pacientes com DP	n=38 (Grupo DP) n=20 (GC) Média de idade Grupo DP= 55.5±9,9 Média de idade GC= 55.5±5,7	Nível A: 8 pontos	IV
Heide et al. <sup>18</sup> (2020) Holanda	Avaliar se a pandemia COVID-19 esteve associada ao aumento do sofrimento psicológico e à diminuição da atividade física na DP, relacionando à gravidade dos sintomas motores e não motores e verificando qual a frequência e a carga dos stressores relacionados a COVID-19	Estudo analítico de corte transversal baseado em um estudo observacional longitudinal unicêntrico, do tipo coorte no ano de 2018	Questionários (clínico e sociodemográfico); MDS-UPDRS-I; MDS-UPDRS-II; Escala HY; MoCA; STAI; BDI -II; SCOPA -sono; SOZU -K; BRS; CERQ/COPE; PSS; PAS parte B; RRS; BFI - neuroticismo	Experimentaram mais sintomas motores e não motores de DP. Como a rigidez, fadiga, tremor, dor e concentração, sofrimentos neuropsiquiátricos (ansiedade/depressão), uma maior exposição ao estresse, disfunções cognitivas e em traços de personalidade	n= 498 (Grupo DP) n= 358 (Grupo DP respondentes) Média de idade= 62,8 ± 9,0 n= 140 (Grupo DP não respondentes) Média de idade= 63,3 ± 9,1	Nível A: 10 pontos	IV
Schirinz, et al. <sup>19</sup> (2020) Itália	Identificar as principais necessidades e estratégias oportunas da assistência em pacientes com DP durante a pandemia da COVID-19	Não descrito pelo autor	Questionário sociodemográfico e clínico da DP; escala HY	Alterações clínicas agudas. Agravamento dos distúrbios motores (tremor, rigidez, dificuldades de marcha); aumento da ansiedade e surgimento e/ou piora dos sintomas neuropsiquiátricos; piora de outros sintomas não motores (por exemplo, fadiga, dor)	n= 162 (Grupo DP) Média de idade Grupo DP=64,9±13,1	Nível A: 9 pontos	VI
Prasad et al. <sup>20</sup> (2020) Índia	Explorar os efeitos do prolongamento do lockdown em pacientes com DP, avaliando os possíveis problemas enfrentados durante um bloqueio e a piora dos sintomas	Não descrito pelo autor	Inquéritos relacionados aos sintomas clínicos da DP com os efeitos da pandemia COVID-19	Piora dos sintomas motores (bradicinesia)	n= 100 (Grupo DP) Média de idade Grupo DP= 58 ±10,04	Nível A: 9 pontos	VI
Brown et al. <sup>21</sup> (2020) EUA	Identificar rapidamente as áreas de necessidade e melhorar o atendimento em pessoas com DP durante a pandemia da COVID-19	Estudo analítico de corte transversal	Inquéritos relacionados aos sintomas clínicos da DP com os efeitos da pandemia COVID-19; informações sobre a função olfatória anterior do (NMSQ)	Mudanças nos sintomas motores e não motores como desequilíbrio, queda, tremor, movimento lento, rigidez, fadiga, dificuldade para comer, aumento do tempo OFF, discinesia, problemas cognitivos, de sono, autonômicos e sintomas de humor	n= 5.429 (Grupo DP) n= 51 (Grupo DP com COVID -19)	Nível A: 10 pontos	VI
Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020) Espanha	Compreender o impacto da pandemia COVID-19 em pacientes espanhóis com DP	Trata-se de um estudo descritivo, observacional e transversal	Inquéritos relacionados aos sintomas clínicos da DP com os efeitos da pandemia COVID-19	Piora dos sintomas motores e não motores (tremor, rigidez, quedas, flutuações motoras, discinesias, ansiedade, depressão e dor, problemas cognitivos e transtornos comportamentais)	n= 327 (Grupo DP) Média de idade Grupo DP= 63,5 ± 12,5	Nível A: 7 pontos	VI
Subramanian et al. <sup>23</sup> (2020) EUA	Pesquisar indivíduos com DP para avaliar se o isolamento social está associado à gravidade dos sintomas da DP e à QV	Estudo analítico de corte transversal baseado em um estudo observacional prospectivo	Questionários (clínico e sociodemográfico); Escala HY; UPDR -S; PDQ -39; PROMIS	Diminuição da qualidade de vida, solidão, estresse, perda de interesse, retração social, depressão, ansiedade	n= 1.527 (Grupo DP) Média de idade Grupo DP= 62,9 ± 9,2	Nível A: 10 pontos	VI

