SEVEN
publicações acadêmicas

ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

https://doi.org/10.56238/sevened2024.039-024

Ana Flávia da Silva Brandão
Acadêmico(a) de Farmácia
Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET
https://orcid.org/0009-0001-8442-8981

Gysele de Andrade Pessoa
Acadêmico(a) de Farmácia
Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET
https://orcid.org/0009-0008-7599-2821

Josnaiel Leal Vieira de Lima
Acadêmico(a) de Farmácia
Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET
https://orcid.org/0009-0004-1362-8494

Karenina Nogueira Gonçalves
Acadêmico(a) de Farmácia
Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET
https://orcid.org/0009-0003-2429-1391

Kelly de Sousa Alves
Acadêmico(a) de Farmácia
Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET
https://orcid.org/0009-0001-5844-8524

Rayanne de Albuquerque Sobral
Acadêmico(a) de Farmácia
Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET
https://orcid.org/0009-0000-5821-080X

Weslley Alves de Sousa
Acadêmico(a) de Farmácia
Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET
https://orcid.org/0009-0002-6526-232X

Ricardo Pessoa Rocha Melo
Acadêmico(a) de Medicina
Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET
https://orcid.org/0000-0002-7868-9325

Pedro Simão da Silva Azevedo
Professor(a), mestre em Farmacologia
Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET
https://orcid.org/0000-0002-0375-3775

RESUMO
A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta os movimentos, e seu tratamento envolve medicamentos, terapias complementares e, em casos específicos, intervenções como a estimulação cerebral profunda, visando melhorar a qualidade de vida do paciente. Nesta perspectiva, o presente estudo teve como objetivo, analisar as abordagens farmacológicas no tratamento da DP, com ênfase na eficácia, segurança e impacto sobre os sintomas motores e não motores. Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, cujas buscas de dados foram realizadas nas bases de dados PUBMED, SCIELO e LILACS. Inicialmente foram localizados um total de 442 artigos, e após triagem e seleção criteriosa, cerca de 08 artigos foram escolhidos para compor esta revisão. Foram avaliados 4.764 indivíduos, sendo a maioria do sexo masculino, com idade entre 50 e 70 anos. Dentre as medicações utilizadas, houve maior destaque para o Levodopa, tanto em monoterapia quanto em combinação com outro fármaco. Os estudos mostram que a levodopa, isolada ou combinada, é eficaz nos sintomas motores, mas não impacta a progressão da doença. A terapia intrajejunal e a combinação com selegilina oferecem benefícios adicionais, enquanto flavonoides podem complementar o tratamento. Já a isradipina não demonstrou eficácia na progressão da doença. Conclui-se que a abordagem farmacológica da DP continua a ser fundamental para o manejo dos sintomas motores e não motores, sendo a levodopa o pilar do tratamento, complementada por terapias combinadas e novos agentes que oferecem benefícios adicionais em determinados contextos.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Terapia farmacológica. Tratamento combinado. Eficácia.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa complexa, que se manifesta por sintomas motores e não motores debilitantes, resultantes da perda progressiva de neurônios dopaminérgicos (LEVADA *et al.,* 2024). Do ponto de vista patológico, a DP é caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta (SN), localizada no mesencéfalo, e pela presença de corpos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas que contêm agregados insolúveis de alfa-sinucleína. Além disso, a DP apresenta uma patologia mais disseminada, afetando outras regiões do cérebro e envolvendo também neurônios não dopaminérgicos, o que contribui para a complexidade e diversidade dos sintomas associados à doença (SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2020).

A maioria dos casos de DP provavelmente possui uma etiologia multifatorial, resultante da interação entre fatores ambientais e genéticos. A exposição a substâncias químicas tóxicas e a traumatismos cranianos pode elevar o risco de desenvolvimento da DP, enquanto determinados hábitos de vida podem contribuir para a redução desse risco (GOLDMAN *et al.,* 2019). Além disso, fatores genéticos de suscetibilidade podem influenciar a forma como as exposições ambientais afetam a doença. A idade é considerada o fator de risco mais relevante para o surgimento da doença, sendo que os homens apresentam uma maior suscetibilidade do que as mulheres, com uma taxa de prevalência aproximada de 3:2 (BLAUWENDRAAT; NALLS; SINGLETON, 2020).

