

OS AVANÇOS NO TRATAMENTO DO PARKINSON

AUTORES

Igor Lopes Ferraz de ANDRADE

Jullia Baccar FURLAN

Maria Julia de GOUVEIA

Discentes do Curso de Medicina – UNILAGO

Silvia Messias BUENO

Docente do Curso de Medicina - UNILAGO

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela destruição de um grupo específico de neurônios, os neurônios dopaminérgicos, cuja função é produzir e liberar dopamina, um neurotransmissor essencial para controlar o movimento. A doença progride cronicamente e à medida de sua progressão, mais e mais neurônios dopaminérgicos no cérebro morrem, levando a uma deficiência crescente dos neurotransmissores de dopamina, ocasionando aumento nos distúrbios de movimento associados. Além disso, está associado à depressão, aumento da fadiga, distúrbios do sono e comprometimento cognitivo. O diagnóstico da doença de Parkinson pode ser feito de forma cada vez mais confiável e precoce, fato crucial para o tratamento ideal e mais eficaz. Atualmente os avanços na terapêutica da DP, focam no controle dos sintomas e na melhora da qualidade de vida, entre eles destaca-se o uso da levodopa como padrão ouro no tratamento, substância que auxilia na reposição de dopamina, entretanto, não funciona para todos os pacientes. Outros medicamentos como ABBV-951 (foslevodopa/foscarbidopa) vêm sendo desenvolvidos para atuarem por meio de diferentes substâncias químicas no cérebro, auxiliando nos problemas de movimento. Outras opções utilizadas é a estimulação cerebral profunda (ECP) e o ultrassom focado de alta intensidade (HIFU). Todas essas opções terapêuticas vêm sendo utilizadas e intensivamente pesquisadas, com taxas de sucesso nos estudos conduzidos, contudo, a DP, ainda não tem cura, contudo são vistos inúmeros progressos que colaboram com a qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS - CHAVE:

doença neurodegenerativa, neurotransmissor, opções terapêuticas, Parkinson

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by the destruction of a specific group of neurons, dopaminergic neurons, whose function is to produce and release dopamine, a neurotransmitter essential for controlling movement. The disease progresses chronically and as it progresses, more and more dopaminergic neurons in the brain die, leading to an increasing deficiency of dopamine neurotransmitters, causing an increase in associated movement disorders. Additionally, it is associated with depression, increased fatigue, sleep disturbances, and cognitive impairment. The diagnosis of Parkinson's disease can be made increasingly reliably and early, a crucial fact for optimal and more effective treatment. Currently, advances in PD therapy focus on controlling symptoms and improving quality of life, among which the use of levodopa stands out as another standard in treatment, a substance that helps replace dopamine, however, it does not work for everyone the patients. Other medications such as ABBV-951 (foslevodopa/foscarbidopa) have been developed to act through different chemicals in the brain, helping with movement problems. Other options used are deep brain stimulation (DBS) and high-intensity focused ultrasound (HIFU). All of these therapeutic options have been used and intensively researched, with success rates in the studies conducted, however, PD still has no cure, although countless progresses have been seen that contribute to the quality of life of patients.

Keywords: neurodegenerative disease, neurotransmitter, therapeutic options, Parkinson's.

1. INTRODUÇÃO

É de notório conhecimento que a humanidade vem passando por um processo de envelhecimento, decorrente do aumento da expectativa de vida, consecutivamente, verifica-se um número maior de pacientes com doenças crônicas e degenerativas, entre elas a doença de Parkinson (DP) (SILVA et al., 2021).

Em tempos atuais, a doença de Parkinson é considerada a segunda patologia degenerativa, crônica e progressiva do Sistema Nervoso Central (SNC), ficando atrás apenas do Alzheimer. A DP foi descoberta há 201 anos, pelo cirurgião inglês James Parkinson (1817), que ficou mundialmente conhecido por seu livro "*An Essay on the Shaking Palsy*" (Um ensaio sobre a paralisia trêmula), neste foi descrito um relato clínico de uma condição incapacitante que causava comprometimento motor, foi inicialmente relatada como uma síndrome neurológica, todavia, a história aponta que antigos textos indianos e fontes chinesas também descreviam doenças semelhantes ao Parkinson no ano de 1000 a.C. (PETER, 2023).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), há aproximadamente 4 milhões de pessoas no mundo diagnosticados com Parkinson, representando assim (1%) do total da população mundial, na faixa etária dos 65 anos, seguindo essa expectativa, acredita-se que o aumento expressivo da população dobre até 2040. No Brasil, estima-se que existam mais de 200 mil pessoas convivendo com essa patologia (BVS, 2019).

A doença de Parkinson, também conhecida como mal de Parkinson, é uma patologia com origem neurológica e degenerativa da região conhecida como "substância negra", a qual encontra-se presente no sistema nervoso central, causando a diminuição dos neurotransmissores de dopamina nos gânglios da base (HAYES, 2019; CHOU, 2020).

