



## ***Abordagem terapêutica dos neuroprotetores na Doença de Parkinson***

Reynald Lima Machado<sup>1</sup>, Guilherme Merizio Raad Camargo<sup>2</sup>, João Felipe Salvador Lachovicz<sup>3</sup>, Mariana de Moraes Lima Simeão<sup>4</sup>, Monique da Silva Portela<sup>5</sup>, Ana Paula de Freitas Faria<sup>6</sup>, Marystela Batista Martins<sup>7</sup>, Thais Melo Rolim<sup>8</sup>, Matheus Ferreira do Amaral<sup>9</sup>, Igor de Paula Sales Lopes<sup>10</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p3624-3637>

Artigo recebido em 04 de Outubro e publicado em 24 de Novembro

### **ARTIGO ORIGINAL**

#### **RESUMO**

**Introdução:** A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva que impacta principalmente neurônios dopaminérgicos na substância negra, causando sintomas motores e não motores que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes. As terapias existentes, focadas principalmente em aliviar os sintomas, não conseguem modificar o curso da doença, destacando a necessidade de abordagens que também incluam neuroproteção.

**Objetivo:** Este estudo visa realizar uma revisão abrangente da literatura sobre as estratégias terapêuticas dos neuroprotetores na Doença de Parkinson, com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento de tratamentos que não apenas aliviem os sintomas, mas também modifiquem a progressão da doença.

**Metodologia:** Foi realizada uma revisão exploratória e qualitativa de literatura nas bases de dados PubMed, MedlinePlus, SciELO, LILACS e Google Acadêmico, usando descritores específicos para identificar estudos relevantes publicados entre 1993 e 2023. Os critérios de inclusão focaram em trabalhos que discutiam abordagens terapêuticas dos neuroprotetores, enquanto os critérios de exclusão removeram estudos que não estavam diretamente relacionados ou que não estavam disponíveis na íntegra.

**Resultados e Discussão:** A DP é caracterizada por uma etiologia multifatorial que inclui tanto fatores genéticos quanto ambientais. A revisão identificou que apesar do potencial demonstrado em modelos pré-clínicos, muitos neuroprotetores não têm mostrado eficácia consistente em ensaios clínicos. Abordagens como inibidores da monoamina oxidase B, antioxidantes, e agonistas dopaminérgicos têm resultados mistos, o que sugere a necessidade de mais pesquisas para confirmar seus efeitos neuroprotetores. Estratégias emergentes, incluindo terapias gênicas e celulares, apresentam potencial, mas enfrentam desafios significativos de segurança e eficácia.

**Considerações Finais:** O desenvolvimento de terapias neuroprotetoras eficazes para a DP é crucial para alterar o curso desta doença debilitante. A pesquisa futura deve se concentrar em abordagens multidisciplinares e no avanço de tratamentos personalizados baseados em biomarcadores específicos.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; Neuroprotetores; Abordagem Terapêutica; Tratamento Farmacológico; Tratamento Não-Farmacológico.

## Therapeutic approach of neuroprotectors in Parkinson's Disease

### ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative condition that primarily impacts dopaminergic neurons in the substantia nigra, causing motor and non-motor symptoms that significantly affect patients' quality of life. Existing therapies, focused primarily on alleviating symptoms, fail to modify the course of the disease, highlighting the need for approaches that also include neuroprotection. **Objective:** This study aims to perform a comprehensive literature review on the therapeutic strategies of neuroprotectors in Parkinson's disease, with the aim of contributing to the development of treatments that not only alleviate symptoms but also modify disease progression. **Methodology:** An exploratory and qualitative literature review was conducted in the PubMed, MedlinePlus, SciELO, LILACS, and Google Scholar databases, using specific descriptors to identify relevant studies published between 1993 and 2023. Inclusion criteria focused on studies that discussed therapeutic approaches to neuroprotectors, while exclusion criteria removed studies that were not directly related or that were not available in full. **Results and Discussion:** PD is characterized by a multifactorial etiology that includes both genetic and environmental factors. The review identified that despite the potential demonstrated in preclinical models, many neuroprotectors have not shown consistent efficacy in clinical trials. Approaches such as monoamine oxidase B inhibitors, antioxidants, and dopamine agonists have mixed results, suggesting the need for further research to confirm their neuroprotective effects. Emerging strategies, including gene and cell therapies, show promise but face significant safety and efficacy challenges. **Final Considerations:** The development of effective neuroprotective therapies for PD is crucial to altering the course of this debilitating disease. Future research should focus on multidisciplinary approaches and advancing personalized treatments based on specific biomarkers. Continued investment in research and development is essential to achieve significant advances that can substantially improve the lives of patients.

