



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

RANIELLE DA SILVA PIMENTEL

**AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO
DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Recife
2024

RANIELLE DA SILVA PIMENTEL

**AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO
DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Silveira Duarte
Coorientadora: Me. Polliany da Silva Mendonça

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Pimentel, Ranielle da Silva.

Avanços, desafios e perspectivas no tratamento da doença de Parkinson: Uma
revisão narrativa / Ranielle da Silva Pimentel. - Recife, 2024.

41 : il., tab.

Orientador(a): Filipe Silveira Duarte

Coorientador(a): Polliany da Silva Mendonça

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

Inclui referências.

1. Parkinson. . 2. Tratamentos farmacológicos.. 3. Estimulação Cerebral.. 4.
Avanços. . 5. Desafios.. I. Duarte, Filipe Silveira. (Orientação). II. Mendonça,
Polliany da Silva . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

RANIELLE DA SILVA PIMENTEL

**AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Filipe Silveira Duarte
Depto de Fisiologia e Farmacologia/UFPE

Profa. Dra. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa
Depto de Fisiologia e Farmacologia/UFPE

Profa. Dra. Dayane Aparecida Gomes
Depto de Fisiologia e Farmacologia/UFPE

Dedico este trabalho às minhas
inspirações: minha mãe, minha avó e
minha tia. Agradeço por tudo. Eu amo
vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Filipe Silveira Duarte, por me aceitar e acreditar no meu desenvolvimento acadêmico, por todos os ensinamentos, pela paciência e por todas as palavras de acolhimento durante minha graduação. Um professor extraordinário que sempre esteve disponível para atender cada pessoa que lhe procurava.

Agradeço também a minha coorientadora, Me. Polliany da Silva Mendonça, por ser essa pessoa tão especial, desde o início sanando todas as minhas dúvidas acadêmicas e profissionais com bastante paciência e atenção. Obrigada por sempre mostrar em que posso melhorar, e por ser um exemplo como pesquisadora.

Gostaria de agradecer à toda equipe do Laboratório de Neurofarmacologia Experimental, pelos conhecimentos compartilhados e por permitir encontrar-me na pesquisa.

Agradeço a minha mãe, por acreditar e nunca desistir de mim. A senhora é minha fortaleza, minha esperança e minha vida, obrigada por todas as risadas, brincadeiras, por sempre está lá por mim, e principalmente obrigada por ser esse exemplo de mulher incrível. Ao meu irmão, vida você é o melhor irmão que eu poderia ter, obrigada por todas as vezes que me fez rir e por todas as nossas saídas.

Agradeço a minha família, minha avó, uma das pessoas que mais amo nesse mundo, obrigada por sempre estar ali para mim. Agradeço a minha tia pela força e carinho, pelo cuidado que sempre teve comigo e por ser, além de tudo, uma grande amiga. Agradeço ao meu tio e ao meu avô, pela ajuda e por estar presente sempre nos momentos que mais precisei.

Gostaria de agradecer também algumas pessoas que contribuíram para que eu não desistisse: Gabriel, Alex, Mayane, Natan e Ingrid, obrigada por serem minha rede de apoio, vocês são os melhores amigos que alguém poderia ter. A Rute que está comigo desde o preparatório, por ouvir meus desabafos e pelas saídas para lancha quando as coisas estavam difíceis.

Agradeço também aos amigos que fiz durante a graduação, Renata, Beathryz, Maurício, Madson e Drielly, esse processo foi mais fácil por ter vocês ao

meu lado; obrigada pela caminhada, pelas noites sem dormir revisando, pelos avisos e pelas brincadeiras e risadas. Gostaria de agradecer especialmente a Diego, minha dupla, que sem seu apoio e seu carinho durante esse tempo foi essencial para mim, obrigado por fazer parte da minha vida.

Gostaria de agradecer às minhas amigas Rosane, Sueli e Esmeralda, conhecer e conviver com vocês durante os dois anos foi uma das melhores experiências que eu tive, obrigada pela amizade, o carinho, o conhecimento e o amor de vocês.

Por fim gostaria de agradecer a meu amor Spock, obrigada por sempre estar ao meu lado.

PIMENTEL, Ranielle da Silva. **AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO NARRATIVA.** 2024. 41 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença degenerativa, crônica e sem cura, que acomete predominantemente os idosos. A doença é de natureza idiopática e envolve a perda dos neurônios dopaminérgicos que leva ao comprometimento motor. O tratamento padrão ouro através do uso de Levodopa, porém seu uso contínuo também acaba ocasionando reações adversas e perda da eficácia, sendo necessário o uso de outros medicamentos. Diante disso, alguns estudos buscam por novas possibilidades terapêuticas, como o uso do Canabidiol que devido a sua ação neuroprotetora pode amenizar os sintomas associados à levodopa. Outra forma de tratamento são os cirúrgicos como as cirurgias ablativas e estimulação cerebral profunda (ECP) que são utilizadas em pacientes com quadros mais avançados da DP ou quando não se tem adaptabilidade ao tratamento oral. O presente estudo pretende trazer um levantamento dos tratamentos da DP atualmente disponíveis para a população. Além disso, discutir os desafios e perspectivas de tratamentos futuros, podendo estes serem associados a melhoria dos sintomas da DP. Este estudo trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa utilizando bases de dados eletrônicos Pubmed (MEDLINE), Scielo, Scopus, Science Direct. Os critérios de inclusão serão artigos relacionados ao objetivo do estudo e o intervalo de tempo entre 2018 e 2024, publicados nos idiomas português e inglês. Estudos sobre o uso combinado da L-DOPA com novos medicamentos inibidores da MAO-B, anticolinérgicos, agonista dopaminérgicos e outras classes possuem um maior potencial terapêutico resultando numa melhor qualidade de vida do paciente. Da mesma forma, a evolução nos tratamento cirúrgicos em destaque a ultrassom focalizada e a estimulação cerebral profunda tem demonstrado benefício aos na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Parkinson. Tratamentos farmacológicos. Estimulação Cerebral. Avanços. Desafios.

PIMENTEL, Ranielle da Silva. **ADVANCES, CHALLENGES AND PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE: AN NARRATIVE REVIEW.** 2024. 41 pages. Course Completion Work (Graduation in Biomedicine) – Federal University of Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic, incurable, degenerative disease that predominantly affects the elderly. The disease is idiopathic in nature and involves the loss of dopaminergic neurons that leads to motor impairment. The gold standard treatment is the use of Levodopa, but its continuous use also ends up causing adverse reactions and loss of efficacy, requiring the use of other medications. In view of this, some studies seek new therapeutic possibilities, such as the use of Cannabidiol, which due to its neuroprotective action can alleviate the symptoms associated with levodopa. Another form of treatment is surgery, such as ablative surgeries and deep brain stimulation (DBS), which are used in patients with more advanced PD or when there is no adaptability to oral treatment. This study aims to provide a survey of PD treatments currently available to the population. In addition, to discuss the challenges and perspectives of future treatments, which may be associated with the improvement of PD symptoms. This study is a narrative literature review using electronic databases Pubmed (MEDLINE), Scielo, Scopus, Science Direct. The inclusion criteria will be articles related to the objective of the study and the time interval between 2018 and 2024, published in Portuguese and English. Studies on the combined use of L-DOPA with new MAO-B inhibitors, anticholinergics, dopaminergic agonists and other classes have greater therapeutic potential resulting in a better quality of life for the patient. Likewise, the evolution in surgical treatments, especially focused ultrasound and deep brain stimulation, has shown benefits in the quality of life of patients.

Key words: Parkinson. Pharmacological treatments. Brain Stimulation. Advances. Challenges.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1	DOENÇA DE PARKINSON	12
2.2	FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON	13
2.2.1	Envolvimento dos sistemas mitocondrial, lisossomal e ubiquitina- proteassoma.....	14
2.2.2	Participação do eixo intestino - cérebro	14
2.2.3	Contribuição dos fatores genéticos	15
2.3	Diagnóstico da doença de Parkinson	15
2.4	OPÇÕES DE TRATAMENTOS PARA A DOENÇA DE PARKINSON	16
2.4.1	Tratamento Farmacológico	17
2.4.1.1	Precusores da Dopamina e Inibidores da Dopamina Descarboxilase (DDCI).....	17
2.4.1.2	Agonistas dopaminérgicos	18
2.4.1.3	Inibidores da MAO-B	19
2.4.1.4	Inibidores da COMT	20
2.4.1.5	Amantadina.....	21
2.4.1.6	Anticolinérgicos.....	21
2.4.1.7	Canabidiol	22
2.4.2.	Tratamento cirúrgico.....	22
3	OBJETIVOS	25
4	METODOLOGIA.....	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1	LEVODOPA	27
5.2	AMANTADINA	29
5.3	CANABIDIO	29
5.4	ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA	31
6	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS	35

1 Introdução

Descrita pela primeira vez por James Parkinson, em 1817, a doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica, neurodegenerativa e ainda sem cura, acometendo predominantemente a população idosa. A DP é caracterizada pela perda dos neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* (SNpc), resultando nas manifestações motoras, como tremor, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Além disso, durante o curso da doença, os pacientes podem apresentar sintomas não motores antecedendo entre 10 a 20 anos as alterações motoras, tais como depressão, ansiedade, distúrbios do sono, sintomas gastrointestinais, disfunção erétil e reflexos profundos hiporresponsivos (SANTOS *et al.*, 2022).

