LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

https://doi.org/10.56238/levv15n42-074

Data de submissão: 26/10/2024 **Data de publicação:** 26/11/2024

Aline Cristina Nicolella Mattar
Graduanda de Medicina na Universidade de Franca - (UNIFRAN)
E-mail: anicolellamattar@gmail.com

Ana Carolina Castagine Silva
Graduanda de Medicina na Universidade de Franca - (UNIFRAN)
E-mail: anacastagine@outlook.com

Sara Cristina de Faria Pereira Sabia
Graduanda de Medicina na Universidade de Franca - (UNIFRAN)
E-mail: sarafaria49@gmail.com

Amanda Matos Martins Bernardes
Graduanda de Medicina na Universidade de Franca - (UNIFRAN)
E-mail: matosamanda08@hotmail.com

Luís Guilherme Lima Farias
Graduando de Medicina no Centro Universitário Municipal de Franca - (UNI-FACEF)
E-mail: luisguilherme.farias@hotmail.com

Maria Victoria Coelho Dias Andrade
Graduanda em Medicina no Centro Universitário Municipal de Franca - (UNI- FACEF)
E-mail: Mariavandrade02@icloud.com

Lívia Iguchi Nishimura
Graduanda de Medicina na Universidade de Franca - (UNIFRAN)
E-mail: lin.iguchi@gmail.com

João Marcelo Freitas Bertoluci
Graduando de Medicina no Centro Universitário Municipal de Franca - (UNI- FACEF)
E-mail: Joaobertoluci2004@gmail.com

Ruan Júnior Lopes Bicalho
Orientador e Dr.
Médico pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Marília - SP, Clinico Geral e gastroenterologista.
E-mail: rjlopes@hcrp.usp.br

RESUMO
Objetivo: Relatar os principais aspectos que envolvem a Doença de Parkinson, incluindo métodos diagnósticos e terapêuticos. Metodologia: Esta é uma revisão sistemática focada em compreender os

aspectos essenciais da Doença de Parkinson. A pesquisa foi guiada pela pergunta: ´´Quais são os principais aspectos que permeiam a evolução da Doença de Parkinson, bem como quais são os recursos diagnósticos e as abordagens terapêuticas utilizadas na prática clínica?``. Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed utilizando quatro descritores combinados com o termo booleano “AND”. Isso resultou em 2.069 artigos, dos quais foram selecionados 23 para análise. Resultados: A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurológico progressivo que envolve sintomas motores e não motores, com diagnóstico e tratamento que exigem uma abordagem multidisciplinar. A identificação de subtipos clínicos, como a forma precoce ou tardia, e os perfis de tremor ou instabilidade postural, ajudam a personalizar o tratamento. A levodopa é o tratamento padrão para a maioria dos pacientes, embora o uso prolongado possa causar complicações. Conclusão: O futuro promete avanços em medicina de precisão, melhorando o manejo da DP. A revisão destaca a necessidade de mais pesquisas para identificar biomarcadores, aprimorar o diagnóstico precoce e desenvolver tratamentos eficazes.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Diagnóstico. Quadro Clínico. Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, com uma prevalência global de mais de 6 milhões de indivíduos. Esse número corresponde a um aumento na prevalência na última geração, tornando a doença de Parkinson uma das principais causas de deficiência neurológica. Entre os anos de 1990 e 2016, a prevalência da DP aumentou significativamente de 2,5 milhões para 6,1 milhões de casos globalmente, representando um aumento de 2,4 vezes em comparação ao número inicial . Esta doença acarreta um comprometimento progressivo que impacta notavelmente a vida dos pacientes, suas famílias e cuidadores, representando um alto custo de tratamento e interrompendo sua qualidade de vida. Considerando que a população idosa deve dobrar até 2050, espera-se que o número de pacientes com DP aumente de acordo (TOLOSA et al., 2021) (MULEIRO ALVAREZ et al., 2024) (GARCIA SANTA CRUZ; HUSCH; HERTEL, 2023).

A idade é o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento da doença de Parkinson, e os homens são mais suscetíveis do que as mulheres, com uma taxa de prevalência de aproximadamente. Há um forte componente genético para o risco da doença, com mais de 90 loci de risco genético atualmente identificados. Além disso, vários fatores ambientais possivelmente modificáveis (por exemplo, pesticidas, poluentes da água) e comportamentais (por exemplo, uso de tabaco, café, exercícios ou traumatismo craniano) foram encontrados como tendo um papel na patogênese da doença de Parkinson em diferentes populações (TOLOSA et al., 2021).

Os sintomas da DP ocorrem devido à perda progressiva de neurônios produtores de dopamina na região da substância negra compacta do cérebro. Os sintomas geralmente ocorrem gradualmente ao longo de vários anos, tornando o diagnóstico desafiador . A DP é tradicionalmente caracterizada como um distúrbio do sistema motor com quatro sintomas cardinais: bradicinesia (lentidão de movimento); rigidez (rigidez dos membros e tronco); instabilidade postural (equilíbrio e coordenação prejudicados); e tremor (tremor nas mãos, braços, pernas e rosto) . Embora não sejam tão visíveis quanto esses sintomas motores, os sintomas não motores também são vivenciados por muitas PcP como parte de sua doença. Os sintomas não motores mais comuns da DP incluem constipação, disfunção urinária, depressão, psicose, apatia e distúrbios do sono (CHURCH, 2021).

Avanços no tratamento são esperados, mas as abordagens atuais dependem principalmente da terapia medicamentosa como terapia sintomática modulando neurotransmissores no cérebro. A degeneração dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais é o achado patológico mais comum nos portadores da DP. Portanto, a terapia de reposição de dopamina é o tratamento fundamental para pacientes com DP. No entanto, o tratamento dopaminérgico por vários anos resulta em complicações, como o fenômeno de desgaste,que motivou o desenvolvimento de terapias sintomáticas. Além da medicação, a fisioterapia pode ser empregada como uma abordagem complementar para melhorar a

função cognitiva em indivíduos com déficits de dopamina . A fisioterapia se concentra em melhorar a mobilidade, o equilíbrio e a coordenação, o que pode impactar positivamente as habilidades cognitivas. Além disso, caminhos terapêuticos alternativos estão sendo explorados (MURAKAMI et al., 2023) GARCIA SANTA CRUZ; HUSCH; HERTEL, 2023).

