

FARMACOTERAPIA NO MANEJO DA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES GERIÁTRICOS

Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira¹
Anaís Bezerra de Gusmão²
Luara de Sousa Monteiro Duarte³
Cibério Landim Macedo⁴

RESUMO

A doença de Parkinson é a segunda síndrome neurodegenerativa que mais acomete a população mundial. É uma síndrome neurológica crônica e progressiva, que afeta o sistema nervoso central desencadeando sintomas motores e não motores. O tratamento medicamentoso da doença de Parkinson é fundamental para promover a conservação da capacidade funcional do paciente, tendo como base a reposição dos níveis de dopamina cerebral. O objetivo do presente estudo foi analisar as publicações nacionais e internacionais a cerca das alternativas terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento da doença de Parkinson, apresentando suas vantagens e limitações bem como as novas alternativas terapêuticas em estudo, por meio dos indexadores de artigos Scielo, PubMed e Sciencedirect. Atualmente os fármacos levodopa, inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B) e da catecol-o-metiltransferase (ICOMT), anticolinérgicos e agonistas da dopamina são as alternativas amplamente utilizadas. No entanto, esses medicamentos apresentam ação nos sintomas, e não na progressão da doença. Além disso, limitações como eficácia, efeitos adversos intensos, interações medicamentosas e custo elevado dessas terapias são limitações atualmente encontradas. Nesse sentido, novas alternativas terapêuticas estão sendo estudadas, a fim de desenvolver controle dos sintomas e efeito neuroprotetor, evitando a progressão da doença e a perda adicional de células neuronais. No entanto, estudos mais aprofundados são necessários.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Antiparkinsonianos, Síndrome Neurodegenerativa.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson é uma síndrome neurológica crônica e progressiva, que afeta o sistema nervoso central resultando em uma redução gradativa dos níveis de dopamina. Clinicamente, essa síndrome apresenta características motoras e não motoras, como tremores em repouso assimétrico lentamente progressivo, rigidez, bradicinesia, anosmia, constipação, depressão, distúrbio do sono e movimento oculares rápidos, em estados mais avançados é possível observar disfunção autonômica, dores e déficit cognitivo (CARRARINI *et al.*, 2019).

¹ Farmacêutico Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), brunnoramalho@hotmail.com;

² Farmacêutica Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), anaisgusmao@gmail.com;

³ Farmacêutica especialista em Saúde da Criança pela Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), luaramonteiro@hotmail.com;

⁴ Tutor da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), ciberiolandim@hotmail.com.

Dados apontam que a doença de Parkinson atinge aproximadamente 41 a cada 100.000 indivíduos com idade entre 30 e 39 anos, tais indicadores crescem com o avanço da idade, acometendo 1% de toda a população idosa na faixa etária de 65 anos, chegando a uma prevalência de 1.900 casos a cada 100.00 pessoas com 80 anos ou mais, acometendo mais o sexo masculino que o feminino (RADHAKRISHNAN; GOYAL, 2018).

Desde a sua descoberta por James Parkinson em 1817, a síndrome de Parkinson é continuamente estudada, no entanto, poucas alternativas terapêuticas estão disponíveis. Além disso, o tratamento de pacientes geriátricos com doença de Parkinson é desafiador e requer a cooperação de equipes multidisciplinares. Uma avaliação cuidadosa dos sintomas, comorbidades, medicamentos, sinais vitais e recursos disponíveis ao paciente são cruciais para uma terapia eficaz e segura, visto que o curso da doença a longo prazo se torna complicado pelas flutuações motoras e não motoras, como também pela falha na eficácia do medicamento (SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2020).