**Keywords:** Parkinson's disease; Neuroprotetores; Therapeutic Approach; Pharmacological Treatment; Non-Pharmacological Treatment.

**Instituição afiliada** – 1 - Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR); 2 - Faculdade São Leopoldo Mandic; 3 - Universidade de Cuiabá (UNIC); 4 - Centro Universitário Unifacid Idomed; 5 - Centro Universitário do Maranhão (UNICEUMA); 6 - Universidade do Grande Rio (Unigranrio Afya); 7 - Universidade Nilton Lins (UNL); 8 - Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (Facene); 9 - Universidade Internacional das Três Fronteiras (UNINTER); 10 - Universitário de Volta Redonda (UniFOA)

**Autor correspondente:** Reynald Lima Machado [Reynaldmedicina@gmail.com](mailto:Reynaldmedicina@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que afeta predominantemente neurônios dopaminérgicos na substância negra, resultando em sintomas motores como tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Além das manifestações motoras, sintomas não motores, incluindo disfunções cognitivas, distúrbios do sono e alterações autonômicas, também são prevalentes e contribuem para a diminuição da qualidade de vida dos pacientes (Kalia & Lang, 2015; Poewe et al., 2017).

Atualmente, o tratamento da DP é baseado principalmente em terapias dopaminérgicas sintomáticas, como a administração de levodopa. Embora eficazes no alívio dos sintomas motores, essas terapias não modificam o curso progressivo da doença e estão associadas a complicações a longo prazo, como discinesias e flutuações motoras (LeWitt & Fahn, 2016). Esse cenário ressalta a necessidade urgente de abordagens terapêuticas que visem não apenas o alívio sintomático, mas também a neuroproteção e a modificação da doença.

A neuroproteção na DP envolve estratégias destinadas a prevenir a morte neuronal e a preservar a função neural, abordando os mecanismos patogênicos subjacentes, como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, agregação de proteínas e inflamação neural (Athauda & Foltynie, 2015; Mullin & Schapira, 2015). Diversos agentes neuroprotetores têm sido investigados, incluindo antioxidantes, anti-inflamatórios, moduladores de proteínas e terapias baseadas em células-tronco. No entanto, a tradução dessas intervenções em terapias clínicas efetivas têm sido limitada, em parte devido a resultados inconclusivos em ensaios clínicos e desafios na replicação de resultados pré-clínicos (Brundin et al., 2017; Schapira et al., 2017).

A busca por terapias neuroprotetoras eficazes é crucial para alterar o curso da DP e melhorar os desfechos a longo prazo. Abordagens terapêuticas inovadoras, como o uso de pequenas moléculas, terapias gênicas e imunoterapia, estão emergindo como potenciais estratégias para retardar ou interromper a progressão da doença (Poewe et al., 2017; Kalia & Lang, 2015). Além disso, a identificação de biomarcadores confiáveis e o entendimento aprofundado dos mecanismos patogênicos são essenciais para o desenvolvimento e a implementação de intervenções neuroprotetoras eficazes.

Diante dos desafios e avanços na terapêutica da DP, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão abrangente da literatura sobre a abordagem terapêutica dos neuroprotetores na Doença de Parkinson. Ao consolidar informações atualizadas e relevantes, espera-se contribuir para o aprimoramento do conhecimento científico e clínico, promovendo estratégias que favoreçam o desenvolvimento de terapias neuroprotetoras eficazes e, conseqüentemente, melhorem a qualidade de vida dos pacientes afetados por esta complexa doença neurodegenerativa.