O tratamento considerado padrão ouro para a DP é a levodopa, fármaco utilizado desde 1970, contudo após anos de sua utilização ocorrem as complicações motoras nos períodos de flutuações ou fenômenos “*on-off*”, com períodos de eficácia intercalados com momentos de diminuição da ação farmacológica e ressurgimento dos sintomas motores (RODRÍGUEZ-VIOLANTE *et al.*, 2018; ISAACSON *et al.* 2023). Devido a este quadro clínico, muitas vezes faz-se necessária a associação da levodopa com outros medicamentos, entre eles os agonistas dopaminérgicos, inibidores da enzima monoaminaoxidase-B (MAO-B) e da enzima catecol-o-metiltransferase (COMT) (Murakami *et al.*, 2023).

Além do tratamento farmacológico, existem os tratamentos cirúrgicos, que representam alternativas destinadas aos pacientes refratários ao tratamento oral ou que não toleram as inúmeras reações adversas. Os tratamentos cirúrgicos são constituídos pelas cirurgias ablativas e pela estimulação cerebral profunda (ECP). Entre as cirurgias ablativas tem-se a palidotomia e a talamotomia, responsáveis por induzir lesões em diferentes áreas do cérebro (DE SOUZA *et al.*, 2023). Já a ECP, utilizada desde 2002, é uma técnica de neuromodulação cerebral realizada pela implantação cirúrgica de eletrodos em regiões específicas relacionadas ao controle motor (FRANÇA *et al.*, 2022), trazendo vantagens em relação a palidotomia e talamotomia pelo menor perfil de reações adversas (DE SOUZA *et al.*, 2023).

Mais recentemente, estudos pré-clínicos e clínicos vem indicando o potencial

efeito terapêutico do canabidiol (CBD) contra os sintomas motores e não motores da DP, devido às suas propriedades neuroprotetoras (CRIPPA *et al.*, 2019). Além disso, algumas pesquisas revelaram que pode ocorrer uma melhora da discinesia induzida por L-DOPA (JUNIOR *et al.*, 2020). Diante do exposto, este trabalho de conclusão de curso teve por objetivo elaborar uma revisão narrativa da literatura sobre as principais terapias existentes até o presente momento para a DP, discutindo os avanços, desafios e as perspectivas futuras.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa crônica e ainda incurável, cuja etiologia é de natureza idiopática. A doença caracteriza-se pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta (SNpc), resultando no comprometimento motor. Representa a segunda doença neurodegenerativa mais comum em populações predominantemente idosas, com a prevalência ficando atrás apenas da doença de Alzheimer (HAYES, 2019).

Foi descrita pela primeira vez em 1817 por James Parkinson, que descreveu os sintomas motores clássicos da doença, tais como diminuição da força e rigidez muscular, tremores involuntários, curvatura do tronco com postura inclinada para frente, e aceleração do ritmo da caminhada, características centrais que são utilizadas até os dias atuais para o diagnóstico (PARKINSON, James. 2002).

Assim, essa condição neurodegenerativa é marcada por uma combinação de sintomas motores e não motores. Dentre os sintomas motores, destaca-se a bradicinesia, caracterizada pela lentidão dos movimentos voluntários, com redução da velocidade, amplitude limitada, hesitações e/ou dificuldades em movimentos repetitivos (PAPARELLA *et al.* 2023). Outros sintomas motores incluem o tremor em repouso e a rigidez muscular, que em conjunto constituem a tríade de sintomas que é fundamental para o diagnóstico da DP (CABREIRA e MASSANO, 2019). Adicionalmente, os pacientes podem apresentar a lentidão da marcha caminhando de forma arrastada, hipomímia e desequilíbrio (CABREIRA e MASSANO, 2019)(HAYES 2019). Entre os sintomas não motores destacam-se a depressão, ansiedade, alterações do sono, declínio cognitivo, psicose, disautonomia, apatia, fadiga, além de sintomas geniturinários e gastrointestinais (BALESTRINO e SCHAPIRA, 2020).

Embora a DP possa se manifestar antes dos 50 anos, os sintomas geralmente começam entre os 60 e 70 anos de idade (COUTO *et al.* 2023). No Brasil, a falta de um sistema eficaz de notificação para o diagnóstico da doença dificulta a estimativa da sua prevalência (SANTOS, Giovanni Ferreira *et al.* 2022). Apesar disso, dados do

DATASUS revelaram o padrão epidemiológico de internações hospitalares relacionadas à DP entre 2016 e 2020, registrando 4.637 internações e 281 óbitos decorrentes da doença, com maior incidência entre pacientes do sexo masculino (SANTOS, *et al.* 2022).

O parkinsonismo atípico ou parkinsonismo *plus* refere-se a um conjunto de condições em que o paciente apresenta sintomas adicionais ou diferentes daqueles clássicos observados na DP. Essas condições incluem a atrofia de múltiplos sistemas, a paralisia supranuclear progressiva, a degeneração corticobasal e a degeneração lobar frontotemporal. Essas síndromes neurodegenerativas são notáveis por sua maior incidência na população (OLIVEIRA e PEREIRA, 2017)(CASTRO *et al.*, 2023)

2.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

Embora a etiologia da DP permaneça incerta até o presente momento, considerando à sua natureza multifatorial, é amplamente reconhecido que diversos fatores ambientais, entre eles a exposição a agrotóxicos, tabagismo, juntamente com predisposições genéticas, estão associados ao seu desenvolvimento (KOULI *et al.*, 2018).

Algumas características patológicas dessa condição são conhecidas, incluindo a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* (SNpc), assim como a presença de inclusões intraneuronais definidas como corpos de Lewy (CL), constituídas principalmente pelo acúmulo patológico da proteína α -sinucleína (α -sin) e ubiquitina, além dos neuritos de Lewy (BALESTRINO e SCHAPIRA. 2020). Além dessas alterações envolvidas na fisiopatologia da DP, a literatura médico-científica também descreve a contribuição das disfunções mitocondriais, danos nos sistemas de autofagia lisossomal e ubiquitina-proteassoma, além do estresse oxidativo (KOULI *et al.* 2018).

A α -sin é uma proteína neuronal que desempenha um papel crucial no transporte de vesículas sinápticas e na liberação de neurotransmissores (THANGAVELU *et al.* 2024). No entanto, mutações patogênicas na α -sin podem levar à formação de agregados solúveis, conhecidos como oligômeros, e fibrilas que

compõem os CL (MORRIS *et al.* 2024). Esses agregados, quando acumulados, tornam-se tóxicos para os neurônios dopaminérgicos, contribuindo para o processo neurodegenerativo característico da DP (ROCHA *et al.* 2018).

2.2.1 Envolvimento dos sistemas mitocondrial, lisossomal e ubiquitina-proteassoma

Como citado anteriormente, um dos fatores associados à patogênese da DP são as anormalidades nas funções mitocondriais, lisossomais e endossomais (MORRIS *et al.* 2024). As mitocôndrias desempenham um papel crucial na sinalização celular, na produção de energia e apoptose. Danos mitocondriais, como a redução da atividade do complexo I da cadeia respiratória, podem comprometer a mitofagia e aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio. Essas alterações contribuem para a formação de agregados de α -sin, elevando os níveis intracelulares de cálcio e diminuindo a produção de ATP (MORRIS *et al.* 2024) (JANKOVIC e TAN. 2020), eventos que são considerados iniciais na patogênese da DP (MORRIS *et al.* 2024).

Além disso, quando as proteínas se encontram em condições de anormalidade ou mal dobradas, como a que ocorre com a α -sin, os sistemas ubiquitina-proteassoma e autofagia lisossomal são responsáveis por sua degradação. Uma disfunção desses sistemas leva ao acúmulo de proteínas mal dobradas e, conseqüentemente, à formação de oligômeros tóxicos, contribuindo para o dano neuronal (MORRIS, Huw R. *et al.* 2024).

