

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Novas perspetivas terapêuticas na doença de Parkinson

Mariana Ribeiro Tomé

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduarda Mendes,
Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Novas perspetivas terapêuticas na doença de Parkinson

Mariana Ribeiro Tomé

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduarda Mendes,
Professora Auxiliar

2024

Agradecimentos

À Professora Maria Eduarda Mendes pela disponibilidade permanente, simpatia e orientação ao longo deste percurso.

Um agradecimento especial à minha família pelo amor e apoio incondicional, por estarem sempre ao meu lado e acreditarem em mim, é graças a vocês que hoje completo mais esta jornada.

Resumo

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, caracterizada pelo comprometimento da função motora. A sua incidência aumenta com a idade e os casos são, maioritariamente, de origem idiopática. O diagnóstico é clínico, baseando-se na sintomatologia apresentada pelo doente, bradicinesia combinada com tremor em repouso, rigidez muscular ou ambos. A sua fisiopatologia ainda não é bem compreendida, no entanto, sabe-se estarem envolvidos mecanismos que incluem a agregação de α -sinucleína, bem como o comprometimento da sua depuração (associado às deficiências dos sistemas ubiquitina-proteassoma e autofagia-lisossomal), disfunção mitocondrial e stress oxidativo. As terapêuticas atualmente disponíveis são sintomáticas, consistindo na reposição dopaminérgica, sendo a Levodopa o medicamento mais eficaz para o tratamento dos sintomas motores da doença. No entanto, com a progressão da doença, surge o desenvolvimento de complicações motoras (flutuações motoras e discinesia). Neste sentido, o surgimento de outras terapêuticas dopaminérgicas, como agonistas dopaminérgicos, inibidores da catecol-O-metil transferase e inibidores da monoamina oxidase B surgem como adjuvantes da terapêutica com Levodopa, de forma a reduzir as complicações motoras. Quando a terapêutica farmacológica deixa de ser eficaz no alívio dos sintomas, a estimulação elétrica cerebral torna-se numa opção. Novas formulações e sistemas de administração de compostos já aprovados para o tratamento sintomático da doença estão a ser avaliadas em ensaios clínicos, bem como novos compostos agonistas dopaminérgicos e inibidores dos recetores de glutamato. Compostos que atuam na neurodegeneração progressiva associada à doença de Parkinson também têm sido alvo de ensaios clínicos. No entanto, atualmente, nenhuma terapêutica pode retardar ou interromper a progressão da doença de Parkinson, mas o conhecimento dos mecanismos subjacentes à sua patogénese, embora não completamente compreendidos, possibilitou o estudo de novos alvos terapêuticos quanto ao potencial efeito modificador da doença.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, novos alvos terapêuticos, novos compostos, ensaios clínicos

Abstract

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease, characterised by impaired motor function. It's incidence increases with age and most cases are idiopathic in origin. Diagnosis is clinical, based on the patient's symptoms: bradykinesia combined with resting tremor, muscle rigidity or both. It's pathophysiology is still not well understood, however, mechanisms are known to be involved that include the aggregation of α -synuclein, as well as impaired clearance (associated with deficiencies in the ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosomal systems), mitochondrial dysfunction, neuroinflammation and oxidative stress. Currently available therapies are symptomatic, based on dopaminergic replacement, with Levodopa being the most effective drug for treating the motor symptoms of the disease. However, as the disease progresses, motor complications develop (motor fluctuations and dyskinesia). In this sense, the emergence of other dopaminergic therapies, such as dopamine agonists, catechol-O-methyl transferase inhibitors and monoamine oxidase B inhibitors, have emerged as adjuncts to levodopa therapy in order to reduce motor complications. When pharmacological therapy is no longer effective in relieving symptoms, electrical brain stimulation becomes an option. New formulations and administration systems for compounds already approved for the symptomatic treatment of the disease are being evaluated in clinical trials, as well as new dopamine agonist compounds and glutamate receptor inhibitors. Compounds that act on the progressive neurodegeneration associated with Parkinson's disease have also been the subject of clinical trials. However, currently, no therapy can slow down or stop the progression of Parkinson's disease, but knowledge of the mechanisms underlying its pathogenesis, although not fully understood, makes it possible to study new therapeutic targets in terms of their potential disease-modifying effect.

Keywords: Parkinson's disease, new therapeutic targets, new drugs, clinical trials

Abreviaturas

ADs - Agonistas dopaminérgicos

DP- Doença de Parkinson

EMA- Agência Europeia do Medicamento

GBA- glucocerebrosidase

GLP-1- *glucagon-like peptide 1*

L-dopa – Levodopa

LRRK2 - *Leucine-rich repeat kinase 2*

iCOMT- Inibidores da catecol-O-metil transferase

iPSCs - Células-tronco pluripotentes induzidas

iMAO-B - Inibidores da monoamina oxidase B

PEG-J - Gastrostomia endoscópica percutânea com extensão jejunal

PINK1 - *PTEN-induced putative kinase 1*

SNC- Sistema Nervoso Central

SNCA- α -sinucleína

VPS35- *Vacuolar Protein Sorting 35*

³¹P-MRS - Espetroscopia de ressonância magnética de fósforo

Índice:

1	Introdução	8
1.1	Manifestações clínicas da DP	8
1.2	Fatores intervenientes na DP	9
1.3	Fisiopatologia da DP	10
1.4	Diagnóstico da DP	11
2	Objetivos	12
3	Materiais e métodos	13
4	Terapêuticas atuais.....	14
4.1	Tratamento dos sintomas motores	14
4.1.1	Levodopa.....	14
4.1.2	Inibidores da catecol-O-metil transferase	17
4.1.3	Agonistas dopaminérgicos	18
4.1.4	Inibidores da monoamina oxidase B.....	20
4.1.5	Amantadina	22
4.1.6	Estimulação Cerebral Profunda/ Deep Brain Stimulation	23
4.2	Tratamento dos sintomas não motores.....	24
5	Novas perspectivas terapêuticas	27
5.1	Tratamento sintomático	27
5.1.1	ND0612.....	27
5.1.2	Tavapadon.....	28
5.1.3	P2B001.....	29
5.1.4	Opicapona	30
5.1.5	Dipraglurant	30
5.2	Terapêuticas modificadoras da doença	31
5.2.1	Agonistas GLP-1.....	31
5.2.2	Agentes que têm como alvo a disfunção mitocondrial	32
5.2.3	Terapêuticas que têm como alvo a α -sinucleína	33
5.2.4	Terapêuticas que têm como alvo terapêutico a enzima LRRK2.....	35
5.2.5	Terapêutica que tem como alvo a enzima glucocerebrosidase	36
5.2.6	A Microbiota como alvo terapêutico	36
6	Transplante com iPSCs.....	38
7	Conclusões	40
	Referências Bibliográficas	42

Índice de Figuras:

Figura 1- Ilustração das manifestações clínicas motoras e não motoras da DP (6).....	9
Figura 2- Despigmentação da <i>substantia nigra</i> na DP (13).....	10
Figura 3- Estrutura química da L-dopa e inibidores da L-dopa descarboxilase (carbidopa e benserazida)	15
Figura 4- Gel de perfusão jejuno-intestinal de L-dopa/carbidopa (23).....	15
Figura 5- Dispensador automático de doses para microcomprimidos de L-dopa/carbidopa (23)	17
Figura 6- Estrutura química dos iCOMT	18
Figura 7- Estruturas químicas dos agonistas dopaminérgicos	20
Figura 8- Estruturas químicas dos iMAO-B	22
Figura 9- Estrutura química da amantadina	22
Figura 10- Estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico (50)	23
Figura 11- Estrutura química dos inibidores da acetilcolinesterase.....	24
Figura 12- Estrutura química dos antipsicóticos atípicos	25
Figura 13- Estrutura química dos inibidores da recaptação da serotonina e/ou noradrenalina.....	25
Figura 14- Estrutura química do tavapadon	29
Figura 15- Estrutura química do dipraglurant.....	31
Figura 16- Procedimento cirúrgico: implantação das células no putamen bilateral através de orifícios usando um dispositivo estereotáxico (93).....	39

Índice de Tabelas:

Tabela 1- Critérios de diagnóstico da *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB), adaptado de (14) 11

1 Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa crónica, progressiva, caracterizada pela perda de neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta*, com conseqüente depleção de dopamina no corpo estriado, sendo este um neurotransmissor crucial no controlo da função motora. (1) Esta é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum, sendo antecedida pela doença de Alzheimer. Em 1817, James Parkinson, um médico inglês, descreveu pela primeira vez as manifestações clínicas desta doença no *Essay on the shaking palsy*, tendo sido esta, mais tarde, designada com o seu nome. (2,3)

1.1 Manifestações clínicas da DP

Esta caracteriza-se por manifestações clínicas motoras e não motoras (Figura 1), podendo ser heterogêneas entre doentes. Assim, os sinais cardinais da doença consistem no tremor em repouso, na rigidez muscular, na bradicinesia e na instabilidade postural. A hipomímia e micrografia são outras manifestações clínicas motoras que também podem surgir. Relativamente aos sintomas não motores, podem estar presentes manifestações neuropsiquiátricas (como declínio cognitivo, depressão, ansiedade, psicose), sintomas gastrointestinais como obstipação, disfunção autonómica como retenção ou urgência urinárias, disfunção sexual, hipersudorese, hipotensão ortostática, entre outros. (4) No decorrer da doença, os doentes iniciam uma fase prodrómica, que pode ocorrer 15 a 20 anos antes do início dos sintomas motores, durante a qual os sinais clínicos da doença não são evidentes, mas a neurodegeneração subjacente já se iniciou. Durante este período é possível que o doente apresente manifestações clínicas não motoras, como distúrbio comportamental do sono com movimento rápido dos olhos, depressão, disfunção olfatória, obstipação e disfunção autonómica. (5)



Figura 1- Ilustração das manifestações clínicas motoras e não motoras da DP (6)

1.2 Fatores intervenientes na DP

A DP tem como fator de risco importante a idade, sendo que a sua incidência e prevalência aumentam exponencialmente com esta, estimando-se que afete 2-3% da população com mais de 65 anos, sendo mais prevalente no sexo masculino. (7–9)

A etiologia da DP é descrita como provavelmente multifatorial, resultando da combinação de fatores ambientais/estilo de vida e genéticos. A exposição a substâncias químicas tóxicas, como pesticidas (paraquato e rotenona), a vida rural e os traumatismos cranianos têm sido associados ao aumento do risco de DP, sendo que, alguns fatores relacionados com o estilo de vida podem estar associados a uma diminuição do risco de DP, nomeadamente o tabagismo, o consumo de café, o consumo de medicamentos anti-inflamatórios, os elevados níveis de urato no plasma ou a atividade física. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar a causalidade destas associações. (7,10)

A maioria dos casos de DP têm origem idiopática, no entanto, existem casos raros associados a mutações genéticas. As formas monogénicas autossómicas dominantes são causadas por mutações nos genes SNCA (α -sinucleína), LRRK2 (*Leucine-rich repeat kinase 2*) e VPS35 (*Vacuolar Protein Sorting 35*). Por outro lado, as formas monogénicas autossómicas recessivas, associadas a formas de início precoce da doença, são representadas pelas mutações nos genes PARKIN, PINK1 (*PTEN-induced putative kinase 1*) e DJ1. (7) A mutação no gene GBA (glucocerebrosidase), também consiste

numa forma monogénica da doença, caracterizando-se por um início mais precoce e um curso grave, em particular, com rápido declínio cognitivo. (7,11)