O diagnóstico clínico da DP é predominantemente fundamentado em sinais motores, incluindo tremor de repouso assimétrico e progressivamente lento, rigidez em roda dentada e bradicinesia (TOLOSA *et al.,* 2021). Entretanto, também é importante considerar os sintomas não motores, que podem surgir anos antes do aparecimento dos déficits motores. Esses sintomas não motores podem incluir anosmia, constipação, depressão e distúrbios do comportamento do sono. Nos estágios avançados da doença, podem se manifestar outras características não motoras, como disfunção autonômica, dor e comprometimento cognitivo (CHIA; TAN; CHAO, 2020).

Atualmente, os tratamentos disponíveis para a DP focam no alívio dos sintomas, mas não conseguem impedir a progressão da doença. Terapias emergentes, como o transplante de células dopaminérgicas derivadas de células-tronco, mostram potencial, mas enfrentam desafios éticos e limitações quanto à disponibilidade celular. A reprogramação de astrócitos para substituir os neurônios perdidos se apresenta como uma alternativa promissora, assim como as abordagens voltadas para o reparo de disfunções mitocondriais e o controle da inflamação. Embora a reprogramação celular traga esperança, é essencial avaliar cuidadosamente as possíveis consequências a longo prazo antes de sua implementação clínica generalizada (WANG *et al.,* 2023).

As abordagens farmacológicas para o tratamento da DP incluem principalmente o uso de levodopa e agonistas dopaminérgicos, que ajudam a aliviar os sintomas motores ao substituir ou

estimular a dopamina (CATTANEO; JOST, 2023). Terapias emergentes, como agonistas do receptor GLP-1 (por exemplo, liraglutida e exenatida), vêm sendo investigadas devido ao seu potencial neuroprotetor, incluindo redução da inflamação e do acúmulo de proteínas tóxicas (NOWELL *et al.,* 2023; CATTANEO; JOST, 2023). Outros agentes antidiabéticos, como metformina e agonistas do PPARγ, também estão em estudo, visando combater tanto os sintomas motores quanto os cognitivos da DP, explorando mecanismos como a redução do estresse oxidativo e a melhora da função mitocondrial (NOWELL *et al.,* 2023).

Dada a complexidade da DP e seu impacto crescente na saúde pública, investigar tratamentos eficazes que possam modificar sua progressão é crucial. A DP afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, trazendo também desafios aos sistemas de saúde. Explorar novas abordagens, como terapias celulares e o uso de fármacos antidiabéticos, é promissor, embora ainda demande estudos rigorosos para comprovar segurança e eficácia. Esta pesquisa justifica-se pela necessidade de estratégias terapêuticas que não só aliviem sintomas, mas também influenciem o curso da DP, trazendo benefícios duradouros aos pacientes.

Nesta perspectiva, o presente estudo teve como objetivo analisar as abordagens farmacológicas no tratamento da DP, com ênfase na eficácia, segurança e impacto sobre os sintomas motores e não motores, a fim de fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre os avanços e limitações dos principais fármacos utilizados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que consiste em um método de pesquisa que permite a análise abrangente e sistemática de estudos científicos, promovendo a caracterização e a difusão do conhecimento (DANTAS *et al*., 2022).

A estratégia de busca desta pesquisa se baseou na estratégia PICO, definida da seguinte forma: **P (Pacientes):** Pacientes diagnosticados com Doença de Parkinson; **I (Intervenção):** Tratamentos farmacológicos; **C (Comparação):** Outros tratamentos (ex.: cirúrgicos, não farmacológicos); **O (Resultados):** Eficácia no controle dos sintomas, segurança e efeitos adversos.