Legenda: DP= Doença de Parkinson; GC= Grupo Controle; QV= Qualidade de Vida; DASS= Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse; IPAQ= Questionário Internacional de Atividade Física; PDQ-39= Questionário da Doença de Parkinson; MEEM= Mini-Exame do Estado Mental; MDS-UPDRS; I= MDS- Unified Parkinson's Disease Rating Scale; HY= Escala de Hoehn e Yahr; BDI= Inventário de Depressão de Beck; NMSQ= Nonmotor Symptoms Questionnaire; MDS-UPDRS-I e MDS-UPDRS-II= Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson para sintomas motores e não motores e aspectos de experiências da vida diária; MoCA= Avaliação Cognitiva de Montreal; STAI= Inventário de Ansiedade de Beck II; SCOPA-sono= Escalas para Resultados em DP; SOZU-K= apoio Social; BRS= Escala Breve de Resiliência; CERQ & COPE = Estilo de avaliação positiva e Estilo de enfrentamento comportamental; PSS= Escala de Estresse Percebido; PAS parte B= Escala de Ansiedade de Parkinson; RRS= Escala de Resposta Ruminativa; BFI-neuroticismo= Neuroticismo; PROMIS= Medida Global de Qualidade de Vida

Os principais resultados citados pelos autores correspondem aos sintomas motores e não-motores de idosos com DP afetados pelo isolamento social decorrente da pandemia da COVID-19. De acordo com a regra de codificação utilizada neste artigo, os sintomas motores mais relevantes foram: tremor (62,5%)<sup>18-22</sup> e rigidez (62,5%),<sup>19</sup> já entre os sintomas não motores foram evidenciados: ansiedade (87,5%),<sup>16,17,18,19,21,22,23</sup> depressão (75%)<sup>16,18,20-23</sup> e fadiga (62,5%).<sup>18,19,20,22</sup> Os resultados encontrados enfatizam o impacto negativo da pandemia na

mental e psíquica de pessoas com DP (Quadro 2).

Verificou-se que os pacientes idosos com DP enfrentaram problemas clínicos devido à situação da pandemia da COVID-19. O aumento dos principais distúrbios motores dessa doença e o surgimento de novos sintomas logo após o início da pandemia, foram relatados pela grande maioria dos autores.<sup>18-22</sup> Todos os estudos encontrados nesta revisão, apontaram alterações dos sintomas não motores, levando a uma piora do quadro geral do indivíduo idoso com DP.<sup>16-19,21-23</sup>

**Tabela 1.** Resultados das buscas encontradas nas bases de dados selecionadas

Base de dados	Encontrados na busca	Leitura do título	Leitura do resumo	Leitura na íntegra	Duplicatas	Artigos incluídos
PUBMED	(1)1.430 / (2)1.441	(1)1.407 / (2)1.422	(1)16 / (2)12	(1)3 / (2) 2	(1)0 / (2)2	(1)4 / (2)3
LILACS	(1)41 / (2)41	(1)0 / (2)0	(1)0 / (2)0	(1)0 / (2) 0	(1)0 / (2)0	(1)0 / (2)0
SCOPUS	(1)18 / (2)18	(1)13 / (2)13	(1)2 / (2)2	(1)1 / (2) 1	(1)1 / (2)1	(1)1 / (2)1
Total	(1)1.489 / (2)1.500	(1)1.420 / (2)1.435	(1)18 / (2)14	(1) 4 / (2)3	(1)1 / (2)3	<b>8</b>