Devido à alta prevalência da doença de Parkinson na população mundial, bem como o impacto causado na vida social do indivíduo, o objetivo do presente estudo foi analisar as publicações nacionais e internacionais acerca das alternativas terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento da doença de Parkinson, apresentando suas vantagens e limitações bem como as novas alternativas terapêuticas em estudo, por meio de levantamento bibliográfico em bases eletrônicas de dados. Foi verificado que ainda que diversas alternativas estejam disponíveis para manejo dessa síndrome nenhuma possibilita redução na progressão da doença, assim, terapias voltadas para a neuroproteção são necessárias.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de levantamento bibliográfico durante os meses de maio e junho de 2020, buscando publicações indexadas nas bases de dados do Scielo, Pubmed e Sciencedirect, utilizando os descritores: *Parkinson's disease, treatment e geriatric patient*. Os critérios de inclusão escolhidos para a seleção das publicações foram: artigos na categoria original e revisão de literatura, incluindo revisões sistemáticas e capítulos de livros relacionados ao tema publicados em português, inglês ou espanhol.

As publicações consideradas para o desenvolvimento desse trabalho estão entre os anos de 2016 e 2020, sendo este o intervalo de tempo adotado. Foram excluídas da pesquisa as publicações que não eram relacionadas com o objetivo tema desta revisão bibliográfica, os

publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese, relato de caso, resenha e resumo de congresso, bem como em idiomas além do português, inglês e do espanhol. A partir da leitura das publicações, foram excluídas as que não possuíam informações relevantes que complementassem o levantamento bibliográfico ou que apresentassem informações repetidas. A leitura de todos os materiais foi realizada aos pares, seguida de discussão entre os autores, selecionando os estudos pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa.

REFERENCIAL TEÓRICO

A Fisiopatologia da doença de Parkinson é caracterizada por dois processos patológicos distintos, a perda seletiva prematura de neurônios dopaminérgicos e/ou acúmulo dos corpos de Lewy compostos de α -sinucleína, que se agregam e acumulam em diversos sistemas do paciente portador da síndrome. A progressão da doença de Parkinson bem como a apresentação dos sintomas é variável, e são provenientes da perda progressiva dos neurotransmissores dopaminérgicos nos gânglios da base (CARRARINI *et al.*, 2019).

Estudos patológicos demonstram que com o passar do tempo há uma degeneração progressiva dos neurônios, associando o local afetado a sintomatologias específicas da doença. Assim, quando os sintomas motores estiverem presentes, é possível associar uma perda celular em cerca de 30 a 70% da substância negra. Outros sistemas neurológicos também podem ser comprometidos como, o serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico, contribuindo com o desenvolvimento de sintomas comportamentais e cognitivos da doença levando a um comprometimento gradual da qualidade de vida do paciente (RIZEK; KUMAR; JOG, 2016).

Atualmente, o diagnóstico da doença de Parkinson é baseado em características da história clínica e exame físico, já os exames de neuroimagem são úteis para a diferenciação da doença de Parkinson e as diversas síndromes parkinsonianas. O diagnóstico dessa síndrome deve ser realizado o quanto antes, de forma segura e precisa, pois as diretrizes atuais orientam um regime terapêutico baseado no estado atual do paciente, visto que a escolha da terapia deve ser fundamentada em fatores como idade, dose, metabolismo e estágio da doença (REY *et al.*, 2018).

O tratamento para a doença de Parkinson está alicerçado em duas importantes vertentes, a terapia sintomática, com finalidade de restaurar as concentrações de dopamina, e

a terapia cirúrgica, utilizada quando o controle dos distúrbios motores não foi alcançado por outras vias. Ainda que diversas alternativas estejam atualmente disponíveis para o tratamento da doença de Parkinson, nenhuma é capaz de impedir a progressão dos sintomas, ou de modificar o processo degenerativo (KAKINUMA *et al.*, 2020).

O tratamento farmacológico é a primeira linha no manejo da doença de Parkinson, cujo objetivo não está ligado somente em prolongar a sobrevida do paciente, mas direcionado à conservação da capacidade funcional do mesmo. Possibilitando que ele se mantenha autônomo por um maior período possível, visto que de acordo com estudos realizados, um tratamento inadequado promove uma evolução da doença para a fase mais grave com um estado rígido e acinético em torno de 5 a 10 anos (KLIETZ *et al.*, 2019).