A partir da estratégia PICO, foi definida a seguinte questão norteadora da pesquisa: "Quais são as abordagens farmacológicas mais eficazes e seguras para o controle dos sintomas motores e não motores na Doença de Parkinson, segundo a literatura científica recente?"

A seleção das pesquisas foi realizada nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PUBMED), SCIELO e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca dos artigos ocorreu através dos seguintes descritores, em português: “Doença de Parkinson”, “Tratamento Farmacológico”, e em inglês: “Parkinson Disease”; “Drug Therapy”. Baseados nos Descritores em Ciências e Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings

(MESH) e com auxílio dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Durante as buscas foi utilizada a seguinte combinação de descritores: “Parkinson Disease and Drug Therapy”.

Foram incluídos artigos completos, acessíveis online e gratuitamente, em português e inglês, que tratam das abordagens farmacológicas no tratamento da Doença de Parkinson, com foco na eficácia e segurança dos fármacos, publicados nos últimos 5 anos. Foram excluídos editoriais, cartas ao leitor, estudos reflexivos, resumos, artigos duplicados, teses, dissertações, manuais e estudos que não correspondiam ao tema ou ao objetivo da revisão.

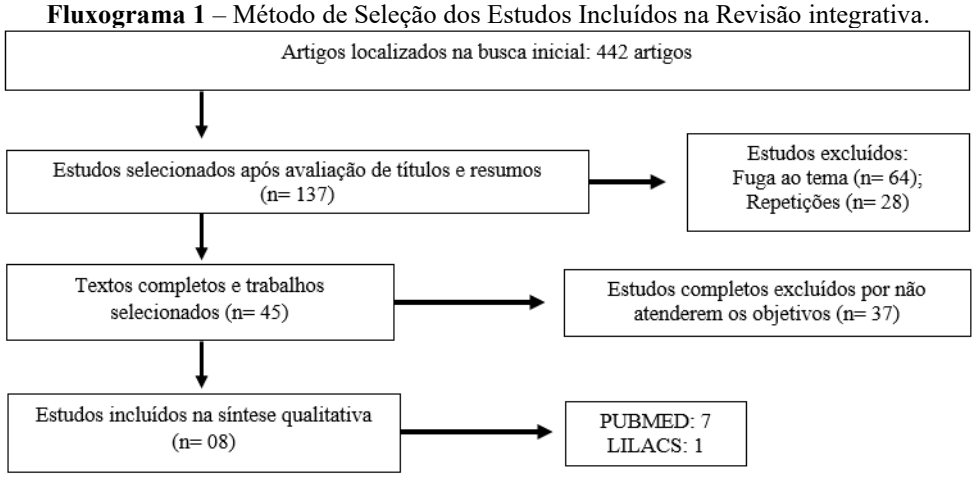
Depois da coleta de dados nas bases, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, e entre os estudos selecionados após este processo, leu-se os artigos completos, e destes, escolhidos os estudos elegíveis para análise. O estudo foi realizado respeitando a literatura pesquisada, não havendo modificações nos resultados encontrados em benefício desta pesquisa.

Após a coleta de dados nas bases de pesquisa, realizou-se a leitura dos títulos e resumos. Entre os estudos selecionados nessa etapa, procedeu-se com a leitura completa dos artigos, dos quais foram escolhidos aqueles elegíveis para análise. Esses dados foram organizados em quadros, e a estratégia de busca representada no fluxograma.

A partir da estratégia de busca, foram encontrados inicialmente um total de 442 artigos completos, os quais foram triados e avaliados. Após a revisão dos títulos e resumos, 305 artigos foram descartados por não atenderem aos critérios de elegibilidade e 137 artigos foram selecionados para análise de conteúdo. No final, apenas 08 estudos atenderam a todos os critérios e foram incorporados a esta revisão, conforme mostra o fluxograma 1.

Posteriormente, depois da análise crítica dos artigos selecionados, realizada por um pesquisador de forma independente, os trabalhos foram classificados por autor, ano de publicação, objetivo, tipo de estudo e tamanho da amostra.