Doença de Parkinson possui um diagnóstico complexo e não há um tratamento que cure o paciente, entretanto, nos últimos anos, essa patologia vem experimentando avanços científicos significativos, que auxiliam na melhoria de qualidade de vida do paciente, entre as principais opções terapêuticas estão: as drogas capazes de restaurar a falta de dopamina (mensageiro químico) no cérebro permitindo movimentos mais fluidos, a

Estimulação Cerebral Profunda (DBS) e ultrassom focado de alta intensidade (HiFU). No que tange aos avanços terapêuticos da DP, há dois elementos que se destacam, entre eles: os métodos que visam melhorar os sintomas, assim como os métodos que se propõem a interromper o progresso degenerativo dos núcleos do cérebro (REDDY et. al., 2023).

O propósito deste trabalho consiste em realizar uma abordagem concisa acerca dos principais avanços verificados no tratamento da doença de Parkinson.

2. METODOLOGIA

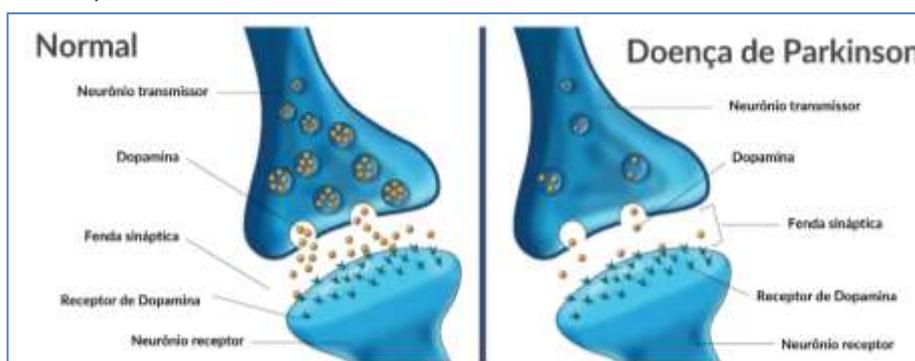
Este estudo será conduzido por meio de uma revisão bibliográfica sistemática, que permitirá a busca, seleção e análise crítica da literatura disponível sobre o tema proposto. A pesquisa será realizada em bases de dados científicas como: PubMed, Scopus, SCIELO, UpToDate e ScienceDirect, utilizando termos de busca relacionados a Doença de Parkinson, diagnósticos e opções terapêuticas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que se manifesta por meio de sintomas motores e não motores, o surgimento de complicações motoras, como um fenômeno de desgaste determinado como um problema clínico, tanto para os sintomas primários, quanto para as complicações motoras, atualmente seu tratamento baseia-se fundamentalmente em medicações da terapia sintomática moduladora dos neurotransmissores. A terapia de reposição de dopamina com utilização do levodopa é considerada padrão-ouro no tratamento da DP, entretanto, várias outras opções vêm se destacando na terapêutica da doença de Parkinson (BVS, 2019).

Nos últimos anos é possível visualizar uma recente progressão no manejo das complicações motoras, apoiada por agentes recém-desenvolvidos, os quais vêm sendo visualizados como avanços no tratamento do Parkinson, entre estes avanços, vislumbra-se a tecnologia de dispositivos e de formulações que fornecem de forma continuada medicamento aos pacientes. Outro fator de progresso, que deve ser destacado, é a elucidação da fisiopatologia da doença de Parkinson, bem como, desenvolvimento da terapia modificadora da doença, a qual afeta a fisiopatologia subjacente da patologia (MURAKAMI et. al., 2023). Na Figura 1, é possível visualizar o desenho esquemático que demonstra o fluxo de dopamina em um neurônio normal e outro afetado pela DP.

Figura 1. Desenho esquemático mostrando o fluxo de dopamina no cérebro e um neurônio normal e outro afetado pela DP.



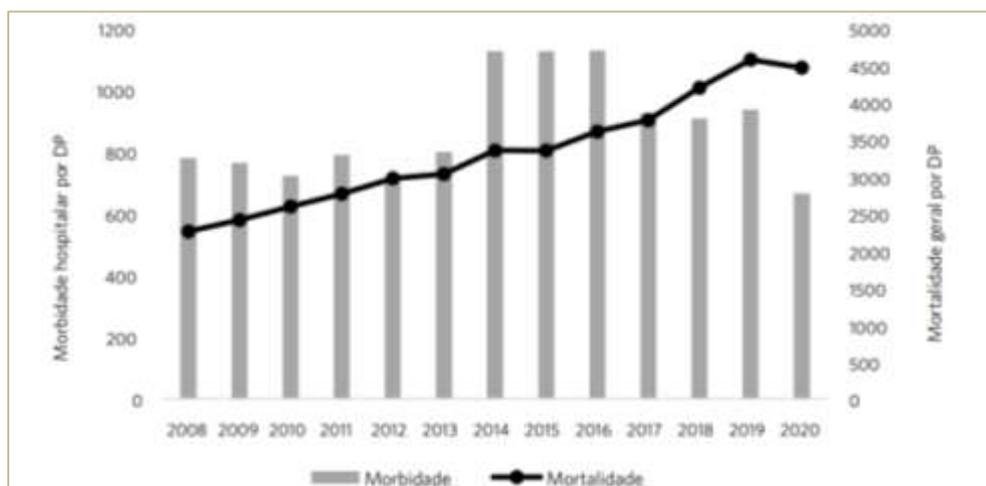
Fonte: Ferraz, 2023.