Os idosos apresentam multimorbidades, e frequentemente são usuários da polifarmacoterapia, nesse sentido, o tratamento farmacológico da doença de Parkinson nesse público é um desafio, e requer uma cuidadosa avaliação dos recursos disponíveis. Atualmente, a farmacoterapia disponível para a doença de Parkinson limita-se ao tratamento sintomático da doença, através da elevação dos níveis de dopamina, no entanto, alterações na eficácia são observadas ao longo do curso da doença (CARRARINI *et al.*, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A terapia de reposição de dopamina é a linha mais eficaz atualmente para manejo da doença de Parkinson, podendo ser de forma direta com a utilização dos fármacos levodopa e/ou agonistas da dopamina, e por via indireta, administrando agentes Inibidores da Monomina Oxidase (IMAO) e da catecol-o-metiltransferase (ICOMT). Sabe-se que as opções terapêuticas atualmente disponíveis apresentam limitações relacionadas à eficácia, efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas ao decorrer da doença, necessitando de um acompanhamento integral ao paciente acometido por tal síndrome (KAKINUMA *et al.*, 2020; REY *et al.*, 2018).

Levodopa

A levodopa é considerada como terapia padrão-ouro no tratamento da doença de Parkinson, e desde a sua descoberta proporcionou um grande avanço no manejo dessa síndrome. Esse agente é um precursor de aminoácidos aromáticos da dopamina, sendo uma

das principais formas para se restaurar os níveis de dopamina cerebral. Esse agente apresenta elevada eficácia no tratamento de distúrbios motores associados à doença de Parkinson, podendo ser utilizada em todos os estágios da doença para auxiliar no controle da rigidez e lentidão dos movimentos (KLIETZ *et al.*, 2019).

A administração de levodopa deve ser realizada preferencialmente em doses diárias baixas, aumentada entre 100 e 200 mg de forma gradativa, até otimização do efeito que surge em torno de 30 minutos, com duração de 3 a 5 horas e meia-vida em torno de 90 minutos. A levodopa apresenta absorção em nível de intestino delgado proximal, tendo sua dose extensamente metabolizada, com excreção principalmente pela urina (64%) e em menor porção nas fezes (24%) (PFEIFFER; ISAACSON; PAHWA, 2020).

Em decorrência da levodopa ser um aminoácido, recomenda-se a administração como um intervalo de no mínimo 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições, pois se observa uma competição com os aminoácidos provenientes da proteína ingerida na dieta, ocasionando uma redução do efeito do medicamento (POEWE, *et al.*, 2020).

Apesar do impacto inicial no tratamento da doença de Parkinson, alguns efeitos adversos são observados com o uso de levodopa como, desconforto gastrointestinal, náuseas, vômitos, flutuações motoras e discinesia induzida. Estudos apontam que entre 4 e 6 anos de terapia com esse agente, cerca de 80% dos pacientes mais jovens entre 21 e 40 anos apresentam complicações motoras, sendo ainda mais prevalente nos pacientes maiores de 65 anos, atingindo 44% desse público (KLIETZ *et al.*, 2019).

Outro ponto relevante ao uso da levodopa está relacionado às inúmeras interações medicamentosas que esta droga possui, o que resulta numa redução dos seus efeitos quando combinada com opióides, neurolépticos, benzodiazepínicos e antidepressivos. Estudos mais recentes apresentam evidências da associação de levodopa a antiácidos, sendo possível constatar uma redução da extensão da absorção do agente antiparkinsoniano em cerca de 30% (KLIETZ *et al.*, 2019; ZHANG; TAN, 2016).

Embora a levodopa continue sendo a opção terapêutica mais eficaz e segura para controlar os sintomas motores na doença de Parkinson, apenas 1% da dose oral de levodopa alcança a região cerebral devido a uma rápida depuração plasmática e efeito de primeira passagem, nesse sentido, a utilização concomitante com I-MAO ou da COMT, como carbidopa ou benserazida é necessária, visto que tal associação possibilita um aumento na biodisponibilidade da levodopa (CHEONG *et al.*, 2019).

Inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B)

Nos últimos anos os neurologistas adiaram o início da terapia com levodopa devido a um risco aumentado dos episódios de discinesia, nesse sentido, estratégias que poupem a levodopa proporcionando uma redução da dose diária são cada vez mais necessárias, para isso, os inibidores da monoamina oxidase tipo B (MAO-B) como a selegilina e rasagilina são utilizados (CEREDA *et al.*, 2017).

A MAOB é um dos dois subtipos da principal enzima metabolizadora de monoamina que oxida a dopamina, assim, a utilização dos inibidores da MAOB promovem uma prolongação e facilitação da atividade da dopamina, além disso, proporcionam uma redução nas taxas de discinesia e melhora da função motora, sendo utilizado clinicamente na doença de Parkinson para fins sintomáticos (SMULDERS *et al.*, 2016).

A selegilina atua inibindo irreversivelmente a enzima monoaminoxidase B, esse agente é uma opção eficaz no tratamento de pacientes acometidos pela doença de Parkinson com sintomas leves, e sem alteração motora significativa. Apresenta-se na forma oral e tópica em doses de 5 a 10 mg, quando administrada pela via oral é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e amplamente distribuída pelo organismo, com um início de ação em torno de 1 hora e meia-vida de 10 horas. Esse agente sofre metabolismo de primeira passagem no fígado e excreção majoritária pela urina. Recomenda-se a administração desse agente junto a alimentos, pois se observou um aumento em torno de 10% da sua biodisponibilidade (KLIETZ *et al.*, 2019).

A rasagilina outro inibidor seletivo da MAO-B, mostrou uma potente ação inibitória, podendo ser administrado por via oral na dose de 1 mg/dia, com meia-vida em torno de 0,6 a 2 horas. Esse agente é rapidamente absorvido, e sofre extensa biotransformação no fígado e posteriormente excretada por via urinária (62,6%) e secundariamente pelas fezes (21,8%) (PAUL; YADAV, 2020).

Os pacientes que fazem tratamento com levodopa e selegilina apresenta uma taxa de sobrevivência maior que aqueles que são tratados somente com levodopa, além disso, o uso concomitante dessas duas drogas provoca um aumento da eficácia da levodopa em cerca de 20%, o que possibilita uma redução da dose diária entre 10 a 15%. Já quando o inibidor seletivo da MAO-B é utilizado como monoterapia, permite o adiamento da inserção de levodopa no tratamento do paciente com síndrome de Parkinson em torno de 9 meses (CEREDA *et al.*, 2017).

Por apresentarem boa tolerabilidade, os inibidores da MAO-B são indicados como monoterapia nos estágios iniciais da doença de Parkinson em pacientes mais jovens e como terapia complementar à levodopa na forma avançada da doença. Os efeitos colaterais apresentados decorrentes da terapia são leves e incluem náusea, vômito, hipotensão ortostática, tontura, sonolência, dor de cabeça e discinesia (CACABELOS, 2017).

Interações farmacológicas potenciais são relatadas quando associados a outros inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos ou tetracíclicos e triptanos, pois leva ao surgimento da síndrome da serotonina, grave interação medicamentosa que apresenta risco de vida (CHEONG *et al.*, 2019).

Anticolinérgicos

O tratamento com anticolinérgicos (tabela 2) foi bem estabelecido em pacientes com doença de Parkinson, principalmente naqueles que apresentam quadros de tremores com formas unilaterais ou assimétricas. Esses agentes atuam nos receptores muscarínicos inibindo o neurotransmissor de atividade como a acetilcolina e reestabelecendo o equilíbrio entre a acetilcolina e a dopamina, conseqüentemente um melhor controle do movimento é observado (CEREDA *et al.*, 2017).