Fluxograma 1 – Método de Seleção dos Estudos Incluídos na Revisão integrativa.



Fonte: Autores, 2025.

3 RESULTADOS

A partir da estratégia de busca e após seleção e análise dos critérios de elegibilidade, cerca de 08 estudos atenderam a todos os critérios e foram incorporados a esta revisão. A Tabela 1 apresenta as características metodológicas dos estudos incluídos. É importante ressaltar que a maioria das pesquisas foi obtida na base de dados Pubmed (83,3%) e consistiu em estudos do tipo Ensaio Clínico Randomizado (50,0%).

Tabela 1. Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor/ Ano	Tipo de Estudo	Periódico	Base de Dados
Verschuur et al., 2019	Ensaio Clínico Randomizado	N Engl J Med	PUBMED
Popa et al., 2020	Estudo Retrospectivo	Medicine	PUBMED
Simuni et al., 2020	Ensaio Clínico Randomizado	Annals of Internal Medicine	LILACS
Jiang et al., 2020	Revisão Sistemática e Meta-análise	Aging Clin Exp Res	PUBMED
Mehta et al., 2021	Ensaio Clínico Randomizado	Neurol Ther	PUBMED
Wang et al., 2022	Estudo de Coorte Retrospectivo	Eur J Neurol	PUBMED
Santos-García et al., 2023	Ensaio Clínico Randomizado	Parkinsonism Relat Disord	PUBMED
González-May et al., 2024	Revisão Sistemática	Nutr Res	PUBMED

Fonte: Autores, 2025.

O Quadro 1 apresenta as características dos tratamentos realizados nos estudos incluídos. Verifica-se que foram avaliados 4.764 indivíduos, sendo a maioria do sexo masculino, com idade entre 50 e 70 anos. Dentre as medicações utilizadas, houve maior destaque para o Levodopa, tanto em monoterapia quanto em combinação com outro fármaco.

Quadro 1. Características dos tratamentos para Parkinson utilizados nos estudos.

Autor/ Ano	Amostra	Tratamento Utilizado	Dosagem e Tempo de Tratamento
Verschuur et al., 2019	N: 445 Sexo: 69,8% homens Idade: 65 anos	Levodopa Carbidopa Placebo	Dose Levodopa: 100mg – 3 vezes/dia Dose Carbidopa: 25 mg – 3 vezes/dia Duração: 40 semanas
Popa et al., 2020	N: 61 Sexo: 68,9% homens Idade: 70,4 anos	Levodopa-Carbidopa (gel intestinal) Levodopa-Carbidopa (oral)	NR
Simuni et al., 2020	N: 336 Sexo: 68,0% homens Idade: 62 anos	Isradipina Placebo	Dose: 5 mg - 2 vezes/dia Duração: 36 meses
Jiang et al., 2020	N: 2.008 Sexo: NR Idade: 50 a 66 anos	Levodopa Selegilina + Levodopa	Dose Selegilina: 1 a 10 mg Dose Levodopa: 300 a 750 mg Duração: 2 a 60 meses
Mehta et al., 2021	N: 196 Sexo: 54,0% Idade: 64,2 anos	Amantadina (Gocovri ®) Placebo	Dose: 274 mg – 1 vez/dia Duração: 12 semanas
Wang et al., 2022	N: 1.526 Sexo: 53,0% homens Idade: 69,0 anos	Amantadina (Gocovri ®) Levodopa	NR

Santos-García et al., 2023	N: 63 Sexo: 68,3% homens Idade: 63,9 anos	Levodopa	NR
González-May et al., 2024	N: 129 Sexo: NR Idade: 69 anos	Flavonoides	Dose: 2,6 a 10,7 mg de flavonoides

Legenda: NR: não relatado. Fonte: Autores, 2025.