Infelizmente no Brasil, ainda existe muita carência no que tange evidências bibliográficas científicas que abordem a questão epidemiológica da DP, portanto, é difícil determinar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes (PINHEIRO & BARBOSA, 2018).

Todavia, este fato, será mudado porque pela primeira vez no país será realizado estudos para a coleta de dados aprofundados sobre a prevalência e a incidência da DP na população brasileira, um estudo de abrangência nacional, que será comandado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) em parceria com a fundação *The Michael J. Fox Foundation*. O estudo pretende acompanhar em torno de 8 mil indivíduos na faixa etária acima dos 60 anos, por um período de 5 anos, nos estados da Bahia, Rio Grande do Sul, Pará e Distrito Federal (SANTOS, 2023).

Em estudos realizados por Vasconcellos, Rizzotto, Taglietti (2023) sobre a morbidade hospitalar e mortalidade por DP no Brasil no período de 2008 a 2020, evidenciou-se que a mortalidade por DP, durante o período estudado, foi totalizado 43.334 óbitos no Brasil, com média de 3.333 ± 759 óbitos ao ano, evidenciando um crescimento da curva de casos com o passar dos anos estatisticamente significativa ($p=0,000$) como pode ser visto na Figura 2. Os dados revelam a importância de conhecer e entender as características epidemiológicas da DP, visto que se trata de uma patologia que atinge uma parcela significativa da população brasileira, debilitando diariamente inúmeros pacientes, e causando alta mortalidade anual desses pacientes.

Figura 2. Gráfico sobre morbidade hospitalar e mortalidade geral por DP entre os anos de 2008 e 2020 no Brasil.



Fonte: Vasconcellos, Rizzotto, Taglietti, 2023.

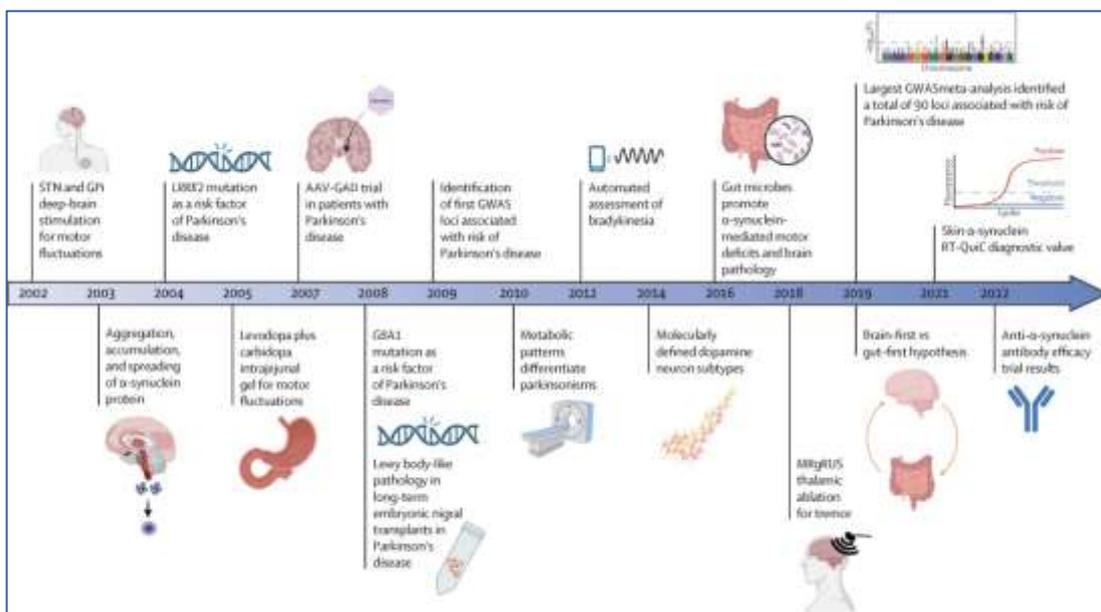
Geralmente as primeiras manifestações da doença de Parkinson são observadas ao verificar declínio no desempenho motor, capaz de afetar atividades cotidianas, limitando ou impedindo essas ações. Esse quadro demonstra considerável comprometimento na qualidade de vida dos pacientes, o que influencia em muito o estado mental e as interações sociais, bem como, o relacionamento com os elementos do ambiente, causando diversos prejuízos ao paciente e a sua família (SILVA et. al., 2021).

Atualmente não existe um biomarcador, um teste específico que permita afirmar de forma categórica o diagnóstico da DP in vivo, com exceção aos testes genéticos específicos, que são extremamente úteis, porém apenas numa minoria de casos. A detecção de alfa-sinucleína na urina, pele, retina, plasma e LCR tem sido amplamente estudada como um potencial biomarcador dessa patologia, contudo, até o momento não permitem sua aplicação na prática clínica. Sendo assim, o diagnóstico baseia-se fundamentalmente em sintomas clínicos, inicia-se através da confirmação da existência de parkinsonismo, termo utilizado para designar a síndrome

composta por um conjunto de sistemas motores, sendo a bradicinesia, a característica fundamental, podendo ser observados em outras múltiplas patologias. Diante do exposto, compreende-se que nem o tremor de repouso, nem a rigidez são obrigatórios, por si só, para caracterizar o diagnóstico, e em alguns casos, verifica-se a ausência da bradicinesia, sendo assim, não é possível realizar o diagnóstico clínico da DP. Salienta-se que DP é a causa mais frequente de parkinsonismo neurodegenerativo (CABREIRA & MASSANO, 2019).