1.3 Fisiopatologia da DP

A DP caracteriza-se pela perda de neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta*, com consequente despigmentação desta (Figura 2). A despigmentação da *substantia nigra pars compacta* resulta da diminuição da neuromelanina, um pigmento negro proveniente do metabolismo da dopamina. (12) Para além da perda de neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta*, uma outra característica neuropatológica desta doença é presença de corpos de *Lewy*, que correspondem a agregados insolúveis de α -sinucleína e ubiquitina, formando inclusões citoplasmáticas intraneuronais. (10) Sabe-se que o stress oxidativo, bem como as mutações genéticas podem contribuir para alterações conformacionais de α -sinucleína, promovendo a sua agregação. A agregação desta também pode ocorrer devido ao comprometimento da sua eliminação, associado ao sistema ubiquitina-proteossoma e ao sistema autofágico-lisossomal. A disfunção mitocondrial também tem sido associada à neurodegeneração subjacente à DP, pela redução da atividade do complexo mitocondrial I, resultante da acumulação da proteína na mitocôndria. (5)

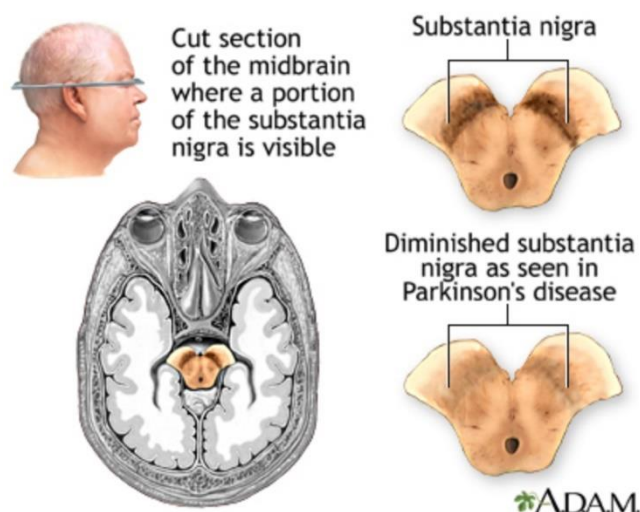


Figura 2- Despigmentação da *substantia nigra* na DP (13)

Em 2004, *Braak* sugeriu o estadiamento da DP, incluindo estadios de doença pré-sintomáticos e sintomáticos. Acredita-se que existem áreas do tronco cerebral que degeneram antes da *substantia nigra*, sugerindo que as primeiras alterações patológicas (formação de agregados de α -sinucleína) ocorrem na medula oblonga e no bulbo

olfatório (correspondendo aos estadios 1 e 2 de Braak), antes de avançarem para a *substantia nigra* e o mesencéfalo (estadios 3 e 4 de Braak), onde os sinais e sintomas clínicos estão provavelmente presentes. Nas fases tardias, as regiões corticais acabam por ser afetadas (estadios 5 e 6 de Braak). (5,14)

1.4 Diagnóstico da DP

O diagnóstico da DP é clínico, tendo como base as manifestações clínicas motoras da doença, sendo a sua confirmação obtida na autópsia. (4,7) Segundo os critérios de diagnóstico da *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB) (Tabela 1), o diagnóstico da DP implica, necessariamente, a presença de bradicinesia e de pelo menos um de outros três sintomas: rigidez muscular, tremor em repouso e instabilidade postural. Devem ser excluídas outras causas de parkinsonismo e o diagnóstico é suportado pela resposta favorável à terapêutica empírica com L-dopa. (2,4)

Tabela 1- Critérios de diagnóstico da *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB), adaptado de (15)

<p>1ª etapa: Diagnóstico da síndrome de Parkinson: Presença de bradicinesia e pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rigidez muscular; ✓ Tremor de repouso de 4-6 HZ; ✓ Instabilidade postural.
<p>2ª etapa: alguns critérios de exclusão para a doença de Parkinson</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ História de acidentes vasculares cerebrais repetidos com progressão gradual das características parkinsonianas; ✓ História de encefalite definida; ✓ Características estritamente unilaterais após três anos; ✓ Resposta negativa a grandes doses de L-dopa (se excluída a má absorção); ✓ Exposição à MPTP (1- metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina).
<p>3ª etapa: alguns critérios positivos de suporte para a doença de Parkinson. São necessários pelo menos três para o diagnóstico da doença de Parkinson definitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Início unilateral; ✓ Tremor de repouso presente; ✓ Desordem progressiva; ✓ Assimetria persistente afetando mais o lado de início; ✓ Excelente resposta à L-dopa (70 a 100%).

2 Objetivos

A presente monografia tem como objetivo abordar as novas perspectivas terapêuticas da Doença de Parkinson: sintomáticas e modificadoras da doença.

3 Materiais e métodos

A elaboração da monografia teve por base uma pesquisa bibliográfica, essencialmente, dos últimos 5 anos (2019-2024), tendo como motores de pesquisa o *PubMed* e o *Google Scholar*.

Na abordagem das novas perspectivas terapêuticas, após a identificação das duas categorias terapêuticas, sintomática e modificadora da doença, foram selecionados compostos que se encontram em ensaios clínicos, sempre que possível, em fases mais avançadas.

4 Terapêuticas atuais

As terapêuticas atualmente disponíveis são sintomáticas, visando melhorar os sintomas da doença, não impedindo a neurodegeneração subjacente à DP. Embora nas fases iniciais da DP a terapêutica farmacológica promova um bom controlo dos sintomas, nas fases mais avançadas desta, alguns sintomas podem oferecer resistência à terapêutica com L-dopa, surgindo complicações motoras associadas à mesma, contribuindo para o aumento da incapacidade dos doentes nos estadios avançados da doença. (16)

Assim, a decisão de iniciar a terapêutica, bem como o tipo de terapêutica sintomática, é uma escolha individual, que deve ter em consideração o impacto dos sintomas na qualidade de vida do doente, o grau de incapacidade e a preferência dos mesmos. (17)

4.1 Tratamento dos sintomas motores

O tratamento sintomático visa a reposição dos níveis de dopamina, de forma a assegurar a transmissão dopaminérgica nigroestriatal.