Os estudos revisados mostram que a levodopa, isolada ou em combinação com outras medicações, é eficaz no controle dos sintomas motores, mas não altera a progressão da doença de Parkinson. A terapia intrajejunal melhora flutuações motoras em estágios avançados, enquanto a combinação com selegilina apresenta maior eficácia que a monoterapia. A resposta à levodopa mantém-se consistente a longo prazo, e flavonoides, presentes em alimentos como cacau, podem complementar o tratamento, reduzindo sintomas motores e o risco de progressão. A isradipina, porém, não demonstrou benefícios na progressão da doença. Já a amantadina demonstrou ser eficaz na melhora da discinesia, humor deprimido e sonolência diurna.

No Quadro 2 é possível visualizar as principais observações encontradas após a análise dos tratamentos realizados nos estudos incluídos nesta revisão.

Quadro 2. Efeitos dos tratamentos utilizados nos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor/ Ano	Efeitos do Tratamento
Verschuur et al., 2019	O tratamento com levodopa na dose de 100 mg três vezes ao dia em combinação com carbidopa na dose de 25 mg três vezes ao dia não teve efeito modificador da doença, seja benéfico ou prejudicial.
Popa et al., 2020	A infusão intrajejunal contínua de gel intestinal de levodopa-carbidopa garante uma redução clínica significativa nas flutuações motoras em comparação à terapia oral na doença de Parkinson avançada.
Simuni et al., 2020	O tratamento de longo prazo com isradipina de liberação imediata não retardou a progressão clínica da doença de Parkinson em estágio inicial.
Jiang et al., 2020	A terapia combinada Selegilina + Levodopa é superior à monoterapia Levodopa para a melhora dos sintomas clínicos em pacientes com doença de Parkinson. Além disso, o perfil de segurança da terapia combinada Selegilina + Levodopa é comparável ao da monoterapia Levodopa.
Mehta et al., 2021	Além de melhorias significativas na discinesia e no tempo OFF com Gocovri, os participantes do estudo também experimentaram melhora no humor deprimido e sonolência diurna.
Wang et al., 2022	O tratamento precoce com amantadina pode atrasar o início da discinesia induzida por levodopa.
Santos-García et al., 2023	Houve uma resposta média à levodopa, estável e, de fato, mais de 70% dos pacientes apresentaram uma boa resposta após um acompanhamento de 4 anos.
González-May et al., 2024	O maior consumo de flavonoides totais e suas subclasses, antocianinas ou alimentos ricos neles (maçãs, vinho tinto, mirtilos e morangos) reduzem o risco de desenvolver doença de Parkinson e sua mortalidade.

Fonte: Autores, 2025.

4 DISCUSSÃO

Os estudos revisados apresentam perspectivas complementares e, em alguns casos, divergentes sobre o manejo da doença de Parkinson (DP), abordando aspectos relacionados à eficácia de diferentes intervenções, segurança e impacto na progressão da doença.

Verschuur *et al.* (2019) e Simuni *et al.* (2020) investigaram tratamentos com potencial efeito modificador da progressão da DP, mas ambos os estudos não encontraram evidências nesse sentido. Verschuur *et al.* (2019) avaliaram a levodopa, combinada com carbidopa, em pacientes com DP inicial, mostrando melhora significativa nos sintomas motores na fase inicial do tratamento, mas sem impacto na progressão da doença após 80 semanas. De forma semelhante, Simuni *et al.* (2020) não identificaram benefícios neuroprotetores com o uso de isradipina em longo prazo, sugerindo que as doses empregadas podem ter sido insuficientes. Esses achados reforçam que, embora eficazes no manejo sintomático, essas intervenções não alteram significativamente o curso da DP.

Por outro lado, Santos-García *et al.* (2023) demonstraram que a eficácia da levodopa no alívio dos sintomas motores permanece consistente em longo prazo, mesmo em pacientes com flutuações motoras. Este estudo destacou a estabilidade da resposta clínica à levodopa, corroborando sua importância como base terapêutica e reforçando a necessidade de considerar sua eficácia antes da indicação de tratamentos invasivos, como a estimulação cerebral profunda.