Sequencialmente, a história clínica e a exames físicos detalhados, é primordial realizar uma investigação adicional com o intuito de excluir outras causas de parkinsonismo. O diagnóstico clínico deve ser suportado por uma resposta favorável a terapia dopaminérgica, sobretudo a levodopa. Com o intuito de aglomerar todos os sintomas-chave da DP e seus fatores de exclusão favoráveis a outras patologias, surgiu no ano de 1988 os critérios clínicos-patológicos *UK Brain Bank*, que em tempos atuais ainda são amplamente adotados para selecionar doentes em estudos observacionais e aleatorizados, bem como, na prática clínica, visto que apesar de sua sensibilidade para um diagnóstico precoce em torno de 80%, é necessário a observação prospectiva dos pacientes para deletar sintomas que permitam levar em consideração diagnósticos alternativos (SILVA et al., 2021). Na Figura 3, é possível observar alguns dos principais avanços nas pesquisas da DP, que podem revolucionar estudos terapêuticos.

Figura 3. Principais avanços na doença de Parkinson nos últimos 20 anos.



Fonte: Obeso, Monje, Matarazzo, 2022.

O esquema acima demonstra os avanços fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos na DP, nos últimos 20 anos. Mostra o ano da aprovação regulatória para: Estimulação Cerebral Profunda (DBS); levodopa+carbidopa intrajejunal; Ultrassom Focalizado guiado por Ressonância Magnética (MRgFUS); Gene da descarboxilase do ácido glutâmico (AAV-GAD); Associação Genômica Ampla (GWAS); Globo Pálido Interno (GPI); Conversão Induzida por Tremores em Tempo Real (RT-QuIC); Núcleo Subtalâmico (STN) (OBESO, MONJE, MATARAZZO, 2022).

3.1 Ultrassom Focado de Alta Intensidade (HiFU)

O Ultrassom Focado de Alta Intensidade (HiFU) é considerada uma técnica minimamente invasiva, visto que aproveita a tecnologia do ultrassom que fornece ondas sonoras direcionadas para produzir alterações químicas ou mecânicas terapêuticas. O ultrassom focado de alta intensidade guiado por ressonância magnética, visa o tálamo, foi aprovado no ano de 2018, para DP dominante por tremor. Possui uma rica história de tratamento cirúrgico desses alvos para DP. Atualmente, indicada para direcionamento unilateral, apenas devido a preocupações de segurança, como, por exemplo, nos casos de disartria ou quedas (MOOSA et. al., 2019).

Esse procedimento é realizado em uma única sessão, as ondas do ultrassom de alta intensidade são liberadas através do crânio, gerando uma lesão térmica na estrutura do alvo. Estudos apontam, que após a talamotomia unilateral, alguns pacientes tiveram cessação completa do tremor de repouso e ação, outros apresentaram leve melhora dos sinais no que tange aos resultados a longo prazo, verificou-se também uma melhora persistente dos tremores quando comparados aos valores basais (REDDY et. al., 2023).

A utilização do HiFU, revela que, geralmente, os pacientes apresentam eventos adversos leves e transitórios relacionados ao procedimento, portanto se torna um procedimento atraente, pois, não há necessidade da realização de incisões, bem como, também não é necessário programação ou troca de bateria. Contudo, trata-se de uma lesão estrutural, que oferece apenas manejo unilateral dos sintomas, não tendo capacidade de orientar ou modificar a terapêutica com base nas respostas (PATEL & MALATY, 2022).

Em síntese, o ultrassom focado trata-se de um procedimento que pode ser utilizado com o intuito de atingir e remover células problemáticas do corpo, ou seja, é capaz de aquecer células que se comportam mal a uma temperatura em que elas deixem de funcionar corretamente e passem a morrer. O ultrassom focado de alta intensidade possui ondas sonoras extremamente poderosas, 40 mil vezes mais potentes do que o ultrassom regular. No Reino Unido, ultrassom de alta intensidade já foi aprovado para o tratamento de uma condição de movimento chamada tremor essencial, sendo realizado visando destruir células em uma determinada área do cérebro, responsável por controlar o movimento (MOOSA et al., 2019).

Nessa terapêutica o intuito é combater as discinesias, ou seja, os movimentos involuntários, entre eles: as contrações, empurrões, movimentos de torção ou com torção, das pernas, braços, o tronco ou rosto, comumente observados em pacientes como a DP, que fazem o tratamento oral com levodopa, aumentar os níveis de dopamina no cérebro e aliviar alguns sintomas (WANG et. al., 2023).