4.1.1 Levodopa

A Levodopa (L-Dopa) (Figura 3) é conhecida como o *gold standard* da terapêutica sintomática da DP (18), sendo considerada o medicamento mais eficaz para o tratamento dos sintomas motores. Uma vez que a dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica, esta apenas consegue atingir o SNC (Sistema Nervoso Central) na forma deste aminoácido precursor da dopamina, a L-Dopa. Quando administrada via oral, a L-Dopa sofre um extenso metabolismo periférico (descarboxilação periférica), mediado pela enzima L-dopa descarboxilase, sendo convertida em dopamina. Desta forma, é comum a sua combinação com um inibidor da L-dopa descarboxilase, carbidopa ou benserazida (Figura 3), permitindo um aumento dos níveis de dopamina no SNC e, conseqüentemente, uma diminuição da dose administrada de L-dopa, bem como uma diminuição dos efeitos adversos como náuseas e vômitos. (16,18–20)

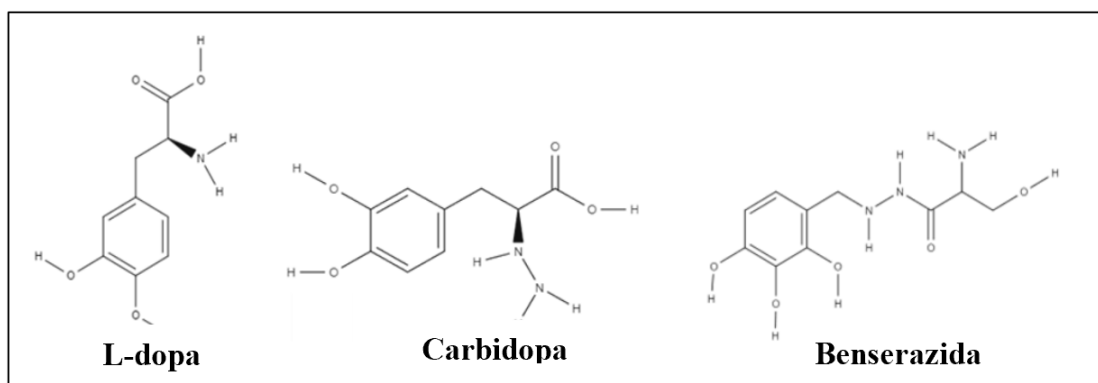


Figura 3- Estrutura química da L-dopa e inibidores da L-dopa descarboxilase (carbidopa e benserazida)

Contudo, a sua maior limitação deve-se ao desenvolvimento de complicações motoras, como flutuações motoras e discinesias, que decorrem do tratamento oral a longo prazo, estando associadas à neurodegeneração dopaminérgica da doença. Acredita-se que a perda progressiva dos neurónios dopaminérgicos compromete o armazenamento e a libertação da dopamina, resultando numa estimulação pulsátil dos recetores dopaminérgicos do corpo estriado, o que não sucede aquando do fornecimento contínuo fisiológico de dopamina. (16,21) Desta forma, na DP avançada, quando as complicações motoras se tornam incapacitantes (afetando a qualidade de vida dos doentes), uma perfusão intrajejunal contínua de gel de L-dopa/carbidopa (Figura 4) pode ser administrada por gastrostomia endoscópica percutânea com extensão jejunal (PEG-J), conectada a uma bomba de perfusão portátil. Esta permite uma administração frequente e em pequenas doses do medicamento, mantendo assim o nível plasmático de L-dopa constante, minimizando as flutuações de dopamina no SNC e consequentemente as complicações motoras associadas. Os potenciais efeitos adversos associados são complicações do procedimento cirúrgico. (16,22)

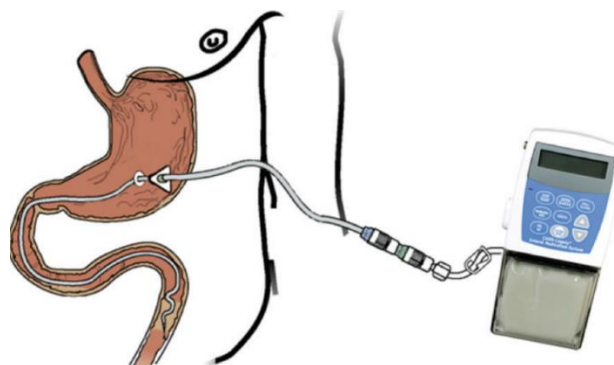


Figura 4- Gel de perfusão jejuno-intestinal de L-dopa/carbidopa (23)

Está também aprovada pela EMA (Agência Europeia do Medicamento) uma perfusão de gel intestinal de L-dopa/carbidopa/entacapona que, em termos de eficácia clínica, demonstrou ter um efeito semelhante na função motora à perfusão padrão de gel intestinal de L-dopa/carbidopa mas que, devido à presença de entacapona, a biodisponibilidade da L-dopa é aumentada, reduzindo as doses de L-dopa a serem administradas para atingir concentrações plasmáticas com eficácia terapêutica. (24)