Tabela 1 - Perfil farmacológico dos anticolinérgicos

Medicamento	Afinidade do receptor	Meia-vida (h)	Eliminação
Biperideno	M1	21	Renal / fecal
Benzotropina	M1	36	Renal
Triexifenidil	M1	3	-

Os fármacos dessa classe apresentam boa eficácia na melhora do tremor e rigidez leve, podendo ser administrado com líquidos, preferivelmente durante ou após uma refeição, com intuito de que os efeitos gastrointestinais sejam reduzidos. Durante o uso, observa-se um prejuízo na função cognitiva, e preocupações quanto à associação entre anticolinérgicos e risco de demência estão aumentando (CACABELOS, 2017).

Ao longo do tratamento com fármacos anticolinérgicos efeitos adversos como, alucinações, confusão sonolência, juntamente com visão turva, constipação e taquicardia são relatadas, o que requer estudos mais aprofundados em relação ao seu benefício e eficácia no tratamento da doença de Parkinson (KLIETZ *et al.*, 2019).

Interações medicamentosas com quinidina, álcool são relatadas, no entanto interações mais preocupantes estão relacionadas ao uso concomitante de outras drogas de efeito anticolinérgico, que pode potencializar os efeitos colaterais em nível de sistema nervoso central e periférico. Outros estudos ainda chamam atenção para a associação de anticolinérgicos e a carbidopa/levodopa, visto que essa combinação de drogas leva o surgimento de movimentos coreicos na doença de Parkinson (CEREDA *et al.*, 2017).

Agonistas da dopamina

Os agonistas da dopamina são uma classe de drogas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson que atuam nos receptores da dopamina. Os agentes mais utilizados dessa classe são o pramipexol, ropinirol, rotigotina e bromocriptina (tabela 1), que apresentam afinidade com os receptores D2 presente nos neurônios. Sua ação se baseia na estimulação dos neurônios pós-sinápticos da dopamina, com intuito de elevar a atividade do sistema da dopamina, assim, o uso desses agentes possibilita uma introdução tardia da levodopa (CHEONG *et al.*, 2019).

Tabela 2 - Perfil farmacológico de agonistas da dopamina

Medicamento	Afinidade do receptor	Meia-vida (h)	Eliminação
Piribedil	D2	12	Hepático / renal
Pramipexol	D2	8 - 12	Renal
Ropinirol	D2	6	Renal
Rotigotina	D2 > D1	5-7	Renal
Apomorfina	D2 > D1	0,5	-

Esses agentes são fármacos mais potentes que os anticolinérgicos e podem ser utilizados em monoterapia ou juntos a levodopa, proporcionando uma redução nas flutuações motoras, sintomas motores e discinesia. Como efeitos colaterais são observados sonolência diurna e distúrbios de controle de impulso, náusea, vômito, edema, tontura e alucinações. Como a levodopa, suas principais interações farmacológicas estão ligadas a combinação de drogas ativas no sistema nervoso central como os sedativos, antipsicóticos, antidepressivos ou álcool, ocasionando um aumento dos episódios de sonolência durante o dia e ataques repentinos de sono (CACABELOS, 2017).

Inibidores da catecol-O-metil transferase (COMT)

A enzima catecol-O-metil transferase (COMT) está envolvida na degradação da dopamina em ácido 3,4-di-hidroxifenilacético e 3-metoxitiramina, nesse sentido, os inibidores da COMT são administrados em conjunto de preparações de levodopa visando aumentar a biodisponibilidade e a meia-vida da levodopa, conseqüentemente, os níveis de dopamina no sistema nervoso central são elevados, possibilitando melhor manejo das flutuações motoras da doença de Parkinson (CHEONG *et al.*, 2019).

O tolcapone, um potente inibidor da COMT pode ser utilizado como terapêutica adjuvante a levodopa em doses de 100 mg a 200 mg. Esse agente apesar de apresentar restrição de uso devido aos potentes efeitos colaterais como, discinesia, náusea e urina anormal, duplica a biodisponibilidade relativa da levodopa por meio de um prolongamento da meia-vida de eliminação terminal, assegurando boa eficácia nas flutuações fim de dose e utilização de doses menores. Após a administração oral o tolcapone é rapidamente absorvido, no entanto, observa-se uma redução quando ingerido na presença de alimentos. Cerca de 60% da dose administrada do tolcapone é excretada na urina, e 40% nas fezes (KLIETZ *et al.*, 2019).