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas existentes sobre a Doença de Parkinson. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, que não apenas sintetize o conhecimento atual sobre a condição, mas também identifique lacunas na pesquisa e direcione futuras investigações e práticas clínicas. Ao oferecer uma análise aprofundada das evidências, este trabalho pretende servir como um recurso para profissionais da saúde, pesquisadores e acadêmicos, auxiliando na otimização das abordagens diagnósticas e terapêuticas desse quadro.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os principais aspectos acerca da Doença de Parkinson, bem como demonstrar os principais métodos diagnósticos e terapêuticos utilizados no quadro. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): "Quais são os principais aspectos que permeiam a evolução da Doença de Parkinson, bem como quais são os recursos diagnósticos e as abordagens terapêuticas utilizadas na prática clínica?"

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados 4 descritores em combinação com o termo booleano "AND": Parkinson's Disease, Diagnosis, Motor Symptoms e Pharmacological Treatment. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: Parkinson's Disease AND Diagnosis AND Motor Symptoms e Parkinson's Disease AND Pharmacological Treatment. Desta busca foram encontrados 2.069 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 2.069 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 23 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 17 estudos para compor a coletânea.

3 RESULTADOS

Autor	Principais Contribuições
Muleiro Alvarez et al., 2024 (Parte 1)	Mutações comuns no gene LRRK2/PARK8, especialmente entre indivíduos com 50 anos ou mais. - Mutações R1441H, R1441G, R1441C e G2019S causam perda de neurônios dopaminérgicos e alteram processos como função citoesquelética, sistema lisossomal, síntese de proteínas e transporte de vesículas. Regulam a resposta inflamatória e o estresse oxidativo na microglia.
Muleiro Alvarez et al., 2024 (Parte 2)	Genes DJ-1/PARK7, PARK6 e PARK2 protegem os neurônios dopaminérgicos do estresse oxidativo.Mutação em qualquer um desses genes aumenta o estresse oxidativo, predispondo à neurodegeneração.PINK1 regula a mitofagia e impede a acumulação de produtos tóxicos. Mutação no PINK1 causa sintomas de DP de início precoce, com gliose astrocítica e microgliose.
Prajjwal et al., 2023	Deficiência de dopamina causada pela disfunção dos neurônios na substância negra. Produção excessiva de alfa-sinucleína resultando em corpos de Lewy. .Corpos de Lewy prejudicam a função sináptica e causam degeneração neuronal. Levodopa, apesar de aumentar a sobrevivência dos pacientes, tem efeitos colaterais como discinesias e oscilações motoras. Reações adversas à levodopa incluem flutuações motoras e complicações "on-off". Nova formulação de liberação prolongada de levodopa-carbidopa mostrou redução no tempo "off" em comparação com a liberação imediata.
Kilzheimer et al., 2019	DP manifesta-se pela perda seletiva de neurônios dopaminérgicos, afetando funções motoras e não motoras. Regiões caudal e ventrolateral da substância negra são mais afetadas. Deficiência de dopamina nessas áreas provoca características motoras características da DP.
Tolosa et al., 2021 (Parte 1)	DP caracteriza-se por uma síndrome motora com bradicinesia, tremor de repouso e rigidez.Síndrome motora causa incapacidade progressiva e afeta qualidade de vida.Sintomas não motores (SNM) são frequentes, incluindo hiposmia, constipação, disfunção urinária, hipotensão ortostática, perda de memória, depressão, dor e distúrbios do sono. - Declínio cognitivo e alucinações são causas comuns de hospitalização na DP avançada. Subtipos clínicos variam em idade de início, taxa de progressão e resposta ao tratamento.
Tolosa et al., 2021 (Parte 2)	Subtipos definidos empiricamente incluem DP de início precoce e DP de início tardio. DP benigna-trémula ou tremor dominante tem progressão mais lenta e menor declínio cognitivo. Subtipo de instabilidade postural e distúrbio da marcha (PIGD) associado a rápido declínio motor e cognitivo.
Costa et al., 2023	Homens têm maior incidência e mortalidade de DP do que mulheres. Mulheres têm início mais tardio e progressão mais benigna, mas apresentam mais sintomas como depressão e dor. Homens têm maior comprometimento cognitivo e disfunção sexual.
Muleiro Alvarez et al., 2024	Critérios diagnósticos da DP incluem presença de bradicinesia e pelo menos um sintoma como tremor de repouso ou rigidez dos membros.Critérios de suporte para diagnóstico incluem resposta à levodopa e ocorrência de tremor de repouso. Componentes do sistema imunológico no LCR, como MCP-1 e YKL-40, são investigados como biomarcadores na DP.
Öksüz; Öztürk; Doğu, 2022	Marcaradores inflamatórios como MCP-1 e YKL-40 no LCR são correlacionados com a progressão motora na DP e comprometimento cognitivo. Proteína C-reativa alta no LCR correlacionada com gravidade dos sintomas motores e não motores na DP e parkinsonismo atípico.

Munhoz et al., 2024	Critérios para diagnóstico da DP incluem identificação da síndrome parkinsônica e exclusão de diagnósticos alternativos.Critérios de suporte incluem resposta à levodopa e curso clínico longo. Diagnóstico de DP atingiu precisão de até 90% na década de 1990.
Church, 2021	Tratamento da DP inclui reposição farmacológica de dopamina, principalmente com carbidopa/levodopa.Abordagens de medicina complementar e alternativa (CAM) e modificações no estilo de vida, como exercícios aeróbicos, oferecem benefícios terapêuticos.
Sy; Fernandez, 2020	Levodopa aumentou a sobrevivência dos pacientes com DP em mais de 12 anos na era pós-levodopa, comparado com 9 anos na era pré-levodopa. Benefício contínuo da levodopa está associado à manutenção da atividade da vida diária.
Dong-Chen et al., 2023	Levodopa tem efeitos colaterais indesejáveis como oscilações motoras e discinesias.Novas formulações de liberação sustentada e técnicas de administração contínua estão sendo desenvolvidas para mitigar esses efeitos.
Scanga; Lafontaine; Kaminska, 2023	Reações adversas ao uso de levodopa incluem flutuações motoras e complicações "on-off".Nova formulação de liberação prolongada de levodopa-carbidopa mostrou redução no tempo "off" em comparação com a liberação imediata
Tan; Jenner; Chen, 2022	Agonistas da dopamina e inibidores de enzimas, como inibidores da COMT e MAO-B, são usados como adjuvantes à levodopa para aliviar complicações motoras. Inibidores da MAO-B, como selegilina e rasagilina, são recomendados como terapias de primeira linha para DP precoce.
Murakami et al., 2023	Administração de rasagilina melhora sintomas motores em pacientes com DP em estágio inicial e avançado. Safinamida estende o tempo de uso e diminui o tempo de inatividade em pacientes com DP com fenômeno de desgaste.