## **METODOLOGIA**

Realizou-se uma revisão de literatura exploratória e qualitativa nas bases de dados PubMed, MedlinePlus, SciELO, LILACS e Google Acadêmico, com o objetivo de investigar a abordagem terapêutica dos neuroprotetores na Doença de Parkinson. A busca utilizou os descritores "Doença de Parkinson", "Neuroprotetores", "Abordagem Terapêutica", "Tratamento Farmacológico" e "Tratamento Não-Farmacológico", aplicando os operadores booleanos AND e OR para refinar os resultados e ampliar a abrangência da pesquisa.

O período de busca abrangeu publicações entre de 1993 a 2023. Estabeleceram-se critérios de inclusão para artigos, monografias, dissertações e teses publicados em inglês ou português, disponíveis integralmente nas bases citadas e que abordassem diretamente os aspectos terapêuticos dos neuroprotetores na Doença de Parkinson.

Os critérios de exclusão removeram estudos publicados antes de 1993, trabalhos que não se encaixassem nos formatos especificados, estivessem em outros idiomas ou que não estivessem disponíveis na íntegra. Além disso, foram excluídos estudos que não apresentavam pertinência direta ao tema central ou que abordavam tratamentos de outras doenças neurodegenerativas sem relação com a Doença de Parkinson.

Inicialmente, a busca identificou 36 estudos potencialmente relevantes. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 19 estudos foram selecionados para análise detalhada. Esta metodologia possibilitou a seleção de artigos científicos de alta qualidade, garantindo a pertinência e a robustez dos estudos incluídos para uma análise aprofundada da abordagem terapêutica dos neuroprotetores na Doença de Parkinson.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA**

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa crônica e progressiva, caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta. Essa degeneração resulta em uma diminuição dos níveis de dopamina no estriado, afetando os circuitos motores e levando aos sintomas clássicos da doença, como tremor em repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural (Kalia & Lang, 2015).

A etiologia da DP é multifatorial, envolvendo interações complexas entre fatores genéticos e ambientais. Embora a maioria dos casos seja esporádica, mutações em genes específicos, como SNCA, LRRK2, PARK2, PINK1 e DJ-1, têm sido associadas a formas familiares da doença. Esses genes estão envolvidos em processos celulares críticos, como o manejo de proteínas, função mitocondrial e resposta ao estresse oxidativo. Fatores ambientais, como exposição a pesticidas, herbicidas e metais pesados, também foram implicados na patogênese da DP, possivelmente através da indução de estresse oxidativo e disfunção mitocondrial (Poewe *et al.*, 2017; Mullin & Schapira, 2015).

Epidemiologicamente, a DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando aproximadamente 1% da população acima de 60 anos. A prevalência aumenta com a idade, e estima-se que cerca de 10 milhões de pessoas sejam afetadas mundialmente. Homens são ligeiramente mais propensos a desenvolver a doença do que mulheres. Com o envelhecimento da população global, prevê-se um aumento significativo na incidência e prevalência da DP nas próximas décadas, o que representa um desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo (Dorsey *et al.*, 2018).

### **NEUROPROTETORES E EVIDÊNCIAS CLÍNICAS**

A busca por terapias neuroprotetoras que possam retardar ou interromper a

progressão da DP é uma área de intensa pesquisa. Diversos agentes têm sido investigados por seus potenciais efeitos neuroprotetores, com foco em diferentes mecanismos patogênicos da doença.

### **Inibidores da Monoamina Oxidase B (IMAO-B)**

Os IMAO-B, como selegilina e rasagilina, inibem a enzima monoamina oxidase B, responsável pela degradação da dopamina no cérebro. Ao reduzir a degradação da dopamina, esses medicamentos aumentam sua disponibilidade sináptica, melhorando os sintomas motores. Além disso, acredita-se que eles possuam propriedades neuroprotetoras independentes da inibição da MAO-B, como a modulação de fatores de crescimento neuronal e a redução do estresse oxidativo (Caldeira, 2020; Olanow & Schapira, 2013).