(1): Revisora 1; (2): Revisora 2

**Quadro 2.** Efeitos do isolamento social decorrente da pandemia da COVID-19 sobre os sintomas motores e não-motores de idosos com Doença de Parkinson

Sinais e sintomas	Autor (ano)	N / 8	%	Códigos
<b>Sintoma motor</b>				
Bradicinesia	Prasad et al. <sup>20</sup> (2020); Brown et al. <sup>21</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020)	3/8	37,50%	?
Tremor	Schirinzi et al. <sup>19</sup> (2020); Prasad et al. <sup>20</sup> (2020); Brown et al. <sup>21</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020); Heide et al. <sup>18</sup> (2020)	5/8	62,50%	+
Rigidez	Schirinzi et al. <sup>19</sup> (2020)	5/8	62,50%	+
Dificuldades na marcha	Schirinzi et al. <sup>19</sup> (2020); Prasad et al. <sup>20</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020)	3/8	37,50%	?
Desequilíbrio	Brown et al. <sup>21</sup> (2020)	1/8	12,50%	0
Quedas	Brown et al. <sup>21</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020)	2/8	25%	0
Discinesias/flutuações motoras	Brown et al. <sup>21</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020)	2/8	25%	0
Disfagia	Brown et al. <sup>21</sup> (2020)	1/8	12,50%	0
Dificuldade para comer	Brown et al. <sup>21</sup> (2020)	1/8	12,50%	0
Aumento do tempo off	Brown et al. <sup>21</sup> (2020)	1/8	12,50%	0
<b>Sintoma não-motor</b>				
Ansiedade	Salari et al. <sup>16</sup> (2020); Shalash et al. <sup>17</sup> (2020); Schirinzi et al. <sup>19</sup> (2020); Brown et al. <sup>21</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020); Heide et al. <sup>18</sup> (2020); Subramanian et al. <sup>23</sup> (2020)	7/8	87,50%	+
Depressão	Shalash et al. <sup>17</sup> (2020); Prasad et al. <sup>20</sup> (2020); Brown et al. <sup>21</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020); Heide et al. <sup>18</sup> (2020); Subramanian et al. <sup>23</sup> (2020)	6/8	75%	+
Estresse	Shalash et al. <sup>17</sup> (2020); Prasad et al. <sup>20</sup> (2020); Heide et al. <sup>18</sup> (2020); Subramanian et al. <sup>23</sup> (2020)	4/8	50%	?
Apatia	Brown et al. <sup>21</sup> (2020); Subramanian et al. <sup>23</sup> (2020)	2/8	25%	0
Confusão mental	Brown et al. <sup>21</sup> (2020)	1/8	12,50%	0
Alucinações	Schirinzi et al. <sup>19</sup> (2020); Brown et al. <sup>21</sup> (2020)	2/8	25%	0
Agitação	Schirinzi et al. <sup>19</sup> (2020)	1/8	12,50%	0
Psicose	Schirinzi et al. <sup>19</sup> (2020)	1/8	12,50%	0
Disfunção Cognitiva	Brown et al. <sup>21</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020); Heide et al. <sup>18</sup> (2020)	3/8	37,50%	?
Transtornos comportamentais e de personalidade	Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020); Heide et al. <sup>18</sup> (2020)	2/8	25%	0
Transtornos no sono	Prasad et al. <sup>20</sup> (2020); Brown et al. <sup>21</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020)	3/8	37,50%	?
Apetite reduzido	Prasad et al. <sup>20</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020)	2/8	25%	0
Fadiga	Schirinzi et al. <sup>19</sup> (2020); Prasad et al. <sup>20</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020); Heide et al. <sup>18</sup> (2020)	5/8	62,50%	+
Dor	Schirinzi et al. <sup>19</sup> (2020); Prasad et al. <sup>20</sup> (2020); Santos-García et al. <sup>22</sup> (2020); Heide et al. <sup>18</sup> (2020)	4/8	50%	?
Sofrimentos psicológicos	Prasad et al. <sup>20</sup> (2020); Heide et al. <sup>18</sup> (2020)	2/8	25%	0
Problemas autonômicos (urinários, constipação e hipotensão ortostática)	Brown et al. <sup>21</sup> (2020)	1/8	12,50%	0