Nemade; Subramaniam; Shivkumar, 2021 (Parte 1)	Agonistas da dopamina (DA) incluem ropinirol, pramipexol, rotigotina e apomorfina, usados principalmente nos estágios iniciais da DP e como terapias adjuvantes.Efeitos colaterais comuns dos DA incluem alucinações, hipotensão ortostática, náusea, edema pedal, sonolência diurna excessiva e transtornos de controle de impulso (TCI). Redução ou cessação dos DA pode causar síndrome de abstinência de agonista da dopamina (SAAD).
Nemade; Subramaniam; Shivkumar, 2021 (Parte 2)	Amantadina usada para tratar discinesias devido à sua propriedade antiglutamatérgica. Efeitos colaterais da amantadina incluem alucinações e visão turva. Formulações de liberação prolongada de amantadina (ADS-5102 ou GOCOVRI) reduzem discinesias e tempo "off" na DP.
Adam et al., 2023	Estimulação cerebral profunda (DBS) usa eletrodos implantados no cérebro para tratar sintomas da DP. DBS é mais eficaz do que a terapia medicamentosa para DP grave e discinesias. DBS é vantajosa para respostas inconsistentes e flutuantes à levodopa.

Fonte: Tabela criado pelo autor

4 DISCUSSÃO

A Doença de Parkinson (DP) tem uma etiologia multifatorial, pois resulta de uma combinação de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Vários genes contribuem para o início e progressão da doença. As mutações mais comuns associadas à DP ocorrem no gene LRRK2 ou PARK8, particularmente entre indivíduos com 50 anos ou mais. Várias mutações foram descritas, sendo as mais comuns R1441H, R1441G, R1441C e G2019S, que causam perda de neurônios dopaminérgicos enquanto alteram processos como função citoesquelética, sistema lisossomal, síntese de proteínas e transporte de vesículas. Elas também desempenham um papel na regulação da resposta inflamatória e estresse oxidativo na microglia (MULEIRO ALVAREZ et al., 2024).

Os DJ-1 ou PARK7, PARK6 e PARK2 são os genes responsáveis por proteger os neurônios dopaminérgicos do peróxido de hidrogênio, rotenona e sinucleínas mutantes. Portanto, uma mutação em qualquer um dos acima aumentará o estresse oxidativo, predispondo o paciente a um aumento na neurodegeneração. Outro gene associado é o PINK1, uma cinase mitocondrial que se acumula nas membranas de mitocôndrias danificadas, onde recrutará parkina para regular a mitofagia e interromper a coleta de produtos tóxicos que causam perda neuronal. Uma mutação no gene acima mencionado causará sintomas e neuropatologia característicos da DP de início precoce, acompanhados de gliose astrocítica e microgliose (MULEIRO ALVAREZ et al., 2024).

A principal causa patológica da DP é uma deficiência de dopamina no cérebro. Os neurônios produtores de dopamina no cérebro estão tipicamente localizados em uma área chamada substância negra. A disfunção dessas células, seja por morte ou por sua incapacidade de produzir e secretar dopamina, diminuirá a concentração de dopamina no cérebro. Isso se deve ao fato de que a dopamina na substância negra é normalmente transferida para os gânglios da base, a área do cérebro responsável pelo controle do movimento (PRAJJWAL et al., 2023). Essa deterioração neuronal tem sido intimamente ligada à produção excessiva de alfa-sinucleína, uma proteína de 140 aminoácidos presente nos terminais pré-sinápticos dos neurônios. Predominantemente localizada na substância negra, tálamo, neocórtex e cerebelo, a alfa-sinucleína é crucial para a fusão e movimento das vesículas, transporte axonal, liberação de neurotransmissores e conectividade sináptica. No entanto, exames post-mortem de indivíduos com DP revelaram que a alfa-sinucleína frequentemente se dobra incorretamente, resultando em seu acúmulo dentro de inclusões intracitoplasmáticas conhecidas como corpos de Lewy. Esses corpos de Lewy também são encontrados em outras doenças relacionadas à DP. As moléculas intermediárias produzidas durante esse acúmulo contribuem para efeitos nocivos que, em última análise, prejudicam a função sináptica e causam degeneração neuronal (MULEIRO ALVAREZ et al., 2024).

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva que se manifesta na perda seletiva de neurônios dopaminérgicos começando nos estágios iniciais da doença e afeta uma série de funções motoras e não motoras. Essa perda é mais proeminente na substância negra pars compacta, da qual se originam importantes projeções aferentes para os gânglios da base. Dentro da substância negra, as camadas caudal e ventrolateral que se projetam para o putâmen dorsal do estriado são geralmente mais afetadas. A deficiência sucessiva de dopamina, em particular nesta área, é provavelmente a causa do desenvolvimento de características motoras características (KILZHEIMER et al., 2019).

A marca clínica da doença de Parkinson é uma síndrome motora caracterizada por bradicinesia, tremor de repouso e rigidez, bem como alterações na postura e na marcha. Os distúrbios motores causam incapacidade progressiva com comprometimento nas atividades da vida diária e redução da qualidade de vida. Embora os sintomas motores clássicos ocorram precocemente e sejam os pilares dos critérios diagnósticos atuais, o desenvolvimento de instabilidade postural e o aumento das dificuldades de marcha, bem como disfagia e disartria, impulsionam a progressão da incapacidade motora (TOLOSA et al., 2021).