O estudo de Rascol *et al.* (2011) investigou o efeito da rasagilina em pacientes com DP precoce. Os resultados mostraram que a dose de 1 mg/dia retardou a progressão dos sintomas motores em comparação com o placebo, sugerindo um possível efeito modificador da doença. No entanto, a dose de 2 mg/dia não demonstrou o mesmo benefício, levantando questões sobre a relação dose-resposta e a necessidade de estudos adicionais para confirmar esses achados (Pistacchi *et al.*, 2014).

### **Antioxidantes**

O estresse oxidativo desempenha um papel significativo na morte neuronal na DP. Antioxidantes têm sido estudados por seu potencial em neutralizar espécies reativas de oxigênio e proteger as células dopaminérgicas. A coenzima Q10, um antioxidante lipossolúvel que participa da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, mostrou resultados promissores em modelos pré-clínicos. No entanto, ensaios clínicos em humanos, como o estudo QE3, não conseguiram demonstrar benefícios significativos na desaceleração da progressão da DP em pacientes tratados com altas doses de coenzima Q10 em comparação com o placebo (Beal *et al.*, 2014).

Outros antioxidantes, como a vitamina E e o ácido lipoico, também foram avaliados. A vitamina E, por exemplo, foi estudada pelo Parkinson Study Group (1993),

mas não apresentou eficácia consistente em retardar a progressão da doença. Essas falhas podem ser atribuídas à incapacidade dos antioxidantes de atingir concentrações terapêuticas adequadas no cérebro ou à complexidade dos mecanismos patogênicos envolvidos.

### **Agonistas Dopaminérgicos**

Agonistas dopaminérgicos, como pramipexol e ropinirol, ativam diretamente os receptores dopaminérgicos, proporcionando alívio sintomático. Além disso, estudos sugeriram que eles podem exercer efeitos neuroprotetores. No estudo REAL-PET, pacientes tratados com pramipexol mostraram uma redução mais lenta na captação de dopamina em exames de PET em comparação com aqueles tratados com levodopa, indicando uma possível proteção neuronal (Whone *et al.*, 2003).

No entanto, interpretações desses resultados devem ser cautelosas, pois os agonistas dopaminérgicos podem influenciar a disponibilidade dos transportadores de dopamina, afetando os resultados dos exames de imagem sem refletir necessariamente uma neuroproteção real. Estudos adicionais são necessários para distinguir entre efeitos farmacológicos agudos e benefícios neuroprotetores genuínos.

### **Terapias Baseadas em Fatores Tróficos**

Fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) e o fator neurotrófico cerebral (BDNF), são proteínas que promovem a sobrevivência, desenvolvimento e manutenção de neurônios. Em modelos animais, a administração de GDNF mostrou prevenir a degeneração de neurônios dopaminérgicos. Ensaios clínicos envolvendo infusões intracerebrais de GDNF em pacientes com DP tiveram resultados mistos. Enquanto alguns estudos relataram melhorias motoras, outros não conseguiram demonstrar benefícios significativos, possivelmente devido a desafios na entrega eficaz do GDNF ao tecido alvo (Lang *et al.*, 2006).

Avanços na terapia gênica oferecem novas possibilidades para a entrega de fatores neurotróficos. Vetores virais podem ser usados para introduzir genes que codificam esses fatores diretamente nos neurônios, proporcionando uma produção

contínua e local. Ensaios clínicos estão em andamento para avaliar a segurança e eficácia dessas abordagens (Bartus *et al.*, 2014).

### **ABORDAGENS EMERGENTES E DESAFIOS**

A complexidade da DP, envolvendo múltiplos processos patogênicos como agregação proteica, estresse oxidativo, inflamação e disfunção mitocondrial, torna desafiador o desenvolvimento de terapias neuroprotetoras eficazes. Abordagens que visam múltiplos alvos simultaneamente podem ser necessárias.