Já o entacapone um inibidor reversível da COMT, apresenta melhor segurança quando administrado em doses de 200 mg para cada dose de levodopa. Esse fármaco é extensamente metabolizado, ofertando uma biodisponibilidade em torno de 35% após uma dose oral. Sua absorção ocorre no trato gastrointestinal, com 80 a 90% da dose excretada nas fezes, e o restante na urina. Apesar de mais segura, o entacapone é menos eficaz devido ao tempo de meia-vida mais curto, em torno de 30 minutos. Efeitos adversos como discinesia, mal estar, foram constatados, entretanto, não se observaram interação medicamentosa, necessitando de maior investigação (CACABELOS, 2017).

Limitações encontradas na farmacoterapia atual

Além do abalo social provocado, pacientes portadores da doença de Parkinson apresentam impactos financeiros, uma vez que custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos gira em torno de 11 bilhões de dólares, sendo 3 a 4 vezes mais caro para pacientes na fase avançada da doença. Além disso, as drogas atualmente disponíveis demonstram ação nos sintomas, e não na progressão da doença (ZHANG *et al.*, 2016).

Dados apontam que em média 10% dos neurônios dopaminérgicos da substância negra morrem ao ano, conseqüentemente, em resposta desse avanço neurodegradativo observa-se

uma piora da sintomatologia parkinsoniana bem como uma redução na efetividade do tratamento, necessitando de doses maiores cada vez maiores para atingir o efeito terapêutico desejado, por conseguinte, efeitos adversos são mais presentes (SZETO; LEWIS, 2016).

Estudos indicam que entre 40 e 75% dos pacientes acometidos pela doença de Parkinson que estão em terapia antiparkinsoniana apresentam efeitos colaterais indesejáveis, bem como diversas interações medicamentosas potenciais, o que influencia na adesão terapêutica e limita o uso dessas drogas na prática clínica. Nesse sentido, novas alternativas terapêuticas que atuem na de forma eficaz e segura na redução ou na interrupção da progressão da doença e com um menor custo financeiro são necessários (CARRARINI *et al.*, 2019).

Novas alternativas terapêuticas

Poucos avanços no campo da doença de Parkinson foram vistos nos últimos anos, mesmo com a descoberta de diferentes vias patogênicas envolvidas no desenvolvimento dessa síndrome. Estudos atuais estão envolvidos na pesquisa de agentes promissores para terapias neuroprotetoras, a fim de evitar a perda adicional de células neuronais, progressão da doença e uma melhora funcional (ELKOUZI *et al.*, 2019).

Alguns fármacos atualmente estudados se destacam no quesito neuroproteção como o nilotinibe, um inibidor de cinase aprovado para tratamento crônico de leucemia apresenta efeito neuroprotetor através da diminuição da fosforilação da parkina e da α -sinucleína, composto presente patogênese da doença de Parkinson (CARRARINI *et al.*, 2019).

Outro agente é o exenatido, aprovado para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, um agonista sintético do receptor peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1) e seus potenciais efeitos neuroprotetores estão relacionados a modulação de diferentes processos celulares que reduzem a inflamação (SZETO; LEWIS, 2016).