A característica principal, bradicinesia, é a diminuição da velocidade, amplitude ou movimento lento em movimentos feitos de forma contínua, o que se torna evidente ao longo do tempo. Também pode estar presente na voz e no rosto (hipomimia). No entanto, a bradicinesia dos membros deve estar presente para estabelecer o diagnóstico. A resistência aumentada e persistente ao movimento passivo, especificamente nas articulações, é conhecida como rigidez. Isso é diferente da espasticidade porque

é independente da velocidade. Na prática clínica, pode ser difícil estabelecer diferenças, mas lembrar que a espasticidade é vista apenas em movimentos rápidos pode ajudar. A instabilidade postural geralmente é vista nos estágios avançados da doença e está correlacionada com a gravidade da doença. É descrita como a tendência a quedas e desequilíbrio. Pode ser avaliada com o teste de tração, onde o médico fica atrás do paciente e levanta levemente os ombros para frente ou para trás. Esta manobra põe à prova a capacidade de manter o equilíbrio e é positiva quando há equilíbrio ineficaz (PRAJJWAL et al., 2023).

A presença do tremor continua sendo um critério importante para o diagnóstico clínico da doença de Parkinson (DP) desde sua primeira descrição meticulosa por James Parkin-filho em 1817. O tremor é definido como um movimento oscilatório rítmico involuntário de uma parte do corpo, geralmente como resultado de contrações alternadas de músculos agonistas e antagonistas. A apresentação clássica do tremor na DP é um tremor de repouso assimétrico de 4–6 Hz das extremidades distais, que pode ser provocado ou exacerbado pela movimentação ativa de outras partes do corpo (por exemplo, tremor nas mãos durante a caminhada), tarefas cognitivas ou estresse. O tremor de repouso geralmente diminui com o movimento voluntário da parte do corpo afetada (por exemplo, levantar uma mão afetada), mas pode ocorrer novamente na postura ou durante o movimento após um atraso . Este tremor reemergente está na mesma faixa de frequência do tremor de repouso e a gravidade do tremor nas duas situações geralmente é correlacionada. A latência média para um tremor de repouso ressurgir com ativação muscular tônica é de cerca de 9 segundos, com uma ampla faixa interindividual de 1 a mais de 30 segundos . O tremor também pode afetar as pernas durante a posição em pé, onde foi chamado de 'pseudo-ortostático' (PIRKER et al., 2023).

O tremor também é um dos sinais clínicos mais óbvios da DP, característica presente em aproximadamente 70% dos pacientes e foi registrado em cerca de 77% dos pacientes em algum estágio durante o curso da DP em um estudo clínico patológico e pode ser angustiante mesmo quando sua gravidade ou impacto na função motora é limitado. A fisiopatologia do tremor da DP permanece incompletamente compreendida e, em contraste com a bradicinesia e a rigidez, sua gravidade não está relacionada ao grau geral de denervação dopaminérgica nigroestriatal (PIRKER et al., 2023).

Embora a doença de Parkinson seja definida como um distúrbio do movimento, ela está associada a uma variedade de sintomas não motores (SNM) em praticamente todos os pacientes, incluindo hiposmia, constipação, disfunção urinária, hipotensão ortostática, perda de memória, depressão, dor e distúrbios do sono . Enquanto os sinais motores clássicos da doença de Parkinson estão ligados à degeneração nigral e à depleção de dopamina estriatal, os SNM provavelmente estão relacionados à neurodegeneração de outras estruturas, incluindo o sistema nervoso autônomo periférico. Os SNM são frequentes nos estágios iniciais e, embora intensos e perturbadores para alguns pacientes, estudos observacionais indicam que são leves na maioria dos casos, aumentando em

gravidade com a duração da doença. Os SNM na evolução da doença de Parkinson causam um fardo importante, reduzem a qualidade de vida e são um fator determinante do custo geral dos cuidados. Particularmente, o declínio cognitivo e as alucinações são uma causa comum de hospitalização e institucionalização na doença de Parkinson avançada (TOLOSA et al., 2021).

A doença de Parkinson é surpreendentemente heterogênea em relação à idade de início, apresentação clínica, taxa de progressão e resposta ao tratamento. Vários subtipos clínicos da doença de Parkinson foram propostos. Além disso, a descoberta de formas geneticamente definidas da doença, que podem diferir da doença de Parkinson clássica em uma série de variáveis clínicas, desafiou a visão unitária da doença de Parkinson e abriu a porta para uma definição biológica de subentidades dentro do espectro da doença de Parkinson. As abordagens para subtipificação da doença de Parkinson têm usado avaliações empíricas de características clínicas individuais ou a metodologia mais objetiva e livre de hipóteses de análise de cluster hierárquica e outras formas de aprendizado de máquina. As características clínicas que foram usadas para subtipificação com qualquer abordagem incluíram idade de início (início precoce versus início tardio), fenótipo motor predominante (casos com tremor dominante versus casos sem tremor), complicações motoras em resposta à levodopa crônica, características não motoras (particularmente disfunção autonômica, disfunção cognitiva e RBD), bem como a taxa de progressão (TOLOSA et al., 2021).

Os subtipos definidos empiricamente incluem a doença de Parkinson de início precoce ou a doença de Parkinson de início tardio, geralmente definida por limites de idade de início abaixo de 40 ou 50 anos e caracterizada por progressão mais lenta, cognição preservada e risco aumentado de desenvolver complicações motoras em resposta à levodopa. Doença de Parkinson benigna-trémula ou doença de Parkinson com tremor dominante são dois termos que têm sido usados para descrever a predominância clínica de tremor de repouso sobre outros sintomas motores e este subtipo clínico tem sido associado a uma progressão mais lenta e menor declínio cognitivo em comparação com outras apresentações clínicas. As apresentações clínicas com instabilidade postural proeminente e distúrbio da marcha foram classificadas como um subtipo de instabilidade postural e distúrbios da marcha (PIGD) caracterizado por um rápido declínio da função motora, bem como da cognição. Problemas com subtipos definidos empiricamente incluem o fato de que os pacientes que inicialmente apresentam sinais motores trêmulos ou não trêmulos da doença de Parkinson podem mudar de categoria com um acompanhamento mais longo (TOLOSA et al., 2021).