Em um estudo norte-americano realizado por pesquisadores da Escola de Medicina da Universidade de Chapel Hill (UNC), avaliou-se um total de 94 pacientes com a doença de Parkinson, e destes, 75% após submeterem-se ao tratamento de ultrassom focado de alta intensidade, foram capazes de manter resultados positivos por aproximadamente um ano após o término do tratamento. Verificou-se também que os pacientes apresentaram melhora da sua função motora e redução da discinesia. Os pesquisadores desse estudo elencam, também, que a terapia com ultrassom elimina os riscos associados à cirurgia, visto que o procedimento não necessita de incisões, como a talamotomia e palidotomia, que exigem lesão feita no tálamo ou em regiões do pálido cérebro, indicadas para os pacientes que apresentam tremor involuntário que afetam 80% das pessoas com Parkinson, sendo mais interessante para os pacientes (RABIN et. al., 2023; PETER, 2023).

Todavia, é preciso salientar que o ultrassom focado de alta intensidade, para o tratamento do Parkinson ainda não é bem conhecido e, portanto, precisa ser mais pesquisado. Os estudos revelam também que é preciso entender mais os efeitos colaterais, principalmente porque essa opção terapêutica funciona para alguns

pacientes e não para os outros, assegurando que o tratamento seja indicado apenas para as pessoas que se beneficiarão, reduzindo o risco de efeitos colaterais indesejados (PATEL & MALATY, 2022).

3.2 Estimulação Cerebral Profunda (ECP)

A Estimulação Cerebral Profunda (*Deep brain stimulation*) surgiu no ano de 1997 com o intuito de tratar os tremores causados pelo Parkinson, entretanto, sua aprovação foi apenas em 2002, para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson avançada, e depois, em 2016 para abordar os estágios iniciais dessa patologia, em síntese, para indivíduos que os sintomas motores não conseguem ser totalmente controlados com medicação. Recentemente a ECP, vem ganhando mais atenção como um precursor potencial a terapia de células troncos e a terapia gênica para DP (PETER, 2023).

Essas derivações direcionadas indicadas para a ECP, são basicamente constituídas de 2 anéis médios segmentados em terços para um total de 8 contatos, contra os 4 anéis circunferenciais em eletrodos convencionais. Essa estimulação direcional é indicada para mudar o campo elétrico longe das regiões onde essa terapia pode causar efeitos indesejados. Em estudo recente, 90% dos participantes que foram tratados com estimulação direcional obtiveram uma janela terapêutica mais ampla do que os pacientes que tinham núcleos subtalâmicos (NST), embora em ambas as opções terapêuticas, os resultados motores tenham sido semelhantes (REEDY et. al., 2023).

O trabalho dos pesquisadores foca no fato de poder utilizar a estimulação direcional com uma programação mais direcionada, englobando sintomas específicos e evitando a estimulação de estruturas próximas ou ainda reduzir a amplitude necessária para alcançar benefícios específicos. Os eletrodos segmentados oferecem uma alternativa valiosa para programação durante a estimulação de direção no plano horizontal, contudo fornecem um benefício limitado nas derivações colocadas no eixo vertical. Fabricantes que oferecem sistemas de chumbo para ECP direcionais, que permitem a realização de uma programação remota, bem como, apresenta novas capacidades de detecção de sinais cerebrais que possam correlacionar os sintomas e o tratamento. O futuro da tecnologia de sensoriamento é promover uma estimulação individualizada, tendo como base a fisiologia de cada paciente (FRANÇA et. al., 2022).

Além disso, a maioria dos sistemas de ECP possui uma única fonte de corrente compartilhada para todos os contatos, entretanto uma tecnologia mais recente vem permitindo o controle de uma corrente independente, com isso é possível gerar uma estimulação, mais precisa entre 2 ou mais contatos ativos. Desde sua criação o ECP, vem passando por inúmeros avanços, permitindo a inclusão de novas estratégias de programação, incluindo uma programação adaptativa e de malha fechada, nos quais os parâmetros de estimulação são automaticamente alterados segundo o estado clínico do indivíduo, porém, salienta-se que estas opções no momento são apenas utilizadas em pesquisa (STEIGERWALD, MATTHIES, VOLKMANN, 2019).

Alguns estudos estão considerando a possibilidade de associar a terapia gênica em combinação como a estimulação cerebral profunda, visando repor os níveis de dopamina no cérebro, acredita-se que a terapia com células-tronco e a terapia gênica são extremamente promissoras para o tratamento do Parkinson. Assim como, o marcapasso, a ECP, estimula partes do cérebro por meio de eletrodos que são implantados. Os eletrodos direcionais são projetados para expandir as capacidades da ECP, induzindo assim, a estimulação com mais precisão e menos efeitos colaterais para os pacientes. Contudo, o posicionamento das derivações direcionais costuma ser mais desafiador do que as ECP convencionais, os novos estudos serão capazes de determinar a extensão e a eficácia (REEDY et. al., 2023).

Em estudo publicado por pesquisadores da Universidade da Califórnia, em São Francisco e da Universidade Estadual de Ohio, no ano de 2021, testou-se a terapia gênica, abordando a deficiência L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC), distúrbio genético raro caracterizado pela síntese insuficiente de dopamina e serotonina. O estudo teve como objetivo investigar a segurança e eficácia do vetor viral que expressa AADC, e nele observou-se que os pacientes submetidos a terapia tinham o metabolismo aumentado para dopamina e crises oculógiras (condição caracterizada por movimentos espasmódicos dos globos oculares às vezes expressas na doença de Parkinson e no parkinsonismo), foram resolvidas, demonstrando que a entrega gênica para deficiência de AADC pode ser eficaz na melhora das funções motoras, indicando assim potencial para o tratamento da DP (PETER, 2023).