0: +: Sinal/sintoma que piorou; ?: Falta de consenso sobre a piora do sinal/sintoma

## DISCUSSÃO

Dentre os sinais e sintomas motores que se agravaram durante o período de isolamento social decorrente da pandemia da COVID-19 destacaram-se o tremor e a rigidez. Esses fazem parte dos chamados sinais cardinais da DP descritos pelo banco de cérebro de Londres cuja identificação é necessária para o diagnóstico clínico da doença.<sup>18</sup> Com relação aos sintomas não motores que mais se exacerbaram, predominaram-se a ansiedade, depressão e fadiga.

A frequência de problemas relativos a serviços clínicos interrompidos pelo *lockdown* durante a pandemia, corresponde à piora dos sintomas motores (tremor, rigidez, dificuldades de marcha) e não motores da DP (ansiedade, alucinações, agitação, psicose; fadiga e dor).<sup>16</sup>

Em concordância com esses resultados, outro estudo realizado em pacientes espanhóis com DP, detectou que mais da metade desses sujeitos sofriam de tremor, rigidez, quedas, flutuações motoras, discinesias, ansiedade, depressão e dor, e cerca de um a cada três apresentou problemas cognitivos e transtornos comportamentais. Isso demonstra os danos do isolamento sobre as manifestações da doença.<sup>20</sup>

Em contrapartida, os pacientes que já estavam significativamente menos ativos do que antes da pandemia, experimentaram uma maior predisposição na piora dos sintomas de DP. Indivíduos mais velhos com DP eram menos propensos a usar formas alternativas de exercícios, como aulas online, além de que a forma da doença mais grave acentua os sintomas de rigidez, fadiga, tremor, dor e piora a concentração.<sup>19</sup>

As medidas de distanciamento social complicaram os cuidados regulares e resultaram em mudanças no estilo de vida nos idosos com DP, o que pode ter causado indiretamente estresse psicológico e agravamento dos sintomas de DP (rigidez, fadiga, tremor, dor e concentração). Além disso, a inatividade física parece ter influência com o agravamento desses sintomas.<sup>21</sup>

Os prejuízos dos sintomas motores e não motores nesta população coincide com a interrupção dos cuidados médicos, atividades sociais e exercícios físico. Isso inclui, cancelamentos de consultas, dificuldades na obtenção de medicamentos, redução do atendimento domiciliar, suspensão dos programas de reabilitação, como por exemplo a fisioterapia, uma das terapias mais procuradas e acessadas por idosos com DP.<sup>16,19,23</sup>

Idosos estão mais expostos à ansiedade devido à perda de amigos, presença de doenças crônicas, redução da autoconfiança, da independência financeira e física, das atividades e funcionalidade. Sua ansiedade mais comum é a ansiedade da morte.<sup>24</sup> A prevalência de sintomas de ansiedade em idosos é de 15 a 52% e quando apresentam a DP sua prevalência é de 31%, tendo uma maior probabilidade no período off da doença.<sup>25-27</sup> Além da ansiedade, a depressão também é comum em idosos com DP.

Diversos fatores de risco podem contribuir para a depressão, dentre eles, destaca-se o isolamento.<sup>28</sup> Sua prevalência maior entre aqueles com 65 anos, podendo chegar cerca de 25% em idosos com doenças crônicas. Entre os sintomas não motores na DP, a depressão é altamente prevalente com taxas em torno de 35%, variando amplamente suas estimativas entre 2,7% a até 90% na literatura.<sup>29-31</sup>

Considerada como um dos sintomas não motores mais comuns e incapacitantes na DP, a fadiga leva a um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.<sup>30,31</sup> Estudos relataram estimativas de prevalência variando em torno de 33% a 58% na DP.<sup>32</sup>