Jiang *et al.* (2020) ampliaram essa discussão ao mostrar que a combinação de levodopa com selegilina oferece vantagens adicionais em relação à monoterapia com levodopa, com redução mais significativa nos sintomas motores, não motores e na pontuação geral da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson. Esses achados sugerem que estratégias combinadas podem potencializar os benefícios terapêuticos sem comprometer a segurança do tratamento.

Em contraste com as abordagens farmacológicas tradicionais, González-May *et al.* (2024) exploraram o papel de polifenóis no manejo da DP, observando melhorias modestas em sintomas motores e benefícios potenciais na progressão da doença devido às propriedades antioxidantes e neuroprotetoras desses compostos. No entanto, o impacto nos sintomas não motores, qualidade de vida e humor foi limitado, e eventos adversos, como náuseas e tonturas, foram mais frequentes em intervenções com curcumina e alcaçuz.

Por fim, Popa *et al.* (2020) destacaram a superioridade clínica da administração de levodopa-carbidopa em gel intrajejunal (LCIG) em comparação à via oral em pacientes com DP avançada. O grupo tratado com LCIG apresentou redução significativa de flutuações motoras, discinesia e episódios de wearing-off, demonstrando maior estabilidade nos sintomas motores e melhora na funcionalidade. Contudo, transtornos ansiosos foram mais prevalentes nesse grupo, sinalizando a necessidade de monitoramento cuidadoso.

Mehta *et al.* (2021) e Wang *et al.* (2022) exploraram os efeitos da amantadina em diferentes contextos da DP, destacando seu potencial impacto em sintomas motores e não motores. Mehta *et al.* (2021) avaliaram os efeitos da amantadina de liberação prolongada (Gocovri) em sintomas não motores da DP, utilizando a Parte I do MDS-UPDRS. Pacientes randomizados para receber Gocovri ou placebo apresentavam, na linha de base, sintomas como problemas de sono, sonolência diurna, dor

e fadiga, afetando significativamente a qualidade de vida. A análise revelou que, além de melhorar a discinesia e reduzir o tempo OFF, o Gocovri também melhorou sintomas não motores específicos, como humor deprimido e sonolência diurna. Esses resultados sugerem uma relação entre a redução de complicações motoras e a melhora de sintomas não motores, indicando benefícios abrangentes do medicamento no manejo da DP.

Por outro lado, Wang *et al.* (2022) investigaram a associação entre o uso precoce de amantadina e o início tardio de discinesia induzida por levodopa em pacientes com DP em estágio inicial. Comparando a amantadina com outros agentes como anticolinérgicos e inibidores da MAO-B, os resultados indicaram que o uso de amantadina atrasou significativamente o início da discinesia em análises realizadas aos 6 e 12 meses, com razões de risco ajustadas de 0,65 e 0,64, respectivamente. Esses dados sugerem que o tratamento precoce com amantadina pode ser mais eficaz do que outros medicamentos sintomáticos na prevenção de complicações motoras relacionadas ao uso de levodopa.

Ambos os estudos destacam o potencial terapêutico da amantadina, tanto na redução dos sintomas motores como na melhora de aspectos não motores da DP. Além disso, reforçam a necessidade de estudos adicionais para aprofundar o entendimento sobre os mecanismos pelos quais a amantadina influencia esses sintomas e para validar suas aplicações no manejo clínico da DP.

No geral, os estudos indicam que, enquanto a levodopa permanece a base terapêutica para DP, abordagens combinadas, como com selegilina ou LCIG, e intervenções complementares, como polifenóis, podem oferecer benefícios adicionais. No entanto, a ausência de impacto modificador da progressão da doença em intervenções investigadas ressalta a necessidade de mais estudos, especialmente aqueles que explorem diferentes doses, duração do tratamento e combinações terapêuticas.