2.2.2 Participação do eixo intestino-cérebro

A associação entre o sistema gastrointestinal e a patogênese da DP tem sido amplamente estudada, baseando-se na hipótese de que a DP pode ter seu início no intestino, mediada pela microbiota intestinal. Segundo essa hipótese, toxinas microbianas intestinais podem estimular a formação de agregados de α -sin, que via nervo vago alcançam o sistema nervoso central (SNC), levando à morte dos neurônios dopaminérgicos da SNpc (FITZGERALD *et al.* 2019)(DOGRA *et al.* 2022). Essa hipótese ganhou apoio científico após as publicações de Braak *et al.* em 2003,

que descreveram a disseminação da doença ao observar os CL no cérebro *post-mortem* de pacientes com DP esporádica. Além disso, a hipótese de dois desafios ou "*dual-hit*" sugere que a DP esporádica pode iniciar-se nos neurônios olfativos e entéricos, onde o contato com substâncias tóxicas é capaz de desencadear a agregação da α -sin, que, através do bulbo olfativo e nervo vago, atinge o SNC, resultando no desenvolvimento da doença (KIM *et al.*2019).

2.2.3 Contribuição dos fatores genéticos

Outro fator importante que pode contribuir para a fisiopatologia da DP é o componente genético. Embora a maioria dos casos de DP seja do tipo esporádica, existem casos associados a fatores genéticos envolvendo mutações em genes autossômicos dominantes ou recessivos, como os genes SNCA, PARK2, PARK7, PRKN e LRRK2. Essas mutações gênicas evidenciam a complexidade da interação entre os fatores genéticos e ambientais na manifestação da doença (MORRIS *et al.* 2024; JANKOVIC *et al.*,2020; PIRKER *et al.*, 2023).

2.3. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON

Devido à heterogeneidade dos sintomas, evolução e gravidade da DP, ainda não existe um teste laboratorial específico que seja utilizado na prática clínica a título de diagnóstico. Ou seja, até os dias atuais, o diagnóstico continua se baseando em critérios clínicos. No Brasil, o Ministério da Saúde adotou os critérios estabelecidos pelo Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido, requerendo a presença da bradicinesia como sintoma essencial, juntamente com pelo menos três critérios de suporte adicionais, conforme descrito na tabela abaixo (BRASIL. Ministério da Saúde. 2017).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico da Doença de Parkinson

Critérios necessários	Critérios de suporte positivo
Bradicinesia (obrigatoriamente)	Início unilateral
Rigidez muscular	Presença do tremor de repouso
Tremor em repouso (4-6 Hz)	Doença progressiva
	Persistência da assimetria dos sintomas
	Boa resposta a levodopa
	Presença de discinesias induzidas por levodopa
	Resposta a levodopa por 5 anos ou mais
	Evolução clínica de 10 anos ou mais

(Fonte: Brasil, Ministério da Saúde (MS). Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017)

2.4 OPÇÕES DE TRATAMENTOS PARA A DOENÇA DE PARKINSON

O tratamento sintomático da DP foca na ação neuroprotetora com o objetivo de retardar a progressão da doença, prevenir a deterioração dos sintomas, interromper a perda neuronal e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes (KULISEVSKY. 2022). A principal estratégia terapêutica é a correção da deficiência da dopamina no estriado. Em 1970, a L-DOPA foi introduzida na clínica e, desde então, vem sendo considerada o padrão-ouro devido à sua capacidade em melhorar os sintomas e o prognóstico dos pacientes (MURAKAMI *et al.* 2023).

No Brasil, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde, a intervenção medicamentosa inclui a introdução da L-DOPA, inibidores da descarboxilase, agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO-B ou da COMT, anticolinérgicos e antagonistas glutamatérgicos (BRASIL. Ministério da Saúde. 2017). No entanto, nem todos os pacientes respondem adequadamente a essas opções farmacológicas. Para esses casos, é indicada a intervenção cirúrgica com estimulação cerebral

profunda (ECP). A ECP envolve a implantação de eletrodos em áreas específicas do cérebro, que emitem impulsos elétricos para regular a atividade neuronal anormal na região implantada (ROMANI *et al.* 2023; FRANÇA, Carina *et al.* 2022).

2.4.1. Tratamento Farmacológico

A escolha da terapia medicamentosa da DP no Brasil é feita considerando o quadro e progressão da doença. Atualmente existem diferentes opções e combinações que devido a heterogeneidade da doença estes podem se enquadrar melhor a cada paciente. Os medicamentos disponíveis na prática clínica são divididos nas seguintes categorias: precursor da dopamina, agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO-B, inibidores da COMT, amantadina (medicamento antiviral), medicamentos antiglutamatérgicos e medicamentos anticolinérgicos.

2.4.1.1. Precursores da Dopamina e Inibidores da Dopamina Descarboxilase (DDCI)

Entre os precursores da dopamina, o L-DOPA foi o primeiro a ser utilizado e é considerado o mais eficaz para tratar a deficiência dopaminérgica. Após a administração oral, o L-DOPA é absorvido e transportado pelo mecanismo de transporte facilitado de aminoácidos. Uma pequena fração do L-DOPA consegue atravessar a barreira hematoencefálica, onde é convertido no metabólito ativo da dopamina pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC). Posteriormente, ocorre seu armazenamento em vesículas pré-sinápticas até ser liberada nos receptores pós-sinápticos (REICH *et al.* 2018).

Contudo, na circulação sistêmica, a L-DOPA é metabolizado por duas enzimas principais: a dopa descarboxilase (DDC) e a catecol-O-metiltransferase (COMT) (FERNANDES *et al.* 2018). Para aumentar a eficácia da L-DOPA e minimizar sua conversão prematura em dopamina fora do SNC, ele deve ser administrado em combinação com inibidores periféricos da DDC, como carbidopa ou

benserazida. Esses medicamentos impedem a conversão de L-DOPA em dopamina na corrente sanguínea (SILVA *et al.* 2021). Além disso, inibidores da COMT podem ser usados para aumentar a concentração de L-DOPA (FERNANDES *et al.* 2018). Apesar de ser o tratamento mais utilizado, o L-DOPA não influencia na progressão da doença e pode apresentar efeitos adversos que são dependentes da dose (REICH *et al.* 2018). Além disso, essa diminuição na sua eficiência pode estar associada a efeitos colaterais consideráveis, como flutuações motoras e discinesias. Esses efeitos adversos indicam que, embora a L-DOPA inicialmente ofereça alívio dos sintomas, seu uso contínuo pode resultar em complicações adicionais (ROMANI *et al.* 2023).

2.4.1.2. Agonistas dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos começaram a ser utilizados logo após a identificação dos efeitos colaterais decorrentes do uso prolongado da L-DOPA. Na década de 1970, o primeiro medicamento dessa classe a ser aprovado para o tratamento da DP foi a bromocriptina, em 1976 (WOITALLA. *et al.* 2023). No entanto, estudos subsequentes demonstraram que a bromocriptina apresentava uma maior incidência de reações adversas em comparação à L-DOPA, o que impulsionou a busca por alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes (WOITALLA *et al.* 2023).

Em 1988, a apomorfina foi introduzida em estudos clínicos, sendo administrada por via subcutânea em pacientes com flutuações motoras. A partir da década de 1990, outros fármacos dessa classe foram progressivamente aprovados, incluindo lisurida, pergolida, ropinirol, cabergolina e pramipexol, com este último sendo lançado em 1999. O mais recente é a rotigotina, um agonista seletivo do receptor D2, que se diferencia por ser o único da classe administrado via adesivos transdérmicos (WOITALLA *et al.* 2023).

No Brasil, de acordo com a PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017, do Ministério da Saúde, os medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da DP incluem atualmente apenas o pramipexol e a bromocriptina. A exclusão dos demais fármacos

do protocolo oficial se deve, em parte, à falta de autorização da ANVISA e, no caso da rotigotina, à ausência de evidências científicas robustas que demonstrem sua superioridade em comparação a outros medicamentos, bem como à falta de custo-efetividade comprovada (BRASIL. Ministério da Saúde. 2017).

2.4.1.3 Inibidores da MAO-B

Uma outra classe de medicamentos desenvolvida para minimizar os efeitos colaterais são os inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B), que passaram a ser utilizados no tratamento da DP (MURAKAMI *et al.* 2023).

Os inibidores da MAO-B aumentam os níveis de dopamina ao bloquear sua degradação, resultando em uma maior concentração de dopamina na fenda sináptica e amplificação da sinalização dopaminérgica (TAN *et al.* 2022). Atualmente, essa classe inclui três principais medicamentos: rasagilina e selegilina, que são inibidores irreversíveis, e safinamida, que é um inibidor reversível (ALBORGHETTI e NICOLETTI. 2019).

A utilização da safinamida apresenta vantagens em relação aos inibidores irreversíveis da MAO-B. Um dos principais benefícios é a rápida recuperação da atividade da MAO-B após a interrupção do tratamento, que ocorre em menos de uma semana. Em contraste, a recuperação da atividade da MAO-B após o uso de inibidores irreversíveis pode levar de dias a semanas. Devido a essas diferenças, a escolha do inibidor deve ser cuidadosamente avaliada com base no quadro clínico de cada paciente, na duração do tratamento e nas possíveis interações medicamentosas (ALBORGHETTI e NICOLETTI. 2019).