Níveis mais elevados de ansiedade são observados em pacientes com DP que estavam preocupados com a disponibilidade de medicamentos durante o *lockdown*. Parece que esses pacientes estavam mais sujeitos a distúrbios psicológicos devido às imposições das medidas de quarentena, distanciamento social e medo de se infectar por COVID-19.<sup>16,33</sup>

A depressão e a ansiedade são sintomas graves que se destacam entre os indivíduos solitários com DP, levando em consideração que são sujeitos com maior retraimento / perda de interesse, da motivação e iniciativa. Destaca-se também que níveis mais elevados de estresse agravam os sintomas de DP.<sup>19</sup>

A presença de estressores no período de pandemia, como a perda de contato social, a cobertura da mídia relacionada à COVID-19, a incapacidade de realizar atividades físicas ou de lazer como de costume e estar restrito a sair de casa, podem ter gerado maiores sofrimentos psicológicos durante a pandemia.<sup>17,18</sup>

Por isso, sujeitos com DP dependem fortemente de uma rede de atendimento ambulatorial, serviços auxiliares, apoio social, e as interrupções desses serviços no período pandêmico podem ter gerado implicações duradouras.<sup>19</sup> O interesse pelas visitas virtuais tornou-se mais frequente e preferível por esse tipo de população. Entretanto, intervenções oportunas, como a telemedicina ajudaram a mitigar esses problemas.<sup>17</sup>

Recomenda-se a realização de mais pesquisas e práticas, o desenvolvimento de políticas futuras para saber o impacto da pandemia globalmente, compreendendo até que ponto a relação de causa e consequência do isolamento social seja um fator de risco para os resultados ruins em DP.<sup>20,22</sup> Visto que, nos principais achados desses estudos o confinamento pareceu piorar consideravelmente os sintomas sobre o curso da DP.

Como ponto forte deste estudo, destaca-se a descrição dos padrões de evolução dos portadores de DP durante a pandemia a fim de se conhecer melhor o cenário de saúde e as possíveis relações entre as consequências do isolamento social decorrente da pandemia da COVID-19 sobre sinais e sintomas motores e não motores de idosos com a doença de Parkinson.

Estes achados chamam atenção da comunidade científica sobre a importância do acompanhamento desse grupo por equipe multidisciplinar, com um olhar e cuidado diferenciado da equipe de reabilitação a fim de prevenir agravos biopsicossociais nessa população. A equipe de reabilitação tem papel relevante na manutenção da independência nas atividades diárias dos idosos, e contribuem para o processo de longevidade com melhor qualidade de vida.<sup>34,35</sup>

O presente estudo tem como principal limitação, a quantidade de bases utilizadas para a realização da busca dos dados. Embora que, as três bases escolhidas sejam confiáveis, ainda assim poderia ser usada uma outra para agregar e consolidar os achados investigados nesta pesquisa. Uma outra limitação é que não foi utilizada uma metodologia considerada *gold standard* para avaliação de causalidade/correlação entre as modificações na sintomatologia dos pacientes encontradas nos estudos com o isolamento social provocado pelas implicações devido ao período da pandemia da COVID-19.

## CONCLUSÃO

A interrupção de múltiplas terapias e atividades essenciais, além das restrições sociais decorrente da pandemia da COVID-19 pareceu agravar os sintomas motores e não motores de idosos com a doença de Parkinson. Dentre os mais destacados na