3.3 Foslevodopa/Foscarbidopa (ABBV-951)

Como salientado anteriormente, a DP causa morte e disfunção de células nervosas do cérebro, as quais são mensageiros químicos da dopamina, substância fundamental no controle motor (neurotransmissor monoaminérgico). Até o momento, a levodopa oral é considerada um dos principais tratamentos para o Parkinson, capaz de fornecer matérias primas que auxiliam na produção de dopamina, contudo as formas tradicionais de comprimidos resultam em doses variáveis de levodopa atingindo o cérebro, por isso, apresentam uma absorção variável no sistema digestivo (ROSEBRAUGH et. al., 2022).

Necessitando assim, de uma terapia combinada com carbidopa, substância que impede a conversão da levodopa em dopamina, antes que essa chegue ao cérebro. Automaticamente a combinação é capaz de reduzir as doses de levodopa e seus efeitos colaterais associados. Embora considere-se essa associação eficaz no controle dos sintomas da DP, alguns pacientes experimentam episódios fora do comum, principalmente nos estágios mais avançados da patologia. Esses episódios são períodos em que os tratamentos a base dessas substâncias cessam seu funcionamento e os sintomas motores retomam (ROSEBRAUGH et. al., 2021).

Entre os inúmeros avanços no tratamento do Parkinson, é possível incluir novas formulações de levodopa para uma administração contínua via infusão subcutânea, sendo uma alternativa a colocação cirúrgica da sonda enteral. A formulação de pró-fármacos levodopa (foslevodopa) e carbidopa (foscarbidopa), também conhecida como ABBV-951, apresentam solubilidade, tornando possível a infusão subcutânea, está em fase de desenvolvimento (estudo Fase 3) e tem como objetivo auxiliar no tratamento das complicações motoras de pacientes com DP avançada, especificamente nos casos em que os sintomas motores não são controlados por medicamentos orais (SOILEAU et. al., 2022).

A terapia é administrada de forma contínua e diretamente sob a pele, sendo absorvida pela corrente sanguínea, por meio de um modo minimamente invasivo e conveniente. Ao evitar o sistema digestivo, acredita-se que ABBV-951, forneça doses, mas consistentes de levodopa ao cérebro, possibilitando que este aja de forma mais rápida que na medicação oral, consecutivamente, há uma redução do tempo de folga. Esse método de entrega possui um potencial de ser tão eficaz quanto o Duodopa de ABBVie, também conhecido como o levodopa/carbidopa gel intestinal (LCIG) (ROSEBRAUGH et. al., 2022).

A administração subcutânea foslevodopa/foscarbidopa demonstrou um aumento no tempo "ON" sem discinesias problemáticas. Os resultados do estudo demonstraram que o ABBV-951, foi estaticamente superior a levodopa/carbidopa oral ao reduzir flutuações do exercício em pacientes com DP avançada, a melhoria de "ON", ficou demonstrada logo na primeira semana, perdurando até a décima segunda semana. A AbbVie submeteu um pedido à *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para a aprovação da terapia em maio de 2022. Em

março de 2023 a FDA apresentou uma carta resposta completa para *New Drug Application* (NDA), informando que ainda não há aprovação do ABBV-9851, mesmo este apresentando melhoras significativas nos ensaios clínicos ao serem comparados com outros medicamentos à base de levodopa, visto que os pacientes não experimentaram discinesia. Sendo assim, o estudo continua em andamento e é visto como promissor (PATEL & MALATY, 2022).

O ABBV-951 é projetado para entregar de forma subcutânea contínua (24 horas) de levodopa/carbidopa, convertendo dopamina ao cérebro, por isso, tornar-se-ia ideal para pacientes com alta necessidade não atendida. A biofarmacêutica pretende reapresentar seu pedido, tendo como fator colaborativo a flexibilidade da dosagem do candidato e a viabilidade para pacientes que não são elegíveis para a estimulação cerebral profunda, ou para os pacientes que não querem submeter-se a procedimentos cirúrgicos (SOILEAU et. al., 2022).

3.4 Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NAD)

Em pesquisas recentes realizadas pelo Hospital Universitário de Haukeland liderada por Charalampos Tzoulis, professor da Universidade de Bergen, verificou-se que a ingestão oral de ribosídeo de nicotinamida (RN) pode aumentar o metabolismo de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NAD), em portadores da DP. O NAD é um metabólito responsável por manter a estabilidade celular, que nos casos de pacientes com Parkinson é deficiente, o estudo foi intitulado como NADPARK (PETER, 2023).

Acredita-se que ao aumentar o metabolismo de NAD, o cérebro corrige vários processos relacionados a DP, entre eles: disfunção mitocondrial, danos ao DNA, desregulação epigenética e neuroinflamações, postula-se também que a reposição DNAD pode otimizar o metabolismo neural através do fortalecimento dos neurônios, visto que os torna mais resistentes ao estresse decorrente da idade e de doenças neurodegenerativas (PÉREZ, BADEN, DELEIDI, 2021).