Ser homem é um fator de risco, bem como um fator de pior prognóstico. Os homens têm uma incidência maior de DP e uma mortalidade ligeiramente maior do que as mulheres. A apresentação e a idade de início da doença também diferem entre os sexos. As mulheres têm um início mais tardio dos sintomas motores e uma progressão mais benigna. No entanto, sintomas como fadiga, depressão, ansiedade, constipação, dor, hipo/ anosmia, hiperidrose e propensão para disfagia grave são mais

comuns e graves em mulheres. No entanto, a maior incidência de depressão, ansiedade e dor em mulheres não é específica para DP. As mulheres também são mais propensas a desenvolver instabilidade postural, complicações motoras e alucinações devido à terapia sintomática iatrogênica. Os homens têm maior comprometimento cognitivo, maior disfunção sexual, distúrbios graves do sono REM, associação com transtorno de controle de impulsos e sialorréia grave (COSTA et al., 2023).

Devido aos sintomas não motores que frequentemente precedem as manifestações motoras, quase 10% dos pacientes são diagnosticados erroneamente com outras patologias. A Parkinson and Movement Disorders Society estabeleceu critérios específicos para melhorar a precisão diagnóstica. De acordo com suas recomendações, o diagnóstico de DP necessita da presença de bradicinesia e pelo menos um dos seguintes sintomas: tremor de repouso (4–6 Hz) ou rigidez dos membros. Além disso, é crucial considerar critérios de exclusão para eliminar a DP como diagnóstico e avaliar meticulosamente dados alarmantes que podem indicar sinais potenciais de outras patologias (MULEIRO ALVAREZ et al., 2024). O passo 1 para o diagnóstico consiste na identificação da síndrome parkinsônica. A bradicinesia é um critério obrigatório para a síndrome, e é definida como "lentidão no início do movimento voluntário, com redução progressiva na velocidade e amplitude de ações repetitivas". Essa definição de bradicinesia foi uma poderosa aliada na diferenciação da bradicinesia da lentidão em outras condições, como distonia, estados mentais alterados e depressão. O passo 2 foi a exclusão de achados que pudessem apontar para diagnósticos alternativos, incluindo achados na história (declínio gradual, traumatismo craniano repetido, encefalite ou tratamento com agentes bloqueadores do receptor de dopamina no início), exame neurológico (crises oculogíricas, paralisia supranuclear do olhar, sinais cerebelares, sinais de Babinski) ou curso da doença (disautonomia grave precoce ou demência, doença unilateral após 3 anos). E, finalmente, o passo 3 foi a presença de critérios de suporte. (MUNHOZ et al., 2024).

Os critérios de suporte são: ocorrência de tremor de repouso, início unilateral com assimetria contínua, evidência de progressão, resposta consistente à levodopa (>70%), coreia induzida por levodopa, resposta à levodopa por mais de 5 anos, longo curso clínico (>10 anos).Os Critérios se tornaram os critérios mais amplamente utilizados para o diagnóstico de DP nos anos subsequentes e, na década de 1990, a precisão clínica do diagnóstico de DP aumentou significativamente para até 90% (MUNHOZ et al., 2024).

Os componentes do sistema imunológico no LCR foram investigados como biomarcadores na DP. Uma mudança de monócitos clássicos (CD14+/CD16-) para monócitos não clássicos (CD14+/CD16+) foi observada na DP. Dois indicadores são promissores nessa área. São a proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) e a proteína semelhante à quitinase-3-1 (YKL-40). Níveis aumentados de MCP-1 no LCR foram observados na DP e MSA em comparação aos controles. Embora esses marcadores sejam diagnosticamente inadequados, eles foram correlacionados com a progressão

motora na DP. Foi descoberto que a YKL-40 estava associada ao comprometimento cognitivo na DP e mostrou resultados inconsistentes nos grupos de DP, parkinsonismo atípico e controle . Outro marcador inflamatório, a proteína C-reativa, foi encontrado alto no LCR em síndromes de DP e parkinsonismo atípico e correlacionado com a gravidade dos sintomas motores e não motores nesses pacientes. Embora muitos marcadores inflamatórios tenham sido estudados na DP, eles não conseguiram atingir significância estatística devido ao seu efeito limitado (ÖKSÜZ; ÖZTÜRK; DOĞU, 2022).

Além do questionamento detalhado e da avaliação física precisa, vários recursos auxiliam no diagnóstico da DP. Técnicas de imagem, como a tomografia computadorizada por emissão de fóton único do transportador de dopamina (DAT-SPECT) e a ressonância magnética estrutural (RM), são comumente utilizadas devido à sua especificidade. A RM, em particular, fornece características distintas úteis para identificar o parkinsonismo atípico, incluindo a imagem da neuromelanina (NMI), que detecta alterações na substância negra pars compacta e no locus coeruleus (MULEIRO ALVAREZ et al., 2024).

A abordagem tradicional para tratar DP normalmente começa com uma estratégia de reposição farmacológica de dopamina. A primeira linha para tal terapia é carbidopa/levodopa oral diária ou um agonista da dopamina. Alguns medicamentos prolongam a vida útil da dopamina endógena. Juntamente com ou como alternativa à reposição de dopamina, abordagens de medicina complementar e alternativa (CAM) e medicina integrativa são usadas por muitos para melhorar a saúde cerebral .Modificações no estilo de vida podem fornecer benefícios terapêuticos, pois diferentes formas de exercícios aeróbicos extenuantes são neuroprotetoras, além dos benefícios gerais de qualidade de vida (QV) oferecidos por exercícios frequentes e regulares (CHURCH, 2021).