No Brasil, o uso de selegilina e rasagilina em associação com a L-DOPA é regulamentado pela PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017 do Ministério da Saúde. A safinamida, por sua vez, foi aprovada pela ANVISA em parecer emitido em 13 de novembro de 2018. Contudo, apesar da aprovação, a safinamida não é totalmente custeada pelo SUS, isso significa que o acesso ao medicamento pode ser limitado, dependendo do contexto clínico e do estágio da doença do paciente. Dessa forma, pode ser utilizada em pacientes na fase inicial da DP sem associação com a L-DOPA, ou nos estágios intermediário e avançado em

combinação com L-DOPA.

2.4.1.4 Inibidores da COMT

A catecol-O-metiltransferase (COMT) é uma enzima presente tanto em tecidos periféricos quanto no SNC e desempenha um papel crucial na conversão da L-DOPA em 3-O-metil-DOPA (3-OMD), um inibidor competitivo da L-DOPA e afeta a captação de noradrenalina no SNC. Os inibidores da COMT ajudam a aumentar a concentração de L-DOPA que alcança o SNC, além de reduzir os níveis de 3-OMD, promovendo assim uma maior concentração de noradrenalina no SNC (REGENSBURGER *et al.* 2023; ADAMIÁK-GIERA *et al.* 2021). Os principais fármacos dessa classe incluem tolcapona, entacapona e opicapona (REGENSBURGER *et al.* 2023).

A tolcapona foi o primeiro inibidor da COMT a ser liberado, em 1997. Este medicamento possui uma estrutura lipofílica que facilita sua passagem pela barreira hematoencefálica, proporcionando uma inibição eficaz da COMT tanto periférica quanto central. Devido à sua alta hepatotoxicidade, o uso da tolcapona é restrito a casos em que outras opções terapêuticas não são viáveis, e requer monitoramento regular da função hepática (REGENSBURGER *et al.* 2023).

Outro medicamento dessa classe é a entacapona, aprovada em 1998, utilizada para o tratamento das flutuações motoras na doença de Parkinson avançada. Desde 2003, a combinação de L-DOPA, carbidopa e entacapona (LCE) em um único comprimido tem se mostrado uma abordagem eficaz para o manejo dessas flutuações (POEWE. 2023).

O mais recente inibidor da COMT é o opicapona, aprovado em 2016. Este medicamento se distingue por não influenciar a atividade da COMT no SNC (REGENSBURGER *et al.* 2023). No Brasil, até o presente estudo, o uso e a comercialização da opicapona estão em processo de avaliação pela ANVISA.

2.4.1.5 Amantadina

Entre os medicamentos antagonistas dos receptores de glutamato, a amantadina se destaca como o principal agente utilizado. Originalmente empregada para a profilaxia da gripe asiática, a amantadina passou a ser utilizada no tratamento da DP em 1969, após a publicação de um estudo clínico inicial. A partir da década de 1970, seu uso foi ampliado para incluir a monoterapia da DP, bem como combinação com L-DOPA ou agentes anticolinérgicos. Estudos subsequentes demonstraram sua eficácia no manejo das discinesias e flutuações motoras associadas ao tratamento com L-DOPA (RASCOL *et al.* 2021).

Seu mecanismo de ação principal é o antagonista dos receptores NMDA, que desempenham um papel crucial na interação dopamina-glutamato nos núcleos da base (PIRKER *et al.* 2023). Sua ampla ação farmacodinâmica confere à amantadina propriedades antiparkinsonianas e antidiscinéticas. No Brasil, a amantadina é empregada tanto na fase inicial da Doença de Parkinson quanto no tratamento das discinesias e flutuações motoras induzidas pela L-DOPA a curto prazo (BRASIL. Ministério da Saúde. 2017).

2.4.1.6 Anticolinérgicos

Os medicamentos anticolinérgicos são utilizados principalmente para tratar os sintomas motores da DP, com ênfase no controle do tremor. Esses fármacos atuam como inibidores da atividade do neurotransmissor acetilcolina nas sinapses do SNC e sistema nervoso periférico (LEE *et al.* 2018). No entanto, entre todos os medicamentos empregados no tratamento da DP, os anticolinérgicos são os que apresentam a maior incidência de efeitos adversos, destacando-se especialmente os de natureza cognitiva e neuropsiquiátrica (ABUSRAIR *et al.* 2022).

Essa classe inclui especialmente o triexifenidil e a benztropina. No Brasil, a prescrição desses medicamentos é restrita a casos específicos: (1) são utilizados predominantemente em pacientes jovens diagnosticados com DP em fase inicial, nos quais o tremor é o sintoma predominante; (2) e em situações em que o tremor é refratário a outras medicações, sempre que não haja alterações cognitivas e/ou

neuropsiquiátricas associadas (BRASIL. Ministério da Saúde. 2017).

2.4.1.7 Canabidiol

Os fitocanabinoides provenientes da planta *Cannabis sativa*, especialmente o canabidiol, têm sido estudados para o tratamento da DP devido às suas propriedades neuroprotetoras, antioxidante e anti-inflamatória. Sua influência na diminuição do estresse oxidativo e sua relação com os receptores endocanabinoide vem sendo os principais focos de estudos que visam a melhora dos sintomas relacionados a DP (CASSANO *et al.* 2020; SILVESTRO *et al.* 2020; JÎTCĂ *et al.* 2023).

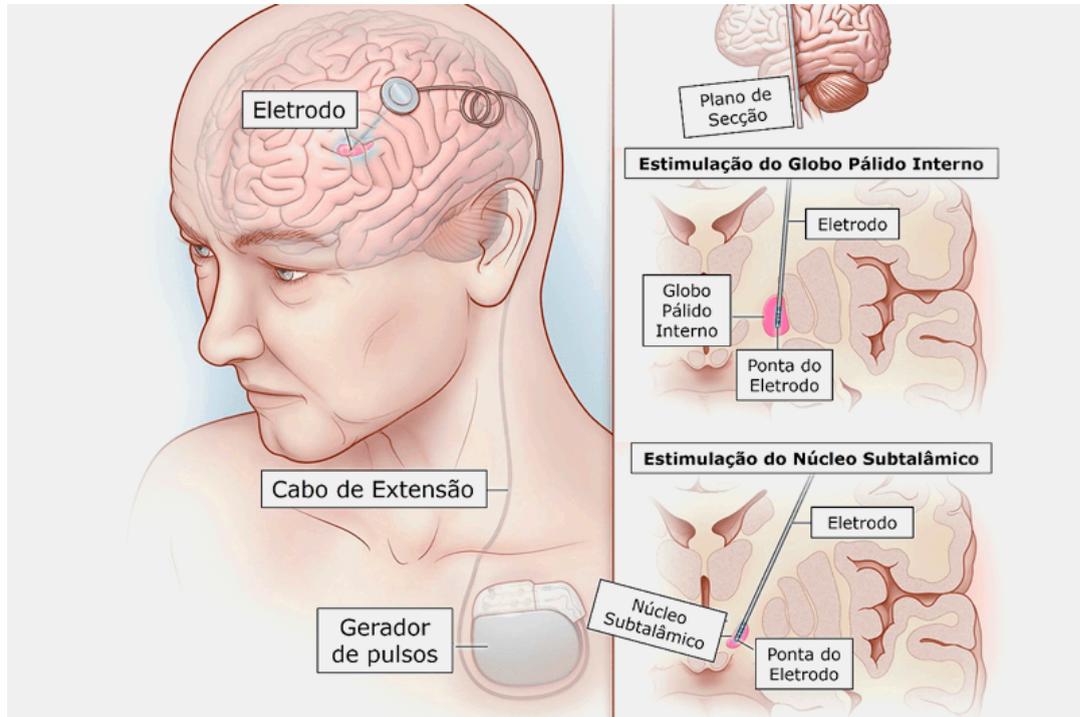
2.4.2. Tratamento cirúrgico

No início dos anos 50, o tratamento cirúrgico da DP consistia principalmente em procedimentos ablativos, como a palidotomia e a talamotomia (LEE *et al.* 2018). No entanto, devido à alta taxa de mortalidade associada a essas técnicas, o seu uso passou a diminuir na década de 60, especialmente com a introdução da L-DOPA (SPINDOLA *et al.* 2017).

A terapia cirúrgica voltou a ser considerada no final dos anos 80, quando os efeitos adversos do tratamento com L-DOPA se tornaram mais evidentes (SPINDOLA *et al.* 2017). A limitação da opção terapêutica com L-DOPA levou ao desenvolvimento de novas abordagens, e, nos últimos anos, a técnica de estimulação cerebral profunda (ECP) emergiu como uma alternativa eficaz e amplamente reconhecida no tratamento da DP (CORREIA *et al.* 2024).

A ECP é uma técnica que implica no implante cirúrgico de eletrodos em regiões específicas do cérebro, que emitem estímulos elétricos para as áreas alvo. Para garantir a colocação adequada dos eletrodos, o paciente deve passar por um mapeamento estereotáxico, ressonância magnética, tomografia computadorizada e mapeamento fisiopatológico intraoperatório, procedimentos essenciais para a precisão do implante (BERNARDO *et al.* 2019).