Foi aprovado pela EMA o pó para inalação (cápsulas) de L-dopa para o tratamento intermitente de períodos *off* em doentes com DP em regime terapêutico com L-dopa/carbidopa. Desta forma, o pó para inalação de L-dopa deve ser administrado entre doses regulares de L-dopa/carbidopa oral, conforme a necessidade. A dose aprovada é de 84 mg, composta por 2 cápsulas, cada uma contendo 42 mg de L-dopa. (25) A sua administração via pulmonar, traduz-se numa rápida absorção proporcionando um alívio rápido dos sintomas da fase *off*, dentro de 10 a 30 minutos (5), sendo independente de disfunções gastrointestinais ou da ingestão de alimentos, que podem afetar a absorção da L-dopa, bem como a descarboxilação da L-dopa no trato gastrointestinal, que é evitada por esta via de administração. Para o sucesso deste tratamento é necessário que o doente ou cuidador reconheça o início dos sintomas da fase *off* e seja capaz de preparar o inalador, bem como executar a técnica de inalação corretamente. (25) O efeito adverso mais comum associado ao pó para inalação de L-dopa é a tosse, comum no uso inicial, no entanto com a prática inalatória correta deixa de se fazer sentir. (21,25)

Foi desenvolvida, também, uma formulação de microcomprimidos L-dopa/carbidopa rapidamente solúveis (3 mm de diâmetro), denominado Flexilev. Esta formulação permite o ajuste das doses e intervalos de dosagem (ao fracionar a dose de L-dopa permite a administração de menores doses com maior frequência), atingindo-se um nível de concentração plasmática de L-dopa mais estável, verificando-se, conseqüentemente, uma redução das complicações motoras. Este comprimido contém 5 mg de L-dopa e 1,25 mg de carbidopa, sendo que cerca de 750 microcomprimidos são dispensados através de um dispensador automático de doses, um sistema denominado *My Flexible Individual Dosing, MyFid* (Figura 5). Este pode estar equipado com um alarme, para facilitar a adesão dos doentes ao tratamento. (21)



Figura 5- Dispensador automático de doses para microcomprimidos de L-dopa/carbidopa (23)

4.1.2 Inibidores da catecol-O-metil transferase

Os inibidores da catecol-O-metil transferase (iCOMTs) estão indicados como adjuvantes na terapêutica com L-Dopa, recomendados para a melhoria das flutuações motoras *end-of dose* em doentes com DP avançada. (26)

Estes atuam inibindo a atividade da catecol-O-metil transferase, uma enzima expressa nos tecidos periféricos e no SNC, que catalisa a conversão da L-dopa em 3-O-metil-DOPA, um composto terapêuticamente inativo. Desta forma, os iCOMT impedem a metabolização periférica da L-dopa, aumentando a biodisponibilidade de dopamina no SNC, prolongando assim a resposta clínica à L-Dopa. Atualmente, estão aprovados dois iCOMTs considerados como adjuvantes de primeira linha, a entacapona e a opicapona, bem como a tolcapona, considerada como adjuvante de segunda linha, requerendo uma monitorização regular da função hepática. (26)

A tolcapona (Figura 3) foi o primeiro iCOMT a ser aprovado pela EMA. Ao contrário da entacapona e da opicapona, esta atravessa a barreira hematoencefálica devido à sua estrutura lipofílica, resultando na inibição da COMT tanto a nível periférico como no SNC. (27) No entanto a sua administração é limitada, devido ao risco de lesão hepática aguda potencialmente fatal associado ao seu uso, devendo existir uma monitorização regular da função hepática. Desta forma, este medicamento não é considerado como terapêutica adjuvante de primeira linha da L-Dopa, sendo apenas

uma opção em doentes que não respondem à terapêutica ou que são intolerantes a outros iCOMTs. (28)

O segundo iCOMT aprovado pela EMA foi a entacapona (Figura 6), sendo comercializada na forma farmacêutica de comprimido. Atualmente, são também comercializadas formulações orais de entacapona em combinação com L-Dopa e carbidopa, no mesmo comprimido, permitindo assim uma melhor adesão do doente à terapêutica. (7,29)

A opicapona (Figura 6) é o mais recente iCOMT, aprovado pela EMA, sendo comercializado na forma farmacêutica de cápsulas com duas dosagens diferentes. Tal como a entacapona, inibe a atividade da COMT a nível periférico, não afetando a atividade desta ao nível do SNC. Comparativamente aos iCOMTs anteriores, em que são necessárias várias administrações diárias para se atingir o efeito terapêutico, este apresenta uma necessidade de administração menos frequente (uma vez por dia, ao deitar) e não apresenta o risco de hepatotoxicidade. (30,31)

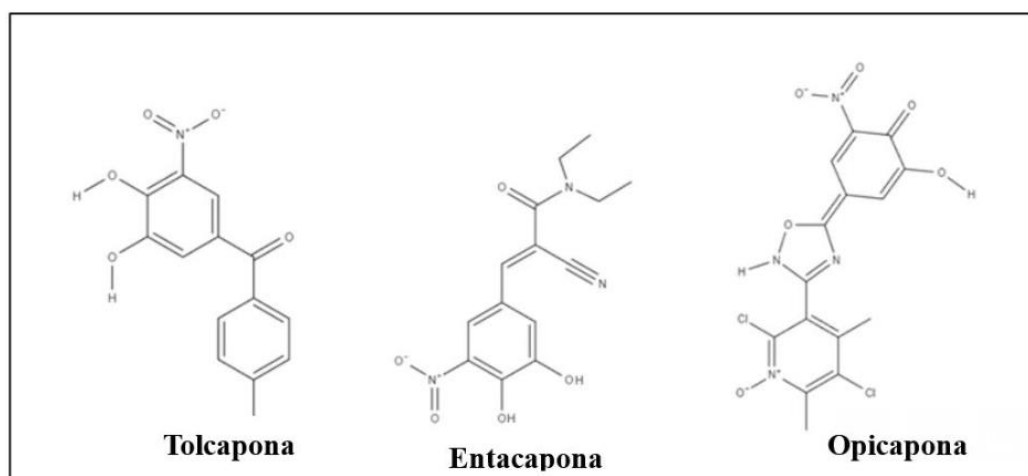


Figura 6- Estrutura química dos iCOMT

4.1.3 Agonistas dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos (ADs) são compostos que mimetizam a ação da dopamina na estimulação dos recetores pós-sinácticos do corpo estriado. São classificados como derivados da ergotamina, como a bromocriptina, pergolida, cabergolina, lisurida, e não derivados da ergotamina como a apomorfina, ropinirol, pramipexol e rotigotina. Os ADs foram inicialmente desenvolvidos para doentes com DP avançada e com complicações motoras, como uma terapêutica adjuvante para a L-dopa. Podem também ser usados como monoterapia na DP no estadio inicial, como

primeira escolha em doentes mais jovens, com o intuito de retardar o início da terapêutica com L-dopa e o risco de complicações motoras associadas. Atualmente, os ADs derivados da ergotamina raramente são utilizados devido à existência de preocupações de segurança significativas, incluindo fibrose da válvula cardíaca. (21,32)