A dopamina tem a estrutura química da 3,4-di-hidroxifenetilamina e é um membro das famílias moleculares da catecolamina e da fenetilamina . Como outros neurotransmissores, a dopamina transmite mensagens por todo o sistema nervoso central (SNC). A dopamina é um derivado do aminoácido tirosina (Tyr), onde a enzima tirosina hidroxilase converte Tyr em levodopa (DOPA) . A partir daí, a DOPA descarboxilase remove o dióxido de carbono da DOPA para produzir dopamina. Como a DP é, antes de tudo, um distúrbio de deficiência de dopamina, a reposição de dopamina continua sendo o objetivo terapêutico padrão. A combinação de levodopa com carbidopa, um inibidor aromático da descarboxilase de L-aminoácidos , fornece a quantidade mais significativa de alívio sintomático com os menores efeitos colaterais adversos no tratamento da DP. A adição de carbidopa previne a conversão de levodopa (ou seja, DOPA) em dopamina em tecidos periféricos, permitindo um transporte bem-sucedido de levodopa para o SNC. Curiosamente, a barreira hematoencefálica permite o acesso da levodopa ao SNC, mas nega a entrada de dopamina e carbidopa. Existem várias formulações para comprimidos de carbidopa/ levodopa. Alternativamente, Duodopa é um gel intrajejunal de carbidopa/levodopa infundido continuamente . Além disso, a infusão subcutânea de

carbidopa/levodopa está sob avaliação. Os principais efeitos colaterais da carbidopa/levodopa são o desenvolvimento ao longo do tempo de discinesia e períodos flutuantes de eficácia 'ligado-desligado' (CHURCH, 2021).

A levodopa teve um grande impacto no tratamento da DP, uma vez que a sobrevivência dos pacientes aumentou em mais de 12 anos, em um acompanhamento de 15 anos, na era pós-levodopa, comparado com a sobrevivência de 9 anos na era pré-levodopa. Embora o advento da levodopa não tenha normalizado a taxa de mortalidade em comparação com pacientes sem DP, a relativa o aumento da sobrevida foi atribuída à significativa evolução clínica melhoria nos primeiros 4 a 6 anos após o início do levodopa. O benefício contínuo da levodopa observado depois disso foi associado à manutenção contínua da atividade da vida diária (SY; FERNANDEZ, 2020).

Embora seja um tratamento clássico para DP a levodopa (L-DOPA) tem vários efeitos colaterais indesejáveis, incluindo oscilações de resposta motora e discinesias induzidas por medicamentos. Mecanismos pré-sinápticos e pós- sinápticos estão envolvidos no desenvolvimento dessas complicações motoras, que eventualmente surgem da estimulação não fisiológica do receptor DA estriado pulsátil. A principal causa de respostas neuronais mal-adaptativas são a administração descontínua de medicamentos, decorrente da curta meia-vida da L-DOPA, bem como da variabilidade na absorção gastrointestinal e no transporte da barreira hematoencefálica. Para abordar esses desafios, novas formulações de liberação sustentada de L-DOPA e técnicas de administração contínua estão sendo continuamente desenvolvidas. Isso inclui administração intestinal por meio de tubos de gastrojejunostomia endoscópica percutânea e administração subcutânea por meio de minibombas (DONG-CHEN et al., 2023).

As reações adversas aos medicamentos que ocorrem com o avanço da DP incluem flutuações motoras e sintomas recorrente devido ao fenômeno "on-off". Após tomar levodopa, os pacientes estarão na fase "ligada" quando os sintomas forem aliviados, mas devido à sua curta meia-vida, seus efeitos começam a desaparecer após alguns horas e os pacientes passam pela fase "off" quando os sintomas podem tornam-se imprevisivelmente mais graves. Complicações comuns "on" 'incluem um atraso no início do alívio sintomático ou uma resposta menos potente alivio dos sintomas do que o habitual com a ingestão de medicamentos. Para resolver esse problema, a frequência de levodopa pode ser aumentada, ou outras classes de medicamentos podem ser adicionadas. Uma nova formulação de levodopa-carbidopa de liberação prolongada mostrou eficiência na redução do tempo off em comparação com a formulação de liberação imediata (PRAJJWAL et al., 2023) (SCANGA; LAFONTAINE; KAMINSKA, 2023). A discinesia induzida pela levodopa é uma condição comum, mas fisiologicamente complicação complexa na DP, ocorrendo em 3%45 a 94% dos casos de DP pacientes. A discinesia induzida por levodopa ocorre quando a dopamina as concentrações atingem o seu máximo no cérebro, denominado discinesia de pico de dose, que ocorre de forma dependente da

dose e também depende dos métodos de administração do medicamento (SCANGA; LAFONTAINE; KAMINSKA, 2023).

O uso prolongado de levodopa pode induzir complicações motoras, como flutuações motoras ('desgaste'; 'liga-desliga') e discinesia. Agonistas da dopamina (DAs) ou inibidores de enzimas, incluindo inibidores da catecol-O-metil-transferase (COMT) e inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B), são comumente aplicados como adjuvantes à levodopa para aliviar complicações motoras. Inibidores da COMT comumente utilizados, como entacapona e opicapona, inibem a degradação da levodopa na periferia, enquanto os inibidores da MAO-B penetram na barreira hematoencefálica, inibem a atividade central da MAO no SNC e, portanto, reduzem a degradação da dopamina (TAN; JENNER; CHEN, 2022).

De acordo com as Diretrizes para Parkinson em Adultos Doença publicada pelo Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (NICE) em 2017, os inibidores MAO-B são recomendados como terapias de primeira linha para pacientes com DP precoce cujos sintomas motores são não afetando sua qualidade de vida. Para pacientes com DP com discinesia ou flutuações motoras, inibidores da MAO-B podem ser selecionados como adjuvantes da levodopa. Tratamentos para os sintomas motores da DP da International Parkinson and Movement Disorder Society. A Evidence Based Medicine Review de 2018 recomenda o uso do inibidor da MAO-B selegilina e rasagilina como monoterapia eficaz para DP precoce.No entanto, parece que a rasagilina é clinicamente eficaz em complemento à terapia DA para DP precoce/estável, mas safinamida é ineficaz como adjuvante do DA (TAN; JENNER; CHEN, 2022).

Os MAOI-Bs funcionam inibindo a degradação da levodopa, visando, assim, prolongar eaumentar seu impacto na neurotransmissão dopaminérgica (MULEIRO ALVAREZ et al., 2024). Os inibidores da MAO-B atualmente aprovados incluem os inibidores irreversíveis, como selegilina e rasagilina, e o inibidor reversível, safinamida (TAN; JENNER; CHEN, 2022). A administração de rasagilina como agente único na dose de 1 mg/dia melhora a motricidade sintomas em pacientes com DP em estágio inicial e adição de 0,5 ou 1 mg/dia de rasagilina encurta significativamente o tempo de inatividade e melhora os sintomas motores em pacientes com DP em estágio avançado com complicações motoras sob tratamento com levodopa oral. A safinamida estende o tempo de uso e diminui o tempo de inatividade em pacientes com DP com fenômeno de desgaste não acompanhada de discinesia problemática e também melhora sintomas motores durante o tempo (MURAKAMI et al., 2023).