Por fim, o PRX002 / RG7935 um anticorpo monoclonal que atua nos agregados de α -sinucleína nos neurônios, resultando em proteção neuronal e na progressão lenta da doença. Esses agentes apresentaram segurança, eficácia e boa tolerabilidade, apoiando o desenvolvimento de estudos clínicos mais avançados. (CARRARINI *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento atual da doença de Parkinson se restringe a redução dos sintomas, não interferindo na progressão da doença. Além disso, limitações como efeitos adversos, interações medicamentosas, alta variabilidade na resposta ao medicamento são relatadas, o que pode influir na adesão terapêutica e/ou eficácia do tratamento. Devido ao crescente envelhecimento populacional e por a doença de Parkinson ser distúrbio neurológico grave e progressivo, novas alternativas terapêuticas para o seu tratamento são necessárias. Apesar de se caracterizar como uma emergência médica, poucos avanços foram observados nessa área, todavia, as opções terapêuticas promissoras atualmente estudadas abrangem a neuroproteção aplicada ao tratamento dessa síndrome. Essa estratégia visa proporcionar um retardo na neurodegeneração de forma segura, eficaz e acessível, porém, estudos mais aprofundados são necessários.

REFERÊNCIAS

CACABELOS, R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. **Int J Mol Sci.** Basel, v.18, n.3, p. 551, mar. 2017.

CARRARINI, C. *et al.* A Stage-Based Approach to Therapy in Parkinson's Disease. **Biomolecules.** Basel, v.9, n.8, p. 388, aug. 2019.

CEREDA, E. *et al.* Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson's disease: a head-to-head 3-year retrospective case-control study. **J. Neurol.** Berlin, v.264, n.6, p. 1254-1263, may. 2017.

CHEONG, S. L. *et al.* The current status of pharmacotherapy for the treatment of Parkinson's disease: transition from single-target to multitarget therapy. **Drug Discov. Today.** . [S.l.], v.24, n.9, p. 1769-1783, sep. 2019.

KAKINUMA, S. *et al.* Monoamine oxidase B rs1799836 G allele polymorphism is a risk factor for early development of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. **eNeurologicalSci.** [S.l.], v.19, jun. 2020.

KLIETZ, M. *et al.* Safety and Tolerability of Pharmacotherapies for Parkinson's Disease in Geriatric Patients. **Drugs Aging.** Mairangi Bay, v.36, n.6, p. 511-530, jun. 2019.

PAUL, A; YADAV, KS. Parkinson's disease: Current drug therapy and unraveling the prospects of nanoparticles. **J Drug Deliv Sci Technol.** [S.l.], v.58, p. 1-13, abr. 2020.

PFEIFFER, R. F; ISAACSON, S. H; PAHWA, R. Clinical implications of gastric complications on levodopa treatment in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat. Disord.** Kidlington, v.177, p.54-58, may. 2020.

POEWE, W. *et al.* New hopes for disease modification in Parkinson's Disease. **Neuropharmacology.** [S.l.], v.171, jul. 2020.

RADHAKRISHNAN, D. M; GOYAL, V. Parkinson's Disease: A Review. **Neurol India.** Bombay, v.66, p. S26-S35, Mar-abr 2018.

REY, N. L. G. *et al.* Advances in Parkinson's Disease: 200 Years Later. **Front Neuroanat.** Lausanne, v.12, n. 133, dez. 2018.

RIZEK, P; KUMAR, N; JOG, M. S. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. **CMAJ,** Ottawa, v.188, n.16, p. 1157-1165, nov. 2016.

SIMON, D. K; TANNER, C. M; BRUNDIN, P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. **Clin. Geriatr. Med.** Philadelphia, v.36, n.1, p. 1-12, fev. 2020.

SMULDERS, K. *et al.* Pharmacological treatment in Parkinson's disease: effects on gait. **Parkinsonism Relat. Disord.** Kidlington, v. 31, p. 3-13, jul. 2016.

SZETO, J. Y. Y; LEWIS S. J. G. Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. **Curr Neuropharmacol.** Sharjah, v.14, n.4, p.326-338, may. 2016.

ZHANG, H. *et al.* Emerging targets and new small molecule therapies in Parkinson's disease treatment. **Bioorg. Med. Chem.** Oxford, v.24, n.7, p. 1419-14301, apr. 2016.

ZHANG, H; TAN, L.S. Revisiting the Medical Management of Parkinson's Disease: Levodopa versus Dopamine Agonist. **Curr Neuropharmacol,** Sharjah, v.14, n.4, p. 356-363, may.2016.