FIGURA 1: Cirurgia para Doença de Parkinson - Estimulação cerebral profunda.



Fonte: Neuronal (2024). Ilustração de como é colocado o eletrodo e da localização do gerador de pulso da ECP. Imagem adaptada.

É uma técnica indicada para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos farmacológicos ou que apresentam progressão significativa dos sintomas da DP, especialmente aqueles em estágios moderados a graves. Também é recomendada para pacientes que experimentam efeitos adversos significativos devido ao uso da levodopa (ROMANI *et al.* 2023; FRANÇA *et al.* 2022).

No Brasil, o Ministério da Saúde estabelece critérios específicos de inclusão e exclusão para a realização do implante de ECP, detalhados na tabela a seguir:

Tabela 2 - Critérios para o implante de ECP

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Diagnóstico de DP	Comorbidades cardiovasculares, oncológicas de mau prognóstico, cerebrovasculares e infecções ativas
Sintomas responsivos a L-DOPA	Parkinsonismo-plus

<p>Pacientes cujo sintoma predominante é o tremor independentemente de resposta prévia à L-DOPA</p>	<p>Tempo de início dos sintomas menor que cinco anos. Exceções podem ser consideradas no caso de tremores incapacitantes não responsivos ao tratamento medicamentoso</p>
<p>Pacientes que apresentam flutuações motoras, discinesias ou tremor não controlados com esquema medicamentoso ou intolerância ao tratamento medicamentoso</p>	<p>Significativa atrofia cerebral, doença microangiopática significativa ou outras lesões estruturais significativas no exame de imagem</p>
<p>Evolução de cinco anos de doença, diminuindo assim a possibilidade de tratar-se de parkinsonismo atípico, situação em que a cirurgia não está indicada</p>	<p>Déficits cognitivos relevantes, demência, depressão maior, doença psiquiátrica grave não controlada ou sintomas psicóticos atuais ou passados espontâneos ou induzidos por levodopa.</p>
<p>Expectativa de melhora de sintomas motores do tipo tremor, bradicinesia e rigidez. Inexiste indicação cirúrgica quando o objetivo principal for controle de sintomas axiais, especialmente da marcha, instabilidade postural, congelamento do período on e distúrbios da fala que não respondem à levodopa, pois tais sintomas não respondem bem à cirurgia</p>	
<p>Facilidade de acesso ao centro para que façam ajustes periódicos na programação do estimulador</p>	

(Fonte: Brasil, Ministério da Saúde (MS). Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017)

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os avanços, desafios e perspectivas na terapêutica da Doença de Parkinson.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

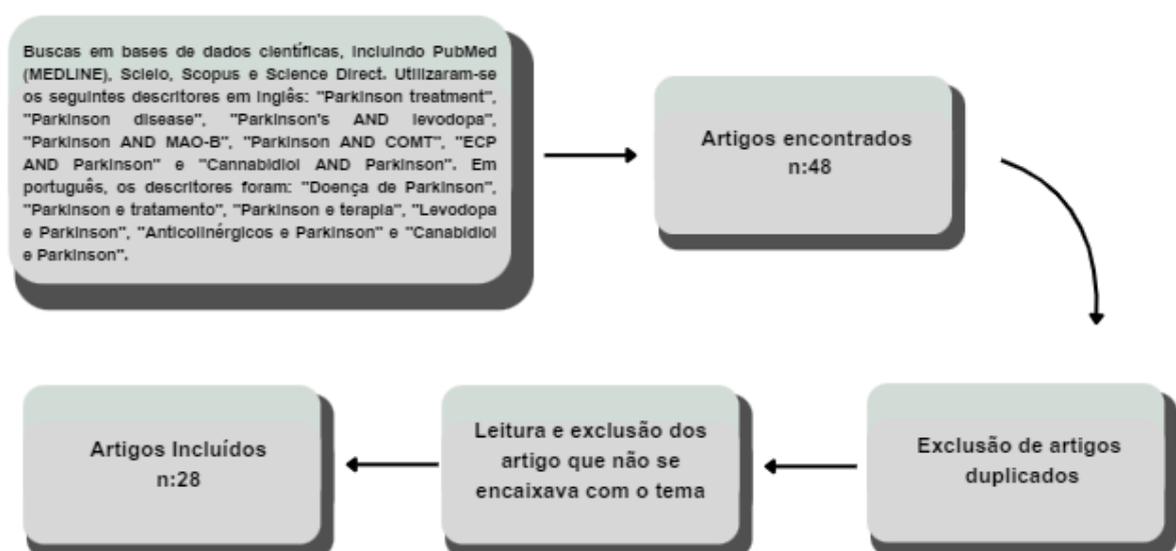
- Revisar os tratamentos utilizados na doença de Parkinson entre 2018 e 2024
- Analisar as possibilidades de tratamentos e com menor perfil de reações adversas;
- Apresentar a viabilidade das novas opções de tratamento.

4 METODOLOGIA

O presente estudo consistiu em uma revisão narrativa sobre os avanços, desafios e perspectivas no tratamento da doença de Parkinson. Em princípio, para a construção deste trabalho foram realizadas buscas em bases de dados científicas, incluindo PubMed (MEDLINE), Scielo, Scopus e Science Direct. Utilizaram-se os seguintes descritores em inglês: "Parkinson treatment", "Parkinson disease", "Parkinson's AND levodopa", "Parkinson AND MAO-B", "Parkinson AND COMT", "ECP AND Parkinson" e "Cannabidiol AND Parkinson". Em português, os descritores foram: "Doença de Parkinson", "Parkinson e tratamento", "Parkinson e terapia", "Levodopa e Parkinson", "Anticolinérgicos e Parkinson" e "Canabidiol e Parkinson".

Dessa forma, os critérios utilizados para a seleção incluíram artigos científicos com relevância para o objetivo do estudo, período de publicação entre 2018 a 2024 disponível nas línguas portuguesa e inglesa. Por esse meio, após a aplicação dos filtros foram selecionados 45 artigos, após uma seleção os artigos que não se encaixavam no critério do estudo foram excluídos restando apenas 28 como ilustrado pelo fluxograma.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos utilizados no estudo



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 LEVODOPA

A L-DOPA é considerada o principal fármaco no tratamento da DP. Contudo, o uso prolongado pode resultar no surgimento de flutuações motoras, frequentemente descritas como períodos 'on' e 'off', nos quais a ação farmacológica diminui e os sintomas motores reaparecem. Essas flutuações exigem o desenvolvimento de estratégias terapêuticas complementares para otimizar o controle dos sintomas. Uma das abordagens mais comuns é a combinação de carbidopa com levodopa, conforme amplamente descrito na literatura. Dada a necessidade de melhorar a eficácia do tratamento e minimizar as flutuações, vários estudos têm investigado combinações de L-DOPA com outros agentes antiparkinsonianos e diferentes regimes terapêuticos. Nesta revisão, apresentamos os resultados dessas investigações, destacando suas implicações clínicas e potenciais benefícios.

Recentes estudos têm investigado diversas combinações da L-DOPA com outros agentes antiparkinsonianos para melhorar a eficácia do tratamento e minimizar as flutuações. Uma pesquisa notável é um ensaio clínico conduzido por LEWITT *et al.* (2023), que avaliou o efeito da opicapona como adjuvante à terapia com carbidopa-levodopa ao longo de 14 dias. Os dados demonstraram que a opicapona elevou as concentrações plasmáticas médias de L-DOPA e promoveu uma diminuição mais lenta dessas concentrações ao longo do tempo, sugerindo uma ação prolongada no metabolismo da levodopa. Além disso, houve uma redução na atividade da COMT, com inibição superior a 70% após uma dose única e alcançando 84% com doses múltiplas. Em consonância com esses achados, FERREIRA *et al.*(2022), também demonstram que, mesmo com a redução da dosagem de carbidopa-levodopa, a opicapona, aumentou as concentrações plasmáticas de L-DOPA (FERREIRA *et al.* 2022). Essas evidências indicam que a opicapona pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DP, ao reduzir a necessidade de combinações farmacológicas e, potencialmente, melhorar o controle dos sintomas.

De forma semelhante, outra combinação relevante com a L-DOPA é o uso de pramipexol, cuja eficácia foi demonstrada em um ensaio clínico publicado em 2020.

O estudo envolveu 160 indivíduos com DP, dos quais 80 utilizaram apenas L-DOPA, enquanto os demais receberam L-DOPA associada ao pramipexol. Ao final da experimentação, puderam concluir que a combinação de L-DOPA e pramipexol foi mais eficaz em reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida, de acordo com os parâmetros avaliados. Em particular, os níveis de TNF- α após o tratamento foram significativamente menores no grupo que utilizou a combinação (HUANG *et al.* 2020). Tal como no estudo anterior, esta investigação destaca a importância da associação farmacológica para otimizar os resultados terapêuticos em pacientes com DP.