Até o presente momento ainda não existe cura ou tratamento capaz de impedir a progressão da DP, por esses fatores os pacientes enfrentam um futuro de incapacidade progressiva e morte precoce, partindo dessa premissa a reposição do NAD, prova ter uma ação neuroprotetora e modificadora na doença de Parkinson (BRAKEDAL et. al., 2022).

3.5 Microbioma Intestinal e a DP

Em pesquisa realizada na universidade do Alabama nos Estados Unidos verificou-se uma ligação entre o microbioma intestinal e DP. A pesquisa foi liderada por Haydeh Payami, professor do Departamento de Neurologia da universidade. Durante o período do estudo foram examinadas 257 espécies de organismos no microbioma, e destas, 30% possuíam associação com a Doença de Parkinson, um achado vital, visto que representa um atalho para futuros tratamentos (PETER, 2023; FELIX, 2023).

O estudo evidenciou que pacientes com Parkinson, apresentavam seis vezes mais o número de bactérias como *Bifidobacterium dentium*, *Actinomyces oris* e *Streptococcus mutans*, enquanto aquelas como *Blautia wexlerae* e *Roseburia intestinalis*, foram nitidamente reduzidas. A pesquisa se mostrou extremamente importante, vez que a metagenômica trata-se de um campo novo, com rápida evolução, além de possibilitar a investigação das origens da DP e estabelecer novos avanços na terapêutica dessa patologia (PETER, 2023).

4. CONCLUSÃO

A Doença de Parkinson é considerada crônica e progressiva, pois com o passar do tempo, os seus sintomas pioram. Em alguns casos, os pacientes ficam gravemente incapacitados enquanto outros passam por pequenas perturbações motoras. Para a maioria dos portadores, o tremor é o principal sintoma enquanto para outros apresentam sintomas mais graves assim, trata-se de uma patologia que não é possível prever quais os sintomas e nem mesmo sua intensidade já que possui uma variação de paciente para paciente.

De forma geral, a DP é uma doença neurodegenerativa com a associação de sintomas motores, entre eles destacam-se: tremores, rigidez, lentidão de movimento, distúrbios de marcha e desequilíbrio, além de diversas variedades de complicações não motoras que incluem: distúrbios do sono, distúrbios sensoriais, dor, transtornos mentais e comprometimento cognitivo.

Até o momento é uma patologia incurável, entretanto nos últimos anos verificaram-se avanços no tratamento da DP os quais permitem uma desaceleração da evolução da doença por meio de medicamentos, tratamentos cirúrgicos, estimulação cerebral, ultrassom focado e outras terapias. A substância levodopa/carbidopa ainda é considerada o medicamento mais utilizado e eficaz.

Os avanços no tratamento do Parkinson buscam a melhora na qualidade de vida dos pacientes, retirando aquele estigma de um futuro de incapacidades físicas e totalmente limitado. Essas novas opções terapêuticas são capazes de reduzir significativamente os sintomas por períodos mais longos. Acredita-se que esses avanços são capazes de melhorar não apenas os sintomas típicos da DP, mas também sintomas como ansiedade, depressão, distúrbios do sono e problemas cognitivos decorrentes da patologia.

Todavia ainda é necessário propor novas hipóteses e aprofundar ainda mais os estudos referentes ao diagnóstico e tratamento do Parkinson.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS). **Doença de Parkinson**. 2019. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/doenca-de-parkinson/>. Acesso em agosto de 2023.

BRAKEDAL, B.; DÖLLE, C.; RIEMER, F.; GRÜNER, R.; EIDELBERG, D.; TZOULIS, C. O estudo NADPARK: Um ensaio randomizado de fase I de suplementação de ribosídeo nicotinamida na doença de Parkinson. **PUBMED**, 34:396-407, 2022.

CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. **Acta Med Port.** 32(10):661–670, 2019.

CHOU, K. L. Manifestações clínicas da doença de Parkinson. **UpToDate**, fev. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-ofparkinsondisease?search=doenca%20de%20parkinson&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: agosto de 2023.

FELIX, P. **Onda de estudos promissores abre avenida para tratamento do Parkinson.** Disponível em: <https://veja.abril.com.br/saude/onda-de-estudos-promissores-abre-avenida-para-tratamento-do-parkinson>. Acesso em agosto de 2023.

FERRAZ, H.B. **Doença de Parkinson: muito mais do que tremores.** Disponível em: <https://sp.unifesp.br/noticias/parkinson-doenca-neurodegenerativa>. Acesso em: agosto de 2023.

FRANÇA, C., CARRA, R. B., DINIZ, J. M., MUNHOZ, R. P., & CURY, R. G. Estimulação cerebral profunda na doença de Parkinson: estado da arte e perspectivas futuras. **Arquivos De Neuro-psiquiatria**, 80(5), p.105–115. 2022.

HAYES, M. T. Doença de Parkinson e Parkinsonismo. **The American Journal of Medicina**, 132(7)802-807, 2019.

MOOSA, S.; MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, R.; ELIAS, W.J.; DEL ALAMO, M.; EISENBERG, H.M.; FISHMAN, P.S. O papel do ultrassom focalizado de alta intensidade como tratamento sintomático para a doença de Parkinson. **Mov Disord**. 34(9):1243-1251, 2019.