Embora os MAOI-Bs melhorem os sintomas motores, sua eficácia é um pouco menor em comparação à levodopa; no entanto, eles apresentam um risco reduzido de induzir discinesia. Consequentemente, os pacientes com DP geralmente passam por tratamento envolvendo múltiplas classes de medicamentos para maximizar os benefícios e minimizar os efeitos adversos. À medida que

a doença progride, a capacidade do cérebro de armazenar excesso de dopamina diminui, resultando em uma resposta diminuída aos medicamentos e necessitando de doses mais altas ao longo do tempo (MULEIRO ALVAREZ et al., 2024).

Catecol-O-metiltransferase (COMT) está presente tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto nos tecidos periféricos. Ela desempenha um papel na aceleração da conversão de levodopa em 3-O-metil-DOPA (3-OMD), diminuindo assim os níveis de levodopa. A 3-OMD compete com a levodopa pelo transporte através da barreira hematoencefálica e pela conversão em dopamina no SNC, potencialmente exacerbando os sintomas motores. Os inibidores da COMT (COMT-Is) funcionam aumentando os níveis de levodopa no SNC diretamente e reduzindo a presença de seu concorrente, 3-OMD. Ao aumentar os efeitos dopaminérgicos da levodopa, os COMT-Is podem induzir efeitos adversos no SNC, como sonolência, confusão, discinesia, alucinações e depressão, bem como problemas gastrointestinais como diarreia e colite. Atualmente, três inibidores de COMT são aprovados pela FDA como tratamentos adjuvantes para DP.Tolcapone foi o primeiro inibidor da COMT a receber aprovação do FDA, em 1998. Ele efetivamente inibe a função da COMT tanto periférica quanto centralmente. No entanto, devido à sua associação com insuficiência hepática, tolcapone raramente é usado hoje em dia e é recomendado apenas como terapia adjuvante para pacientes com sintomas motores predominantes que não responderam adequadamente aos tratamentos convencionais (MULEIRO ALVAREZ et al., 2024).

A entacapona foi o segundo inibidor da COMT aprovado pelo FDA, em 2003. Ele atua diminuindo o metabolismo periférico da levodopa, aumentando assim sua biodisponibilidade e prolongando sua ação. A opicapona, o terceiro inibidor da COMT a ser aprovado, funciona inibindo o metabolismo periférico da levodopa. Essa ação estende a meia-vida da levodopa e aumenta sua capacidade de fornecer dopamina ao cérebro, melhorando assim os sintomas motores. No entanto, atualmente não há evidências na literatura que sustentem sua capacidade de retardar a progressão da DP. A interrupção abrupta da opicapona pode levar a sintomas de abstinência, como confusão e hiperpirexia (MULEIRO ALVAREZ et al., 2024).

Os agonistas da dopamina (DA) exercem sua ação estimulando os receptores dopaminérgicos. Os agonistas atualmente usados são derivados não-ergot, a saber, ropinirol, pramipexol, rotigotina e apomorfina. Os DA são usados principalmente nos estágios iniciais da DP e como terapias adjuvantes. Ropinirol e pramipexol também estão disponíveis em formulações de liberação prolongada (ER). O ropinirol ER é mais eficaz em comparação com sua formulação de liberação imediata (IR). Embora o pramipexol ER ainda tenha os benefícios de uma dosagem mais conveniente, nenhuma diferença foi observada na tolerabilidade em comparação com a formulação IR. A rotigotina é administrada por meio de um adesivo transdérmico. Em comparação com ropinirol e pramipexol, ela também tem

alguma ação nos receptores D1, o que pode conferir algum benefício adicional (NEMADE; SUBRAMANIAN; SHIVKUMAR, 2021).

Os efeitos colaterais mais comuns da DA incluem alucinações, hipotensão ortostática, náusea, edema pedal, sonolência diurna excessiva e transtornos de controle de impulso (TCI). Esses efeitos colaterais são mais comuns com a DA do que com a levodopa. Pacientes e cuidadores devem ser avisados sobre os TCIs (hipersexualidade, jogo patológico, compras compulsivas) antes do início e monitorados posteriormente em cada visita. Embora a redução ou cessação da DA atue melhorando esses sintomas, alguns pacientes podem apresentar uma síndrome de abstinência de agonista da dopamina (SAAD). Isso é caracterizado por ansiedade, pânico, agorafobia, fadiga, disforia e ideação suicida. Esses sintomas não se resolvem com a adição de levodopa e a retomada do agonista pode ser a única solução (NEMADE; SUBRAMANIAN; SHIVKUMAR, 2021).

A amantadina tem sido usada há muito tempo para a melhora sintomática da DP. No entanto, esse benefício sintomático tem valor limitado na DP inicial A amantadina é frequentemente usada para tratar discinesias devido à sua propriedade antiglutamatérgica. Acredita-se também que ela bloqueie a recaptação de dopamina, estimule a liberação de dopamina armazenada endógena e tenha um efeito anticolinérgico leve. A amantadina pode causar efeitos colaterais como alucinações e visão turva (devido ao edema da córnea, uma emergência oftalmológica rara). Sua dose precisa ser ajustada em pacientes com insuficiência renal. Uma formulação de liberação prolongada (ADS-5102 ou GOCOVRI) foi aprovada para o tratamento de discinesias induzidas por levodopa na DP. É administrada por via oral diariamente na hora de dormir. A concentração aumenta lentamente durante o sono, atinge o pico de concentração pela manhã com níveis sustentados durante as horas de vigília. Na dose diária recomendada de 274 mg de HS, resulta em uma concentração plasmática de amantadina 1,4 a 2 vezes maior durante o dia comparado às formulações IR. Está disponível em cápsulas de 68,5 mg e 137 mg. Em um ensaio clínico de fase 3, randomizado e duplo-cego, demonstrou reduzir significativamente as discinesias e o tempo “off”. Outra formulação ER OSMOLEX ER foi aprovada para o tratamento de DP, mas a aprovação foi baseada apenas em estudos de biodisponibilidade comparando-a com Amantadina IR (NEMADE; SUBRAMANIAN; SHIVKUMAR, 2021).