5 CONCLUSÃO

Os estudos revisados destacam avanços importantes no manejo da doença de Parkinson (DP), ao mesmo tempo que evidenciam limitações na capacidade atual de modificar a progressão da doença. A levodopa continua sendo a base terapêutica mais eficaz, com eficácia sustentada ao longo do tempo, tanto isoladamente quanto em combinação com outros agentes, como selegilina ou em formulações avançadas, como o gel intrajejunal. A amantadina também mostrou benefícios significativos, incluindo a melhora de sintomas motores e não motores e o potencial de atrasar a discinesia induzida por levodopa.

No entanto, estratégias alternativas, como o uso de polifenóis, apresentaram resultados mais modestos e efeitos adversos limitantes. Além disso, intervenções investigadas com potencial neuroprotetor, como a isradipina e a levodopa em estágios iniciais, não demonstraram impacto na modificação da progressão da DP.

Esses achados reforçam a necessidade de aprofundar pesquisas sobre abordagens combinadas, terapias inovadoras e ajustes em doses e durações de tratamentos. Embora o manejo sintomático da DP tenha progredido, alcançar intervenções que modifiquem efetivamente o curso da doença permanece um desafio central.

REFERÊNCIAS

BLAUWENDRAAT, C.; NALLS, M. A.; SINGLETON, A. B. The genetic architecture of Parkinson's disease. Lancet Neurol., v. 19, n. 2, p. 170–178, 2020.

CATTANEO, C.; JOST, W. H. Pain in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Classification and Treatment. Journal of Integrative Neuroscience, v. 22, n. 5, p. 132, 2023.

CHIA, S. J.; TAN, E. K.; CHAO, Y. X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. Int. J. Mol. Sci., 2020. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2464. Acesso em: 27 de Out. 2024.

DANTAS, H. L. de L., et al. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem, [S. l.], v. 12, n. 37, p. 334–345, 2022.

GOLDMAN, S. M., et al. Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. Ann. Neurol., 2019. April; v. 85, n. 4, p. 600–605.

GONZÁLEZ-MAY, C. A., et al. Dietary flavonoids may have a protective and therapeutic effect in Parkinson disease: A systematic review. Nutrition Research, v. 121, p. 39-50, jan. 2024.

JIANG, D. Q., et al. Comparison of selegiline and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in the treatment of Parkinson's disease: A meta-analysis. Aging Clinical and Experimental Research, v. 32, n. 5, p. 769-779, maio 2020.

LEVADA, L. P., et al. Perspectivas atuais sobre terapias para a Doença de Parkinson: Uma análise da literatura contemporânea. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 3, p. 2397–2408, 2024.

MEHTA, S. H., et al. Effects of Gocovri (Amantadine) Extended Release Capsules on Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease and Dyskinesia. Neurology and Therapy, v. 10, p. 307-320, 2021.

NOWELL, J., et al. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. Ageing Res. Rev., v. 89, p. 101979, 2023.

POPA, L. C., et al. Intrajejunal vs oral levodopa-carbidopa therapy in Parkinson disease: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore), v. 99, n. 46, p. e23249, 13 nov. 2020.

SANTOS-GARCÍA, D., et al. Response to levodopa in Parkinson's disease over time: a 4-year follow-up study. Parkinsonism & Related Disorders, v. 116, p. 105852, nov. 2023.

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

SIMUNI, T. Isradipina versus placebo na doença de Parkinson precoce: um ensaio randomizado. Annals of Internal Medicine, v. 172, n. 9, p. 591-598, 2020.

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

VERSCHUUR, C. V. M., et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. The New England Journal of Medicine, v. 380, n. 4, p. 315-324, 24 jan. 2019.

WANG, C. C., et al. Amantadine treatment and delayed onset of levodopa-induced dyskinesia in patients with early Parkinson's disease. European Journal of Neurology, v. 29, n. 4, p. 1044-1055, abr. 2022.

WANG, Y., et al. Astrocyte-to-neuron reprogramming and crosstalk in the treatment of Parkinson's disease. Neurobiol. Dis., v. 184, p. 106224, 2023.