literatura, o tremor, a rigidez, seguidos de ansiedade, depressão e fadiga foram os que mais sofreram alterações. Portanto, é relevante um olhar e cuidado diferenciado da equipe de reabilitação a fim de acompanhar e tratar os sintomas motores e não motores desses idosos com DP a fim de prevenir as repercussões negativas e os possíveis agravos biopsicossociais do isolamento social decorrente da pandemia da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. Doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) [texto na Internet]. São Paulo: OPAS/OMS; c2021. Acesso em [citado 2021 fev 12]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/coronavirus/doenca-causada-pelo-novo-coronavirus-covid-19>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. Doi: [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)
3. Flint AJ, Bingham KS, Iaboni A. Effect of COVID-19 on the mental health care of older people in Canada. *Int Psychogeriatr*. 2020;32(10):1113-1116. Doi: [10.1017/S1041610220000708](https://doi.org/10.1017/S1041610220000708)
4. Haider, II, Tiwana, F, Tahir, SM. Impacto da pandemia COVID-19 na saúde mental de adultos. *Pak J Med Sci*. 2020;36(COVID19-S4). Doi: [10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2756](https://doi.org/10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2756)
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Longevidade: viver bem e cada vez mais. Retratos: a revista do IBGE. 2019; (16):3-27.
6. Garcia filho C, Vieira LJEDS, Silva RMD. Buscas na internet sobre medidas de enfrentamento à COVID-19 no Brasil: descrição de pesquisas realizadas nos primeiros 100 dias de 2020. *Epidemiol Serv Saúde*. 2020;29 (3). Doi: [10.5123/S1679-49742020000300011](https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300011)
7. Macuglia GR, Rieder CRDM, Almeida RMMD. Funções executivas na doença de Parkinson: revisão da literatura. *Psico*. 2012;43(4):552-61.
8. Helmich RC, Bloem BR. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(2):351-54. Doi: [10.3233/JPD-202038](https://doi.org/10.3233/JPD-202038)
9. Victorino DB, Guimarães-Marques M, Nejm M, Scorza FA, Scorza CA. COVID-19 and Parkinson's Disease: Are We Dealing with Short-term Impacts or Something Worse? *J Parkinsons Dis*. 2020;10(3):899-902. Doi: [10.3233/JPD-202073](https://doi.org/10.3233/JPD-202073)
10. Mendes KS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64. Doi: [10.1590/S0104-07072008000400018](https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018)
11. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) [homepage on the Internet]. Oxford: CASP; c2023 [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://casp-uk.net>
12. Melnyk BM, Fineout-Overholt E, Stillwell SB, Williamson KM. Evidence-based practice: step by step: the seven steps of evidence-based practice. *Am J Nurs*. 2010;110(1):51-3. Doi: [10.1097/01.NAJ.0000366056.06605.d2](https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000366056.06605.d2)
13. Vancampfort D, Mugisha J, Richards J, De Hert M, Probst M, Stubbs B. Physical activity correlates in people living with HIV/AIDS: a systematic review of 45 studies. *Disabil Rehabil*. 2018;40(14):1618-1629. Doi: [10.1080/09638288.2017.1306587](https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1306587)
14. Silva TAM, Silva LP, Faccio PF, Silva KMC, Arruda ARV, Silva LN, et al. Análise dos parâmetros espaçotemporais da marcha em indivíduos com disfunção neurológica tratados com prática mental: uma revisão sistemática. *Acta Fisiátr*. 2018;25(2):86-93. Doi: [10.11606/issn.2317-0190.v25i2a162567](https://doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v25i2a162567)
15. Arruda NBM, Silva SRA, Asano NMJ, Coriolano MGWS. Estado nutricional de idosos com doença de Parkinson e seus fatores associados: uma revisão integrativa. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2020;23(5). Doi: [1590/1981-22562020023.200254](https://doi.org/1590/1981-22562020023.200254)
16. Salari M, Zali A, Ashrafi F, Etemadifar M, Sharma S, Hajizadeh N, et al. Incidence of Anxiety in Parkinson's Disease During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Mov Disord*. 2020;35(7):1095-1096. Doi: [10.1002/mds.28116](https://doi.org/10.1002/mds.28116)
17. Shalash A, Roushdy T, Essam M, Fathy M, Dawood NL, Abushady EM, et al. Mental Health, Physical Activity, and Quality of Life in Parkinson's Disease During COVID-19 Pandemic. *Mov Disord*. 2020;35(7):1097-1099. Doi: [10.1002/mds.28134](https://doi.org/10.1002/mds.28134)
18. van der Heide A, Meinders MJ, Bloem BR, Helmich RC. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Psychological Distress, Physical Activity, and Symptom Severity in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(4):1355-1364. Doi: [10.3233/JPD-202251](https://doi.org/10.3233/JPD-202251)
19. Schirinzi T, Cerroni R, Di Lazzaro G, Liguori C, Scalise S, Bovenzi R, et al. Self-reported needs of patients with Parkinson's disease during COVID-19 emergency in Italy. *Neurol Sci*. 2020;41(6):1373-1375. Doi: [10.1007/s10072-020-04442-1](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04442-1)
20. Prasad S, Holla VV, Neeraja K, Suriseti BK, Kamble N, Yadav R, et al. Impact of Prolonged Lockdown due to COVID-19 in Patients with Parkinson's Disease. *Neurol India*. 2020;68(4):792-795. Doi: [10.4103/0028-3886.293472](https://doi.org/10.4103/0028-3886.293472)
21. Brown EG, Chahine LM, Goldman SM, Korell M, Mann E, Kinell DR, et al. The Effect of the COVID-19 Pandemic on People with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(4):1365-1377. Doi: [10.3233/JPD-202249](https://doi.org/10.3233/JPD-202249)