O tratamento de estimulação cerebral profunda (DBS) é um método cirúrgico usado para tratar a doença de Parkinson estimulando os cérebros dos pacientes. Durante esta cirurgia, eletrodos são implantados em partes específicas do cérebro para tratar os sintomas da doença de Parkinson. DBS é um tratamento que emprega eletrodos baseados em nanotecnologia para tratar a doença de Parkinson. Esses eletrodos criam impulsos elétricos no cérebro para regular os impulsos anormais induzidos pela doença de Parkinson. Esta técnica foi aprovada pela Food and Drug Administration como uma terapia viável para casos graves de doença de Parkinson. A cirurgia de estimulação cerebral profunda é mais eficaz do que a terapia medicamentosa para a doença de Parkinson. Algumas pessoas apresentam

problemas com sua operação de DBS, o que exige que os cirurgiões resolvam o problema. A estimulação cerebral profunda é frequentemente usada em indivíduos com doença de Parkinson grave que não respondem à terapia medicamentosa. A DBS é vantajosa para discinesias que não melhoram com ajustes de medicação, bem como para respostas inconsistentes e flutuantes à levodopa. Os movimentos involuntários relacionados à doença de Parkinson são tratados cirurgicamente em regiões cerebrais profundas envolvidas na regulação motora (ADAM et al., 2023).

5 CONCLUSÃO

Com base na extensa revisão apresentada, é possível concluir que a doença de Parkinson (DP) é uma condição neurológica progressiva que abrange uma ampla gama de manifestações motoras e não motoras. O diagnóstico precoce da DP é um desafio, já que muitos sintomas não motores podem preceder as manifestações motoras clássicas. A padronização de critérios diagnósticos, como os definidos pela Parkinson and Movement Disorders Society, tem melhorado a precisão diagnóstica e a redução de erros comuns. As técnicas de imagem e biomarcadores, apesar de promissoras, ainda não são suficientemente robustas para uso diagnóstico isolado, mas podem ser úteis na diferenciação de parkinsonismos atípicos

Em relação ao tratamento, a terapia com levodopa permanece o padrão-ouro para a maioria dos pacientes, proporcionando melhora significativa nos sintomas motores e impacto positivo na sobrevida. No entanto, o uso prolongado pode levar a complicações motoras, como flutuações de eficácia e discinesias, o que motivou o desenvolvimento de formulações de liberação prolongada e infusões contínuas. Além disso, agonistas da dopamina e inibidores de enzimas, como os inibidores de MAO-B e de COMT, são frequentemente utilizados como adjuvantes para melhorar a resposta terapêutica e mitigar os efeitos adversos do levodo

Novas estratégias, como a estimulação cerebral profunda, oferecem alternativas promissoras para casos mais avançados e resistentes ao tratamento farmacológico. Com o avanço das tecnologias e terapias baseadas em medicina de precisão, há uma expectativa de que, futuramente, o manejo da DP possa se tornar ainda mais eficaz, melhorando a qualidade de vida e retardando potencialmente a progressão da DP. Esta revisão destaca a necessidade contínua de investigações futuras para identificar biomarcadores específicos, aprimorar o diagnóstico precoce e desenvolver novas abordagens terapêuticas que sejam eficazes em minimizar as complicações e melhorar a experiência dos pacientes ao longo da progressão da DP.

REFERÊNCIAS

ADAM, Hussaini et al. An update on pathogenesis and clinical scenario for Parkinson's disease: diagnosis and treatment. 3 Biotech, v. 13, n. 5, p. 142, 2023.

CHURCH, Frank C. Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. Biomolecules, v. 11, n. 4, p. 612, 2021.

COSTA, Helena Nunes et al. Parkinson's disease: a multisystem disorder. Neuroscience Bulletin, v. 39, n. 1, p. 113-124, 2023.

DONG-CHEN, Xu et al. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions. Signal transduction and targeted therapy, v. 8, n. 1, p. 73, 2023.

GARCIA SANTA CRUZ, Beatriz; HUSCH, Andreas; HERTEL, Frank. Machine learning models for diagnosis and prognosis of Parkinson's disease using brain imaging: general overview, main challenges, and future directions. Frontiers in Aging Neuroscience, v. 15, p. 1216163, 2023.

KILZHEIMER, Alexander et al. The challenge and opportunity to diagnose Parkinson's disease in midlife. Frontiers in Neurology, v. 10, p. 1328, 2019.

MULEIRO ALVAREZ, Mauricio et al. A comprehensive approach to Parkinson's disease: addressing its molecular, clinical, and therapeutic aspects. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 13, p. 7183, 2024.

MUNHOZ, Renato P. et al. The clinical diagnosis of Parkinson's disease. Arquivos de Neuro-psiquiatria, v. 82, n. 6, p. s00431777775, 2024.

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

NEMADE, Dipali; SUBRAMANIAN, Thyagarajan; SHIVKUMAR, Vikram. An update on medical and surgical treatments of Parkinson's disease. Aging and disease, v. 12, n. 4, p. 1021, 2021.

ÖKSÜZ, Nevra; ÖZTÜRK, Şeyda; DOĞU, Okan. Future Prospects in Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment. Archives of Neuropsychiatry, v. 59, n. Suppl 1, p. S36, 2022.

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.

PRAJJWAL, Priyadarshi et al. Parkinson's disease updates: Addressing the pathophysiology, risk factors, genetics, diagnosis, along with the medical and surgical treatment. Annals of Medicine and Surgery, v. 85, n. 10, p. 4887-4902, 2023.

SCANGA, Amanda; LAFONTAINE, Anne-Louise; KAMINSKA, Marta. An overview of the effects of levodopa and dopaminergic agonists on sleep disorders in Parkinson's disease. Journal of Clinical Sleep Medicine, v. 19, n. 6, p. 1133-1144, 2023.

SY, Michelle Ann C.; FERNANDEZ, Hubert H. Pharmacological treatment of early motor manifestations of Parkinson disease (PD). Neurotherapeutics, v. 17, n. 4, p. 1331-1338, 2020.

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.

TOLOSA, Eduardo et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. The Lancet Neurology, v. 20, n. 5, p. 385-397, 2021