A administração de apomorfina (Figura 7) pode ser considerada como monoterapia ou como terapêutica adjuvante eficaz em doentes com DP avançada e complicações motoras associadas à terapêutica com L-dopa. Sendo um agonista dopaminérgico altamente potente, com um tempo de semi-vida curto (cerca de 33 minutos), bem como uma molécula extremamente lipofílica (atravessando livremente a barreira hemato-encefálica), permite um tratamento rápido e eficaz no alívio dos sintomas da fase *off*. Por apresentar baixa biodisponibilidade oral (<4%) a sua administração limitou-se a injeções subcutâneas intermitentes ou perfusão subcutânea contínua. (33) A apomorfina é também eficaz no alívio de sintomas não motores, incluindo alucinações, sintomas gastrointestinais e urinários. As reações adversas a esta terapêutica, geralmente ligeiras, incluem, mais comumente, reações cutâneas e subcutâneas (incluindo hematomas, nódulos subcutâneos e, raramente, necrose ou formação de abscesso nos locais de injeção), bem como náuseas e sonolência. (32,33)

A rotigotina (Figura 7) é o único AD desenvolvido como sistema transdérmico. Esta forma farmacêutica apresenta vantagens relativamente à terapêutica oral, nomeadamente a exclusão de variáveis que influenciam a absorção intestinal, como a motilidade gastrointestinal, a presença de doenças gastrointestinais e efeito dos alimentos. (34) Assim, aplicada como adesivo transdérmico, uma vez por dia, a mesma permite uma administração contínua de rotigotina, permanecendo o seu nível plasmático estável por 24 horas. A esta forma farmacêutica estão associadas menos flutuações motoras e a uma propensão reduzida para discinesias, comparativamente à administração de doses intermitentes do mesmo medicamento. (35) As reações adversas mais comuns são reações nos locais de aplicação (como eritema e prurido), náuseas e sonolência. (34,35)

O pramipexol (Figura 7) tem indicação como monoterapia em doentes com DP inicial, bem como terapêutica adjuvante da L-dopa em doentes com DP avançada. É comercializado na forma farmacêutica de comprimido de libertação imediata, bem como comprimido de libertação prolongada, apresentando eficácia idêntica. A sua biodisponibilidade é superior a 90%, indicando que é bem absorvido e sofre um

reduzido metabolismo de primeira passagem. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, alucinações e distúrbios do controlo de impulsos. (32,36)

Relativamente ao ropinirol (Figura 7), são comercializadas duas formulações orais, encontrando-se disponíveis na forma farmacêutica de comprimidos de libertação imediata e comprimidos de libertação prolongada. A forma de libertação imediata é administrada três vezes ao dia, enquanto a forma de libertação prolongada é administrada uma vez ao dia. Apresenta um tempo de semi-vida de aproximadamente 6h e uma biodisponibilidade de aproximadamente 50%. (37) Os efeitos adversos mais comuns, para ambas as formulações, são náuseas e sonolência. (32)

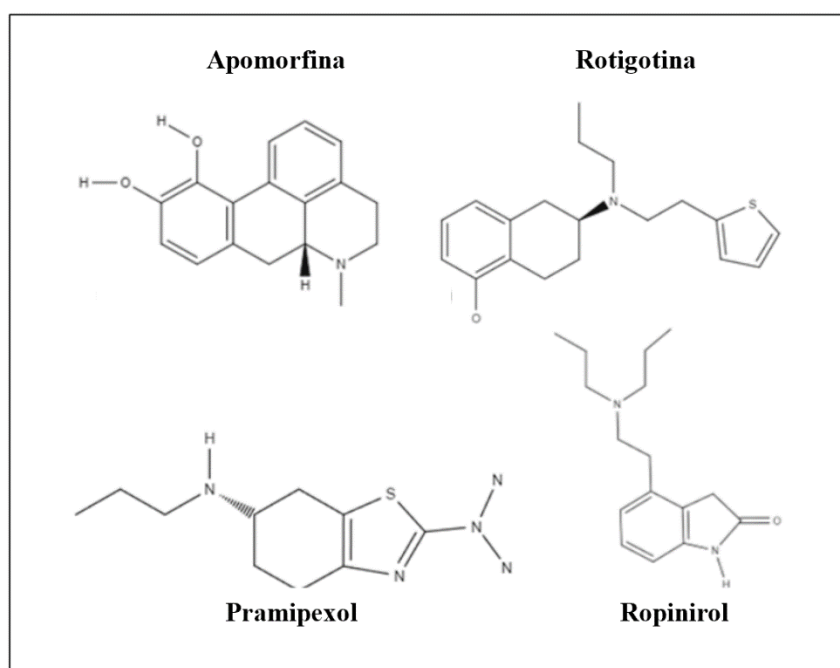


Figura 7- Estruturas químicas dos agonistas dopaminérgicos

4.1.4 Inibidores da monoamina oxidase B

Existem duas isoenzimas da monoamina oxidase, a monoamina oxidase A e a monoamina oxidase B seletivas para diferentes substratos. A monoamina oxidase A metaboliza a noradrenalina, a serotonina e a dopamina, maioritariamente ao nível do trato intestinal, enquanto que, a monoamina oxidase B é a principal responsável pela metabolização a dopamina a nível cerebral. (38)