22. Santos-García D, Oreiro M, Pérez P, Fanjul G, Paz González JM, Feal Panceiras MJ, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Survey of 568 Spanish Patients. *Mov Disord.* 2020;35(10):1712-1716. Doi: [10.1002/mds.28261](https://doi.org/10.1002/mds.28261)
23. Subramanian I, Farahnik J, Mischley LK. Synergy of pandemics-social isolation is associated with worsened Parkinson severity and quality of life. *NPJ Parkinsons Dis.* 2020;6:28. Doi: [10.1038/s41531-020-00128-9](https://doi.org/10.1038/s41531-020-00128-9)
24. Coriolano MGWS, Silva EG, Fortuna ES, Asano A, Monteiro D, Lins OG. Perfil epidemiológico dos pacientes com doença de Parkinson do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. *Neurobiologia.* 2013; 76(1-2):19-28.
25. Naderi F, Roushani KH. The Relations between Spiritual Intelligence, Social Intelligence and Death Anxiety in Ahwaz WomanSeniles. *J Women Cult.* 2011;2(6):55-67.
26. Ryan J, Scali J, Carrière I, Scarabin PY, Ritchie K, Ancelin ML. Variantes do gene do receptor de estrogênio estão associadas a transtornos de ansiedade em mulheres mais velhas. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(10):1582-1586. Doi: [10.1016/j.psyneuen.2011.04.011](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.011)
27. Broen MP, Narayan NE, Kuijf ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2016;31(8):1125-33. Doi: [10.1002/mds.26643](https://doi.org/10.1002/mds.26643)
28. Carod-Artal FJ, Ziolkowski S, Mourão Mesquita H, Martínez-Martin P. Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):102-8. Doi: [10.1016/j.parkreldis.2007.06.011](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.011)
29. Brasil. Ministério da Saúde. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2007. [Série A. Normas e Manuais Técnicos / Cadernos de Atenção Básica; n. 19]
30. Reijnders JS, Ehrh U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(2):183-9. Doi: [10.1002/mds.21803](https://doi.org/10.1002/mds.21803)
31. Chagas MH, Moriyama TS, Felício AC, Sosa AL, Bressan RA, Ferri CP. Depression increases in patients with Parkinson's disease according to the increasing severity of the cognitive impairment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(6):426-9. Doi: [10.1590/0004-282x20140049](https://doi.org/10.1590/0004-282x20140049)
32. Schrag A, Taddei RN. Chapter Twenty - Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:623-55. Doi: [10.1016/bs.irm.2017.05.024](https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.024)
33. Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D'Amelio M, Pandis MF, et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology.* 2014;83(3):215-20. Doi: [10.1212/WNL.0000000000000587](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000587)
34. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(11):1641-9. Doi: [10.1002/mds.22643](https://doi.org/10.1002/mds.22643)
35. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2018;33(11):1712-1723. Doi: [10.1002/mds.27461](https://doi.org/10.1002/mds.27461)