Além das combinações farmacológicas, os inibidores da MAO-B, como a safinamida, têm demonstrado um papel adjuvante importante. A safinamida, devido à sua característica de inibidor reversível, tem sido estudada por sua eficácia na redução das flutuações motoras e na melhora dos sintomas motores. Pesquisas realizadas por NOMOTO *et al.*(2022) e WEI *et al.*(2022) mostraram que a safinamida resultou em uma redução significativa do tempo "off", caracterizado pelo declínio da ação farmacológica e o reaparecimento dos sintomas, e um aumento no tempo "on", período em que a ação medicamentosa permanece ativa. Reforçando assim, seu potencial como uma opção terapêutica segura e eficaz em combinação com a L-DOPA (NOMOTO *et al.* 2022; WEI *et al.* 2022).

Por outro lado, modificações na forma de administração da L-DOPA também têm sido exploradas. A infusão de gel de levodopa-carbidopa diretamente no intestino delgado por gastrostomia endoscópica percutânea com extensão de tubo jejunal (PEG-J) tem mostrado resultados promissores. Estudos recentes demonstraram que essa abordagem pode melhorar significativamente as discinesias, reduzir os sintomas motores e diminuir o tempo "off" (FERNANDEZ *et al.* 2018; FREIRE-ALVAREZ *et al.*, 2021; CHAUDHURI. *et al.* 2023).

Em resumo, os dados discutidos ressaltam a importância de avaliar a eficácia de diferentes combinações e abordagens terapêuticas para otimizar o tratamento da DP. A combinação de L-DOPA com outros agentes, como a opicapona e o pramipexol, além de estratégias de administração modificadas, oferece uma perspectiva promissora para a redução das flutuações motoras.

5.2 AMANTADINA

A amantadina uma vez que foi comprovada sua ação antiparkinsoniana e antidiscinéticos passou a ser utilizado na DP. Devido sua ampla farmacodinâmica, atua trazendo vários benefícios ao paciente.

Perante o exposto, a eficácia do ADS-5102, uma formulação de amantadina de alta dose e liberação prolongada, foi investigada em ensaios clínicos durante dois anos, os resultados obtidos mostraram uma melhora significativa nas flutuações motoras. Especificamente, observou-se uma redução dos períodos "OFF", o que potencialmente permitiu a otimização da dosagem de levodopa. Diante disso, essa melhora nas flutuações motoras é um avanço importante, pois indica que a amantadina pode ajudar a manter o controle dos sintomas motores por períodos mais longos, minimizando as oscilações associadas ao tratamento com levodopa. Porém, algumas das reações adversas observadas foram quedas e alucinações que foram resolvidas com a diminuição da dosagem (TANNER *et al.* 2020). Em vista desses resultados, o uso de amantadina aumenta consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, principalmente na diminuição do tempo off.

Bem como, em outro estudo, conduzido por RASCOL *et al.* (2022) em seus achados, demonstram o potencial da amantadina em reação às discinesias entretanto, devido ao encerramento prematuro do estudo não foi possível uma análise melhor do seu benefício (RASCOL *et al.* 2022).

Portanto, com base nos estudos apresentados, é evidente os benefícios da amantadina no tratamento das discinesias e na saúde e bem estar dos pacientes com DP, mesmo com esses resultados, há uma necessidade de realizar mais estudos.

5.3 CANABIDIOL

Atualmente, com a descoberta das ações neuroprotetoras do canabidiol (CBD), há um crescente interesse em explorar seu uso como uma opção terapêutica para a DP. Ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos realizados por diferentes

pesquisadores têm sugerido que o CBD pode ser eficaz no manejo da doença, apresentando resultados promissores que destacam seu potencial como uma intervenção terapêutica relevante.

No contexto dos estudos clínicos, uma pesquisa de escalonamento de dose conduzida pelo University of Colorado Movement Disorders Center revelou que o CBD, administrado em altas doses, resultou em melhorias na função motora, além de benefícios no sono noturno e no controle emocional e comportamental dos pacientes. Curiosamente, esses benefícios persistiram por várias semanas após a interrupção do tratamento. No entanto, foram relatados efeitos adversos, como sonolência, fadiga, diarreia e um possível indicativo de hepatotoxicidade, evidenciado pelo aumento das enzimas hepáticas (LEEHEY *et al.* 2020). Esses achados ressaltam a necessidade de uma análise mais aprofundada da hepatotoxicidade associada ao CBD e sua implicação na segurança do tratamento.

Em contraste, um estudo mais recente publicado em 2022 avaliou a eficácia de um extrato de cannabis enriquecido com CBD em indivíduos com DP. Este estudo indicou efeitos positivos no perfil metabólico dos pacientes, com melhorias significativas nos níveis de nitrogênio ureico no sangue, albumina sérica, globulina sérica e na razão albumina/globulina (KANJANARANGSICHAJ *et al.* 2022). Demonstrando, portanto, que o CBD pode ter um efeito não apenas nas funções motoras, mas também em vias metabólicas importantes.

Além dos estudos clínicos, pesquisas *in vivo* e *in vitro* têm explorado o potencial terapêutico do CBD na DP. GIULIANO *et al.* (2021) demonstraram que o CBD reduz a degeneração nigroestriatal e melhora a função motora em um modelo animal de DP, exibindo também efeitos imunomoduladores, com redução na liberação de fatores pró-inflamatórios. Em outro estudo *in vitro*, KANG *et al.* (2021) mostraram que o CBD induz a autofagia, promovendo a recuperação de danos celulares e restaurando a função mitocondrial. Além disso, ZHAO *et al.* (2022) observaram que o CBD atenuou os estágios iniciais da DP em camundongos, resultando em melhora da função motora e regulação dos metabólitos ao longo do eixo intestino-cérebro, evidenciada por testes de natação contínua, análise histopatológica da substância negra e avaliação metabólica. Esses estudos fornecem evidências de que o CBD pode contribuir para a melhora motora,

regulação metabólica, redução da inflamação, recuperação mitocondrial e atenuação da degeneração nigroestriatal.

Por outro lado, um estudo observacional realizado em 2023 por SOUSA e DIFRANCISCO-DONOGHUE, com 15 pacientes, dos quais 8 usavam CBD, THC ou ambos, enquanto 7 formavam o grupo controle, revelou que os pacientes que utilizaram CBD/THC relataram alívio de sintomas como dor, ansiedade e depressão. No entanto, não houve uma melhoria significativa nos sintomas motores e foi observada uma piora na avaliação cognitiva, conforme o teste de Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA). Ainda assim, os autores não conseguiram estabelecer uma relação clara entre a piora cognitiva e o uso de CBD/THC (SOUSA e DIFRANCISCO-DONOGHUE. 2023). Esses resultados indicam que, apesar dos benefícios relatados, há a necessidade de cautela, uma vez que a relação entre a piora cognitiva e o uso do CBD/THC permanece indefinida.

Em síntese, as pesquisas aqui apresentadas demonstram a eficácia potencial do canabidiol como tratamento para a DP. No entanto, a diversidade de efeitos adversos observados em diferentes estudos sugere que mais investigações são necessárias para esclarecer os riscos associados e confirmar a eficácia do CBD na DP. A contínua investigação e monitoramento são essenciais para otimizar o uso terapêutico do CBD e garantir a sua segurança e eficácia a longo prazo.

5.4 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA

Atualmente, a estimulação cerebral profunda (ECP) tem se destacado como uma das abordagens mais eficazes para o tratamento da DP em estágios avançados. À vista disso, ALVES *et al.* (2018) conduziram uma avaliação nos portadores de DP antes de fazer o implante e seis meses após o implante de ECP os achados demonstraram uma influência positiva do implante sobre a função motora e a autonomia dos pacientes. Além disso, houve melhorias significativas na depressão e na qualidade de vida, conforme evidenciado pela Inventário de Depressão de Beck, que avalia sintomas depressivos e seu grau de severidade, e pela avaliação na escala PDQ-39, específica para a análise da qualidade de vida do indivíduos com DP (ALVES *et al.* 2018).

No mesmo ano, Karl *et al.* (2018) publicaram uma pesquisa sobre a satisfação dos pacientes cinco anos após a aplicação da ECP. A maioria dos participantes relatou melhora nos sintomas motores, como discinesias, flutuações motoras, tremor, rigidez e outros efeitos colaterais decorrentes das medicações. No entanto, foram observadas piora na marcha, equilíbrio, apatia e insônia. Apesar dessas adversidades, a maior parte dos pacientes expressou satisfação com o procedimento (KARL *et al* 2018).

Os dados apresentados ressaltam a importância da ECP no manejo da DP, não apenas para a melhora dos sintomas motores, mas também para o alívio dos sintomas não motores. A ECP tem mostrado um impacto positivo significativo na qualidade de vida dos pacientes, conforme evidenciado pelos altos índices de satisfação relatados em vários estudos.