Os inibidores da monoamina oxidase B (iMAO-B) são comumente usados para o tratamento sintomático da DP. Estes constituem uma opção terapêutica na DP no estadio inicial, em monoterapia, sendo recomendados como primeira linha em

doentes que apresentam sintomas motores que não afetam a sua qualidade de vida. Podem ainda ser utilizados como terapêutica adjuvante da L-dopa na DP avançada. Estes atuam na enzima monoamina oxidase B, que é responsável pelo metabolismo da dopamina, inibindo-o, aumentando, conseqüentemente, a sua concentração na fenda sináptica, prolongando e potenciando a estimulação dopaminérgica (retarda a degradação da dopamina possibilitando, assim, uma redução da dose de L-dopa). Os iMAO-B atualmente aprovados incluem inibidores irreversíveis, como a selegilina e a rasagilina, e o inibidor reversível, a safinamida.(39)

A selegilina (Figura 8) é um iMAO-B irreversível, que sofre um extenso metabolismo de primeira passagem, apresentando uma baixa biodisponibilidade oral (4%). Ao ser metabolizada origina N-desmetilselegilina, que possui atividade inibitória da MAO-B, bem como compostos derivados de anfetaminas (L-anfetamina e L-metanfetamina), apresentando como um dos principais efeitos adversos, insónias. (40,41)

A rasagilina (Figura 8) é um iMAO-B irreversível, sendo 5 a 10 vezes mais potente que a selegilina. Apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 36% e a sua metabolização ocorre principalmente no fígado, originando metabolitos que não os derivados da anfetamina. (40) Assim, apresentando uma maior seletividade para a MAO-B e não originando metabolitos derivados da anfetamina, a rasagilina tem sido associada a menos efeitos adversos do que a selegilina. (40,42)

A safinamida (Figura 8) é o mais recente iMAO-B, um derivado da alfa-aminoamida que, ao contrário da selegilina e da rasagilina, é um inibidor reversível da MAO-B e a sua seletividade para esta é muito superior à dos anteriores, podendo estar associada a um melhor perfil de segurança. (42) Além das propriedades dopaminérgicas, a safinamida possui ainda propriedades não dopaminérgicas, como inibição dos canais de sódio e cálcio dependentes de voltagem e inibição da libertação de glutamato, cuja importância clínica ainda não foi estabelecida. (40,42,43)

É comercializada uma formulação oral com safinamida, cuja forma farmacêutica são comprimidos revestidos, com duas dosagens diferentes, estando indicada como terapêutica adjuvante à L-dopa em doentes com DP numa fase avançada. Apresenta uma biodisponibilidade elevada (95%). (43)

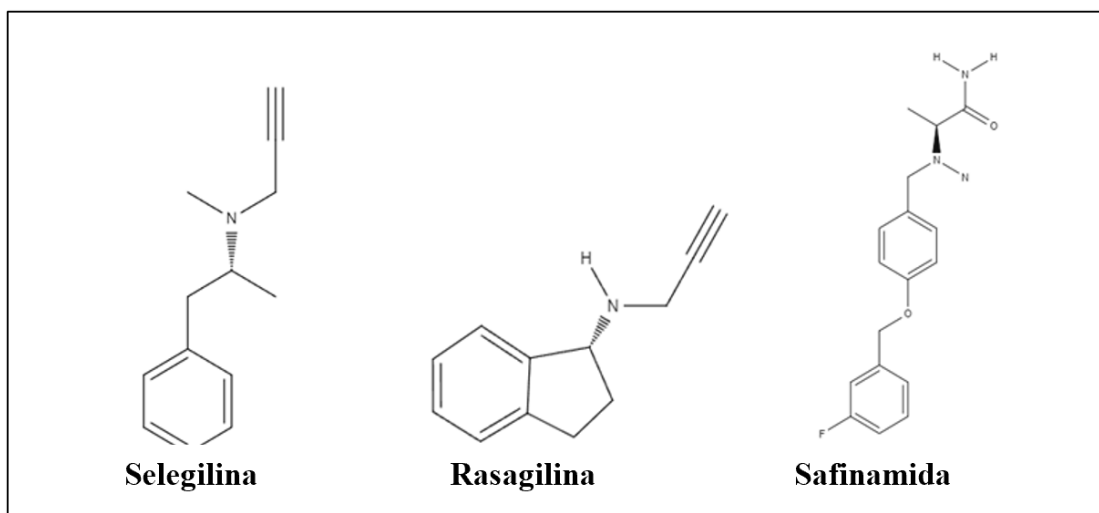


Figura 8- Estruturas químicas dos iMAO-B

4.1.5 Amantadina

A amantadina (Figura 9) está indicada na profilaxia e tratamento sintomático de infecções provocadas pelo vírus Influenza tipo A, como agente anti-viral. No entanto, atualmente, é principalmente utilizada no tratamento da DP, nomeadamente na redução das complicações motoras, como discinesias, podendo ser administrada em monoterapia ou como adjuvante da L-dopa. (44–46) Embora o seu mecanismo de ação não seja completamente compreendido, a amantadina é um antagonista fraco e não competitivo do recetor N-metil-d-aspartato (NMDA), que estimula a libertação de dopamina nos terminais nervosos dopaminérgicos e inibe a sua recaptação pré-sináptica. (44,47)

A amantadina apresenta também atividade anticolinérgica, apresentando efeitos adversos semelhantes aos anticolinérgicos como, visão turva, boca seca, retenção urinária e obstipação. (46,47)