MURAKAMI, H.; SHIRAIISHI, T.; UMEHARA, T.; OMOTO, S.; IGUCHI, Y. Avanços recentes na terapia medicamentosa para a doença de Parkinson. **PUBMED**. 62(1):33-42, 2023.

OBESO, J.A.; MONJE, M.H.G.; MATARAZZO, M. Principais avanços na doença de Parkinson nas últimas duas décadas e direções futuras de pesquisa. **The Lancet**. 21:1076-1079, 2022.

PATEL, B.; MALATY, I.A. **Avanços no tratamento da doença de Parkinson: Novos agentes, formulações e procedimentos para melhorar o tratamento da doença de Parkinson.** 2022. Disponível em: <https://practicalneurology.com/articles/2022-sept/parkinson-disease-treatment-advances>. Acesso em agosto de 2023.

PÉREZ, M.J.; BADEN, P.; DELEIDI, M. Avança na pesquisa básica e ensaios clínicos de NAD+ na doença de Parkinson. **Mech Ageing Dev**. 197:111499, 2021.

PETER, R.M. **Cinco avanços recentes na pesquisa da doença de Parkinson.** Disponível em: <https://www.labiotech.eu/best-biotech/parkinsons-disease-research-advancements/>. Acesso em agosto de 2023.

PINHEIRO, J. E. S.; BARBOSA, M. T. Doença de Parkinson e Outros Distúrbios do Movimento em Idosos. In: FREITAS, E.V.D.; PY, L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 4ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

RABIN, J.S.; GOPINATH, G.; MCSWEENEY, M.; SCANTLEBURY, N.; ROHRINGER, C.R.; SEWELL, I.J.; ABRAHAO, A.; JONES, R.M.; HUANG, Y.; LAM, B.; HAMANI, C.; GIACOBBE, P.; NESTOR, S.M.; HYNYNEN, K.; SCHWARTZ, M.L.; LIPSMAN, N. Satisfação do paciente após ultrassom focalizado guiado por RM unilateral para tremor: Quem está satisfeito e quem não está? **Parkinsonismo Relat Disord**. 112:105439. 2023.

REDDY, A.; HOSSEINI, M.R.; PATEL, A.; SHARAF, R.; REDDY, V.; TABARESTANI, A.; LUCKE-WOULD, B. Estimulação cerebral profunda, lesionaç o, ultrassom focado: atualização sobre utilidade. **AIMS Neurosci.** 10(2):87-108, 2023.

ROSEBRAUGH, M.; LIU, W.; NEENAN, M.; FACHERIS, M.F. Foslevodopa/fosscarbidopa é bem tolerado e mant m estável a exposição à levodopa e   carbidopa após perfusão subcutânea. **PUBMED**,11(4):1695-1702. 2021.

ROSEBRAUGH, M.; STODTMANN, S.; LIU, W.; FACHERIS, M.F. A infusão subcutânea de foslevodopa/fosscarbidopa mant m a exposição equivalente à levodopa ao gel intestinal de levodopa-carbidopa entregue ao jejuno. **PUBMED**, 97:68-72, 2022.

SANTOS, R. **HGRS participa de estudo nacional inédito sobre doença de Parkinson.** Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/2023/02/08/hgrs-participa-de-estudo-nacional-inedito-sobre-doenca-de-parkinson/>. Acesso em agosto de 2023.

SILVA, A.B.G., PESTANA, B.C., HIRAHATA, F. A. A., HORTA, F. B. DE S., OLIVEIRA, E.S.B.E. Doença de Parkinson: revisão de literatura / Parkinson's Disease: literature review. **Brazilian Journal of Development**, 7(4), 41853–41874, 2021.

SOILEAU, M.J.; ALDRED, J.; BUDUR, K.; FISSEHA, N.; FUNG, V.S.; JEONG, A.; KIMBER, T.E.; KLOS, K.; LITVAN, I.; O'NEILL, D.; ROBIESON, W.Z.; SPINDLER, M.A.; STANDAERT, D.G.; TALAPALA, S.; VAOU, E.O.; ZHENG, H.; FACHERIS, M.F.; HAUSER, R.A. Segurança e eficácia da foslevodopa-fosscarbidopa subcutânea contínua em doentes com doença de Parkinson avançada: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, ativo-controlado, de fase 3. **Lancet Neurol.** 21(12):1099-1109, 2022.

STEIGERWALD, F.; MATTHIES, C.; VOLKMANN, J. Estimulação cerebral profunda direcional. **Neuroterap utica.**16(1):100-104. 2019.

VASCONCELLOS, P.R.O.; RIZZOTTO, M.L.F.; TAGLIETTI, M. Morbidade hospitalar e mortalidade por Doença de Parkinson no Brasil de 2008 a 2020. **Saúde Debate.** 47(137):196-206, 2023.

WANG, X.; WANG, S.; LIN, J.; ZHANG, D.; LU, H.; XIONG, Y.; DENG, L.; ZHANG, D.; BIAN, X.; ZHOU, J.; PAN, L.; LOU, X. Alterações da substância cinzenta na doença de Parkinson tremor-dominante após talamotomia MRgFUS estão correlacionadas com a melhora do tremor: um estudo piloto. **PUBMED.** 13(7):4415-4428, 2023.