Em particular, a pesquisa de LIN *et al.* (2019) revelou uma taxa de satisfação superior a 80% seis anos após a cirurgia de ECP. Esse elevado nível de satisfação é um indicador importante da eficácia a longo prazo do tratamento, refletindo não apenas a redução dos sintomas motores, como tremor, rigidez e discinesia, mas também uma melhoria na qualidade geral de vida. A combinação de ECP com medicação, conforme observada por HACKER *et al.* (2020), demonstrou reduzir a necessidade de altas doses de L-DOPA e outros antiparkinsonianos, resultando em um manejo mais equilibrado da doença (LIN *et al.*2019; HACKER *et al.* 2020)

Além dos benefícios motores, a ECP também tem implicações positivas para os sintomas não motores, como depressão (ALVES *et al.* 2018). Estes aspectos são frequentemente negligenciados, mas são cruciais para o bem-estar geral dos pacientes. O fato de que a ECP pode melhorar tanto os sintomas motores quanto não motores sugere que ela oferece uma abordagem terapêutica abrangente que pode contribuir para uma melhora mais holística na vida dos pacientes.

É importante considerar que a implementação precoce da ECP, como indicado pelos estudos, pode otimizar os resultados do tratamento e prolongar os benefícios. A redução das doses de medicação não só minimiza os efeitos colaterais associados ao uso prolongado de medicamentos, mas também pode melhorar a aderência ao tratamento e a qualidade de vida do paciente.

Em resumo, a ECP representa uma ferramenta valiosa na terapia da DP, oferecendo benefícios substanciais tanto para os sintomas motores quanto não motores. No entanto, para maximizar os resultados e garantir a segurança dos pacientes, é fundamental uma abordagem personalizada e um acompanhamento rigoroso ao longo do tratamento. A continuidade da pesquisa e da análise clínica é essencial para refinar as técnicas, melhorar os protocolos e ampliar o acesso a essa forma eficaz de tratamento.

6 CONCLUSÃO

A busca pela maior eficácia no tratamento da DP tem sido um foco constante nas pesquisas pré-clínicas e clínicas desde a sua descoberta. Nos artigos analisados que fizeram parte dessa revisão, observa-se que essa busca se estende não apenas aos sintomas motores, mas também aos sintomas não motores, na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela doença. Diferentes abordagens foram exploradas, como terapias farmacológicas, cirúrgicas e fisioterapêuticas. No entanto, em alguns dos dados analisados, são relatados efeitos adversos consideráveis. Além disso, a ausência de análises comparativas deixa em aberto questões importantes, como, por exemplo, se esses efeitos são decorrentes das terapias ou do progresso natural da DP. De modo geral, apesar dessas ressalvas, os avanços têm mostrado resultados promissores em diversas modalidades de tratamento. Contudo, embora haja opções terapêuticas promissoras, ainda são necessários mais estudos para alcançar uma compreensão definitiva e aprimorar as estratégias terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- ABUSRAIR, Ali H.; ELSEKAILY, Walaa; BOHLEGA, Saeed. Tremor in Parkinson's disease: from pathophysiology to advanced therapies. **Tremor and Other Hyperkinetic Movements**, v. 12, 2022.
- ADAMIAK-GIERA, Urszula et al. Pharmacokinetics of levodopa and 3-O-methyldopa in parkinsonian patients treated with levodopa and ropinirole and in patients with motor complications. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1395, 2021.
- ALBORGHETTI, Marika; NICOLETTI, Ferdinando. Different generations of type-B monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease: from bench to bedside. **Current neuropharmacology**, v. 17, n. 9, p. 861-873, 2019.
- ALVES, Gabriel KledeglauJahchan *et al.* Impacto da estimulação cerebral profunda na qualidade de vida e humor em pacientes com doença de Parkinson. **Ver BrasNeurol**, v. 54, n. 1, p. 5-9, 2018.
- BALESTRINO, Roberta; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **European journal of neurology**, v. 27, n. 1, p. 27-42, 2020.
- BERNARDO, Wanderley Marques; RUBIRA, Claudio; SILVINATO, Antonio. Deep brain stimulation in parkinson disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, p. 541-546, 2019.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Parkinson. **Diário Oficial da União** 2017; 09 out.
- CABREIRA, Verónica; MASSANO, João. Doença de Parkinson: Revisão clínica e atualização. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.
- CASSANO, Tommaso et al. From Cannabis sativa to cannabidiol: Promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 124, 2020.
- CASTRO FM, Gamboa MS, Guevara SMF. Generalidades sobre los parkinsonismos atípicos. **Revista Médica Sinergia**. 2023;8(02):.
- CATTANEO, Carlo; JOST, Wolfgang H.; BONIZZONI, Erminio. Long-term efficacy of safinamide on symptoms severity and quality of life in fluctuating Parkinson's disease patients. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 10, n. 1, p. 89-97, 2020.
- CHAUDHURI, K. *et al.* Levodopa carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: DUOGLOBE final 3-year results. **Journal of Parkinson's disease**, v. 13, n. 5, p. 769-783, 2023.

CORREIA, Gabriela Hornung et al. Doença de Parkinson: Uma visão fisiopatológica e o tratamento por Estimulação Cerebral Profunda (DBS). **Research, Society and Development**, v. 13, n. 2, p. e4913244980-e4913244980, 2024.

COUTO, Letícia Casalli et al. Doença de Parkinson: epidemiologia, manifestações clínicas, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 18331-18342, 2023.

CRIPPA, José Alexandre S. et al. Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms?. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 269, p. 121-133, 2019.

DE SOUZA, Cristina Amélia Mubarac et al. Possibilidades de tratamento cirúrgico para controle de sintomas da doença de Parkinson. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 6, p. 31109-31119, 2023.

DOGRA, Nitu; MANI, Ruchi Jakhmola; KATARE, Deepshikha Pande. The gut-brain axis: two ways signaling in Parkinson's disease. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 42, n. 2, p. 315-332, 2022.

ELMER, Lawrence W. *et al.* Pooled analyses of phase III studies of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for dyskinesia in Parkinson's disease. **CNS drugs**, v. 32, p. 387-398, 2018.

ESPAY, Alberto J. *et al.* Extended-release amantadine for OFF-related dystonia in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 122, p. 106088, 2024.

FERNANDES, Bruno Jose Dumêt; ANDRADE FILHO, Antonio Sousa. Perfil farmacológico da opicapona em pacientes com Doença de Parkinson sob tratamento com levodopa. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 22, n. 1, 2018.

FERNANDEZ, Hubert H. *et al.* Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 33, n. 6, p. 928-936, 2018.

FERREIRA, Joaquim J. *et al.* Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics in patients with fluctuating Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 37, n. 11, p. 2272-2283, 2022.

FITZGERALD, Emily; MURPHY, Sarah; MARTINSON, Holly A. Alpha-synuclein pathology and the role of the microbiota in Parkinson's disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 369, 2019.

FRANÇA, Carina et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: state of the art and future perspectives. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 5 Suppl 1, p. 105-115, 2022.

FRANÇA, Carina et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: state of the art and future perspectives. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 5 Suppl 1, p. 105-115, 2022.

FREIRE-ALVAREZ, Eric *et al.* Levodopa-carbidopa intestinal gel reduces dyskinesia in Parkinson's disease in a randomized trial. **Movement Disorders**, v. 36, n. 11, p. 2615-2623, 2021.

GIULIANO, Claudio *et al.* Neuroprotective and symptomatic effects of cannabidiol in an animal model of Parkinson's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8920, 2021.

HACKER, Mallory L. *et al.* Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. **Neurology**, v. 95, n. 4, p. e393-e401, 2020.

HATTORI, Nobutaka *et al.* Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. **Parkinsonism & related disorders**, v. 53, p. 21-27, 2018.

HAYES, Michael T. Parkinson's disease and parkinsonism. **The American journal of medicine**, v. 132, n. 7, p. 802-807, 2019.

HUANG, J., *et al.* (2020). Efficacy of pramipexole combined with levodopa for Parkinson's disease treatment and their effects on QOL and serum TNF- α levels. **The Journal of international medical research**, 48(7),300060520922449.<https://doi.org/10.1177/0300060520922449> (Retraction published J Int Med Res. 2024 Jan;52(1):3000605241228165. doi: 10.1177/03000605241228165)

JANKOVIC, Joseph; TAN, Eng King. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 91, n. 8, p. 795-808, 2020.

JÎTCĂ, George et al. Cannabidiol: bridge between antioxidant effect, cellular protection, and cognitive and physical performance. **Antioxidants**, v. 12, n. 2, p. 485, 2023

JUNIOR, Nilson Carlos Ferreira et al. Cannabidiol and cannabinoid compounds as potential strategies for treating Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. **Neurotoxicity research**, v. 37, p. 12-29, 2020.