#### **Imunoterapia contra $\alpha$ -sinucleína**

A  $\alpha$ -sinucleína é uma proteína que se agrega formando corpos de Lewy, marcadores patológicos da DP. Imunoterapias passivas e ativas estão sendo desenvolvidas para reduzir a carga de  $\alpha$ -sinucleína agregada. Anticorpos monoclonais específicos podem promover a remoção dessas agregações e impedir sua propagação. Ensaios clínicos iniciais estão avaliando a segurança dessas terapias, com resultados preliminares encorajadores (Schwab *et al.*, 2020).

#### **Terapias Celulares e de Substituição Neuronal**

A terapia com células-tronco visa substituir os neurônios dopaminérgicos perdidos. Células-tronco embrionárias ou induzidas (iPSCs) podem ser diferenciadas em neurônios dopaminérgicos e transplantadas para o cérebro de pacientes com DP. Estudos pré-clínicos mostraram que essas células podem integrar-se nos circuitos cerebrais e melhorar os sintomas motores em modelos animais. No entanto, questões de segurança, como risco de tumorigênese e rejeição imunológica, precisam ser abordadas antes da aplicação clínica ampla (Barker *et al.*, 2016).

### **BIOMARCADORES E MEDICINA PERSONALIZADA**

A identificação de biomarcadores confiáveis para a DP é crucial para o diagnóstico precoce, monitoramento da progressão e avaliação da resposta terapêutica. Além de técnicas de neuroimagem, pesquisas estão explorando biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e no plasma, como níveis de  $\alpha$ -sinucleína, proteínas tau e neuromelanina (Athauda & Foltynie, 2015).

A medicina personalizada, baseada em perfis genéticos e biomarcadores individuais, pode permitir a estratificação dos pacientes e a escolha de terapias mais eficazes. Por exemplo, indivíduos com mutações no gene GBA podem ter progressão mais rápida da doença e podem se beneficiar de abordagens terapêuticas específicas (Schapira *et al.*, 2017).

### **IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

O desenvolvimento e implementação de terapias neuroprotetoras eficazes na DP teriam um impacto profundo nas práticas clínicas e na qualidade de vida dos pacientes. Ao retardar a progressão da doença, seria possível prolongar o período em que os pacientes mantêm a funcionalidade e independência, reduzindo a carga sobre cuidadores e sistemas de saúde.

No entanto, a transição das descobertas de pesquisa para tratamentos disponíveis enfrenta obstáculos significativos. Ensaio clínico requerem grandes investimentos financeiros, infraestrutura adequada e participação de pacientes. A falta de biomarcadores robustos e endpoints clínicos confiáveis dificulta a avaliação da eficácia neuroprotetora. Além disso, é essencial garantir que novas terapias sejam acessíveis e economicamente viáveis para ampla implementação.

Profissionais de saúde devem estar atentos aos avanços emergentes e considerar a participação em ensaios clínicos como uma opção para pacientes elegíveis. A educação contínua sobre os mecanismos da DP e potenciais terapias neuroprotetoras é fundamental para proporcionar cuidados informados e atualizados.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Doença de Parkinson é um desafio neurológico significativo devido à sua natureza progressiva e multifatorial. A degeneração dos neurônios dopaminérgicos e a

complexa interação entre fatores genéticos e ambientais destacam a necessidade de abordagens terapêuticas abrangentes. Embora terapias sintomáticas, como a reposição de dopamina, ofereçam alívio, elas não impedem a progressão da doença.

A busca por agentes neuroprotetores é crucial para alterar o curso da DP. Inibidores da monoamina oxidase B mostraram-se promissores no manejo sintomático e possivelmente na modificação da doença, mas resultados inconsistentes indicam a necessidade de mais pesquisas. Antioxidantes não demonstraram eficácia consistente em ensaios clínicos, sugerindo que o estresse oxidativo pode ser apenas parte de um processo patogênico mais complexo.