KANG, Shaolei et al. Cannabidiol induces autophagy to protects neural cells from mitochondrial dysfunction by upregulating SIRT1 to inhibits NF- κ B and NOTCH pathways. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 15, p. 654340, 2021.

KANJANARANGSICHAJ, Auempa *et al.* Cannabidiol-enriched cannabis extraction product in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in Buriram Hospital. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 13, n. 4, p. 663, 2022.

KARL, Jessica A. *et al.* Long-term satisfaction and patient-centered outcomes of deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Brain sciences**, v. 8, n. 4, p. 60, 2018.

KATOLIKOVA, N. V.; MALASHICHEVA, A. B.; GAINETDINOV, R. R. Cell replacement therapy in Parkinson's disease—history of development and prospects for use in clinical practice. **Molecular Biology**, v. 54, p. 827-839, 2020.

KIM, Sangjune *et al.* Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. **Neuron**, v. 103, n. 4, p. 627-641. e7, 2019.

KOULI, Antonina; TORSNEY, Kelli M.; KUAN, Wei-Li. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. **Exon Publications**, p. 3-26, 2018

KULISEVSKY, Jaime. Pharmacological management of Parkinson's disease motor symptoms: Update and recommendations from an expert. **Revista de Neurologia**, v. 75, n. Supl 4, p. S1, 2022.

LEE, Darrin J. *et al.* Current surgical treatments for Parkinson's disease and potential therapeutic targets. **Neural regeneration research**, v. 13, n. 8, p. 1342-1345, 2018.

LEEHEY, Maureen A. *et al.* Safety and tolerability of cannabidiol in Parkinson disease: an open label, dose-escalation study. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 5, n. 4, p. 326-336, 2020.

LEWITT, Peter A. *et al.* Effect of concomitant medications on the safety and efficacy of extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) in patients with advanced Parkinson disease: A post hoc analysis. **Clinical neuropharmacology**, v. 41, n. 2, p. 47-55, 2018.

LEWITT, Peter *et al.* Opicapone Pharmacokinetics and Effects on Catechol-O-Methyltransferase Activity and Levodopa Pharmacokinetics in Patients With Parkinson Disease Receiving Carbidopa/Levodopa. **Clinical neuropharmacology**, v. 46, n. 2, p. 43-50, 2023.

LIN, Hsin Ying *et al.* Patients' expectations and satisfaction in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease: 6-year follow-up. **World neurosurgery**, v. 121, p. e654-e660, 2019.

LIU, Zhaohui; CHEUNG, Hoi-Hung. Stem cell-based therapies for Parkinson disease. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 21, p. 8060, 2020.

MORRIS, Huw R. et al. The pathogenesis of Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 403, n. 10423, p. 293-304, 2024.

MURAKAMI, Hidetomo et al. Effects of monotherapy with a monoamine oxidase B inhibitor on motor symptoms in Parkinson's disease are dependent on frontal function. **Neurological Sciences**, v. 44, n. 3, p. 913-918, 2023.

MURAKAMI, Hidetomo et al. Recent advances in drug therapy for parkinson's disease. **Internal Medicine**, v. 62, n. 1, p. 33-42, 2023.

MURAKAMI, Hidetomo et al. Recent advances in drug therapy for parkinson's disease. **Internal Medicine**, v. 62, n. 1, p. 33-42, 2023.

NEURONAL. Cirurgia para Doença de Parkinson: Estimulação cerebral profunda. Disponível em: <https://neuronal.com.br/cirurgia-para-doenca-de-parkinson-estimulacao-cerebral-profunda/> Acesso em: 20 nov. 2024.

NOMOTO, Masahiro *et al.* Characteristics of wearing-off and motor symptoms improved by safinamide adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: A post hoc analysis of a Japanese phase 2/3 study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 434, p. 120083, 2022.

NOMOTO, Masahiro *et al.* Efficacy and safety of rotigotine in elderly patients with Parkinson's disease in comparison with the non-elderly: a post hoc analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. **Journal of Neurology**, v. 265, p. 253-265, 2018.

OLIVEIRA, Romulo Varella de; PEREIRA, João Santos. The role of diffusion magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and in the differential diagnosis with atypical parkinsonism. **Radiologia Brasileira**, v. 50, p. 250-257, 2017.

PAHWA, R. *et al.* Impact of dyskinesia in Parkinson's disease (PD) on activities of daily living (ADLs) and daily tasks: Results from pooled Phase 3 ADS-5102 clinical trials. In: **MOVEMENT DISORDERS**. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY, 2018. p. S192-S193.

PAPARELLA, Giulia et al. May bradykinesia features aid in distinguishing Parkinson's disease, essential tremor, and healthy elderly individuals?. **Journal of Parkinson's disease**, n. Preprint, p. 1-14, 2023.

PARKINSON, James. An essay on the shaking palsy. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 14, n. 2, p. 223-236, 2002.

PIRKER, Walter et al. Pharmacological treatment of tremor in Parkinson's disease revisited. **Journal of Parkinson's disease**, v. 13, n. 2, p. 127-144, 2023.

PIRKER, Walter et al. Pharmacological treatment of tremor in Parkinson's disease revisited. **Journal of Parkinson's disease**, v. 13, n. 2, p. 127-144, 2023.

POEWE, Werner. Catechol-O-methyltransferase inhibition with entacapone: Evidence from controlled clinical trials in Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, v. 30, p. 9-14, 2023.

RASCOL, Olivier *et al.* Immediate-release/extended-release amantadine (OS320) to treat Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesia: Analysis of the randomized, controlled ALLAY-LID studies. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 96, p. 65-73, 2022.

RASCOL, Olivier; FABBRI, Margherita; POEWE, Werner. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 12, p. 1048-1056, 2021.

REGENSBURGER, Martin et al. Clinical benefit of MAO-B and COMT inhibition in Parkinson's disease: practical considerations. **Journal of Neural Transmission**, v. 130, n. 6, p. 847-861, 2023.

REICH, Stephen G.; SAVITT, Joseph M. Parkinson's Disease. **The Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 337-350, 2018.

ROCHA, Emily M.; DE MIRANDA, Briana; SANDERS, Laurie H. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. **Neurobiology of disease**, v. 109, p. 249-257, 2018.

RODRÍGUEZ-VIOLANTE, Mayela et al. Motor and non-motor wearing-off and its impact in the quality of life of patients with Parkinson's disease. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 76, n. 8, p. 517-521, 2018.

ROMANI, Atilio Gomes et al. O PAPEL DA CIRURGIA DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON. **Revista Contemporânea**, v. 3, n. 8, p. 10810-10820, 2023.

SANTOS, G. F.; et al. Parkinson's Disease: Epidemiological pattern of hospital admission. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e13511124535, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i1.24535. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24535>. Acesso em: 17 sep. 2024.

SANTOS, Giovanni Ferreira et al. Doença de Parkinson: Padrão epidemiológico de internações no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e13511124535-e13511124535, 2022.

SILVA, Ana Beatriz Gomes et al. Doença de Parkinson: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 47677-47698, 2021.

SILVESTRO, Serena et al. Molecular targets of cannabidiol in experimental models of neurological disease. **Molecules**, v. 25, n. 21, p. 5186, 2020.

SOUSA, Amber; DIFRANCISCO-DONOGHUE, Joanne. Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol Use in Parkinson's Disease: An Observational Pilot Study. **Cureus**, v. 15, n. 7, 2023.

SPINDOLA, Bruno et al. Ablative surgery for Parkinson's disease: Is there still a role for pallidotomy in the deep brain stimulation era?. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 158, p. 33-39, 2017.

TAN, Yu-Yan; JENNER, Peter; CHEN, Sheng-Di. Monoamine oxidase-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: past, present, and future. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 12, n. 2, p. 477-493, 2022.

TANNER, Caroline M. *et al.* EASE LID 2: a 2-year open-label trial of gocovri (amantadine) extended release for dyskinesia in Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's disease**, v. 10, n. 2, p. 543-558, 2020.

THANGAVELU, Lakshmi et al. Non-Coding RNAs in Parkinson's Disease: Regulating SNCA and Alpha-Synuclein Aggregation. **Pathology-Research and Practice**, p. 155511, 2024.

WEI, Qianqian *et al.* The XINDI study: a randomized phase III clinical trial evaluating the efficacy and safety of safinamide as add-on therapy to levodopa in Chinese patients with Parkinson's disease with motor fluctuations. **CNS drugs**, v. 36, n. 11, p. 1217-1227, 2022.

WHITE III, Robert L. *et al.* Little change in functional brain networks following acute levodopa in drug-naïve Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 35, n. 3, p. 499-503, 2020.

WOITALLA, D. et al. Role of dopamine agonists in Parkinson's disease therapy. **Journal of Neural Transmission**, v. 130, n. 6, p. 863-873, 2023.

ZHAO, Jinchuan et al. Effects of Cannabidiol on Parkinson's Disease in a Transgenic Mouse Model by Gut-Brain Metabolic Analysis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, n. 1, p. 1525113, 2022.