Agonistas dopaminérgicos oferecem benefícios sintomáticos e têm sido investigados por possíveis efeitos neuroprotetores; contudo, é essencial diferenciar entre efeitos farmacológicos e neuroproteção real. Terapias baseadas em fatores tróficos e substituição neuronal com células-tronco emergem como abordagens inovadoras com potencial a longo prazo, apesar de desafios técnicos e de segurança. A identificação de biomarcadores confiáveis e o avanço da medicina personalizada podem revolucionar o manejo da DP, permitindo intervenções mais precoces e direcionadas. Compreender as variações genéticas individuais e seus impactos na progressão da doença pode otimizar as estratégias terapêuticas.

Em suma, embora progressos significativos tenham sido feitos na compreensão dos mecanismos subjacentes à Doença de Parkinson, a tradução desse conhecimento em terapias neuroprotetoras eficazes permanece um objetivo a ser alcançado. A colaboração interdisciplinar, investimentos em pesquisa clínica de qualidade e a integração de abordagens inovadoras são fundamentais para enfrentar esse desafio. Acreditamos que esforços contínuos nessa direção trarão avanços significativos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e potencialmente alterando o curso dessa patologia.

## REFERÊNCIAS

ATHAUDA, Dilan; FOLTYNIE, Thomas. The ongoing pursuit of neuroprotective therapies in Parkinson disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 11, n. 1, p. 25-40, 2015.

BARKER, Roger A. et al. Are stem cell-based therapies for Parkinson's disease ready for the clinic



in 2016?. **Journal of Parkinson's disease**, v. 6, n. 1, p. 57-63, 2016.

BARTUS, Raymond T.; WEINBERG, Marc S.; SAMULSKI, R. Jude. Parkinson's disease gene therapy: success by design meets failure by efficacy. **Molecular Therapy**, v. 22, n. 3, p. 487-497, 2014.

BEAL, M. Flint et al. A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit. **JAMA neurology**, v. 71, n. 5, p. 543-552, 2014.

BRUNDIN, Patrik; DAVE, Kuldip D.; KORDOWER, Jeffrey H. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology. **Experimental neurology**, v. 298, p. 225-235, 2017.

CALDEIRA, Miguel António Brazão. **Proteína a-sinucleína como alvo terapêutico no tratamento da doença de Parkinson**. 2020. Tese de Doutorado.

DORSEY, E. Ray et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 11, p. 939-953, 2018.

KALIA, Lorraine V.; LANG, Anthony E. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 386, n. 9996, p. 896-912, 2015.

LANG, Anthony E. et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line–derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. **Annals of neurology**, v. 59, n. 3, p. 459-466, 2006.

LEWITT, Peter A.; FAHN, Stanley. Levodopa therapy for Parkinson disease: a look backward and forward. **Neurology**, v. 86, n. 14\_supplement\_1, p. S3-S12, 2016.

MULLIN, Stephen; SCHAPIRA, Anthony. The genetics of Parkinson's disease. **British Medical Bulletin**, v. 114, n. 1, p. 39-52, 2015.

OLANOW, C. Warren; SCHAPIRA, Anthony HV. Therapeutic prospects for Parkinson disease. **Annals of neurology**, v. 74, n. 3, p. 337-347, 2013.

PARKINSON STUDY GROUP. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 3, p. 176-183, 1993.

PISTACCHI, Michele et al. Rasagiline and rapid symptomatic motor effect in Parkinson's disease: review of literature. **Neurology and Therapy**, v. 3, p. 41-66, 2014.

POEWE, Werner et al. Parkinson disease. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, n. 1, p. 1-21, 2017.

RASCOL, Olivier et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 5, p. 415-423, 2011.

SCHAPIRA, Anthony HV; CHAUDHURI, K. Ray; JENNER, Peter. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 435-450, 2017.

SCHWAB, Aaron D. et al. Immunotherapy for Parkinson's disease. **Neurobiology of disease**, v. 137, p. 104760, 2020.



WHONE, Alan L. et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. **Annals of neurology**, v. 54, n. 1, p. 93-101, 2003.