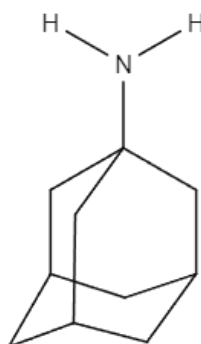


Figura 9- Estrutura química da amantadina

4.1.6 Estimulação Cerebral Profunda/ Deep Brain Stimulation

A *Deep Brain Stimulation* (DBS) é uma terapêutica sintomática neurocirúrgica indicada para doentes com DP avançada refratária à melhor terapêutica dopaminérgica. (48)

Esta consiste na inserção cirúrgica de um eléctrodo, na área cerebral alvo, que se encontra conectado, através de um fio, a um dispositivo *neuropacemaker* implantável subcutâneo (que é colocado sob a pele no peito) de corrente eléctrica de alta frequência (130 Hz), enviando sinais eléctricos para o alvo cerebral, no entanto o mecanismo exato ainda não é completamente compreendido. A área cerebral para a implantação do eléctrodo é seleccionada com base nas características clínicas apresentadas pelo doente, podendo ocorrer no núcleo subtalâmico (o alvo mais utilizado na DP), o *Globus Pallidus internus*, ou o tálamo, sendo os dois primeiros alvos eficazes no controlo do tremor em repouso, bradicinesia e rigidez muscular e o último apenas no tremor em repouso. (49)

A DBS que tem como alvo cerebral o núcleo subtalâmico (Figura 10) é a mais executada, sendo considerada o tratamento cirúrgico mais eficiente para os sintomas cardinais da DP, permitindo ainda, uma redução das doses diárias da terapêutica anti-parkinsoniana. (49) Como tal, para o seu sucesso é necessária uma seleção rigorosa dos doentes com DP avançada para serem submetidos ao procedimento cirúrgico, incluindo-se os seguintes critérios de elegibilidade: duração da doença superior a 5 anos (permitindo tempo suficiente para determinar se o doente apresenta uma resposta clara à L-Dopa), idade inferior a 70 anos (embora arbitrária, é considerada um risco para este tipo de cirurgia), a ausência de comprometimento cognitivo, bem como de doença psiquiátrica. (48,49)

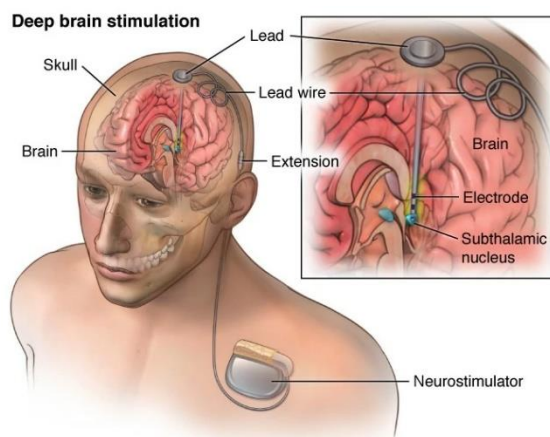


Figura 10- Estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico (50)

4.2 Tratamento dos sintomas não motores

Com o surgimento da demência associada à DP, que afeta cerca de 80% dos doentes, a abordagem farmacológica de primeira linha consiste na administração de inibidores da acetilcolinesterase (rivastigmina, donepezilo ou galantamina) (Figura 11). A memantina pode ser adicionada ao esquema terapêutico, caso os inibidores da acetilcolinesterase não demonstrem eficácia ou pode substituí-los, caso não sejam tolerados pelo doente. Pode-se considerar a descontinuação de medicamentos com efeitos no declínio da cognição, como os anticolinérgicos e os antidepressivos tricíclicos. (51,52)

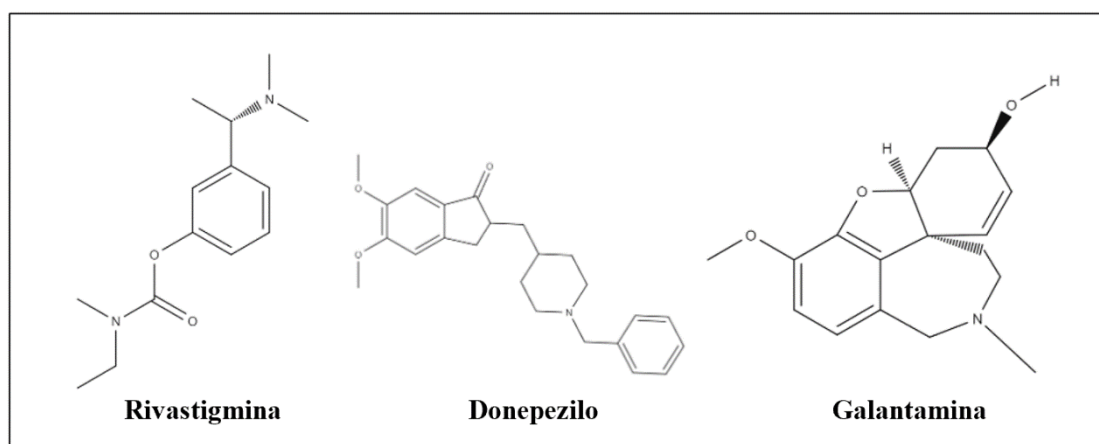


Figura 11- Estrutura química dos inibidores da acetilcolinesterase

Relativamente aos sintomas psicóticos, como abordagem terapêutica surge a clozapina (antipsicótico atípico) (Figura 12), sendo necessária uma monitorização regular do hemograma, uma vez que está associada a esta, a agranulocitose. A quetiapina (Figura 12) é também um antipsicótico atípico possivelmente útil. A olanzapina, risperidona e o aripripazol (também antipsicóticos atípicos) podem agravar a função motora na DP, pelo que devem ser evitados, bem como os antipsicóticos típicos. A administração de inibidores da acetilcolinesterase, como a rivastigmina demonstrou uma melhoria das alucinações. (52)

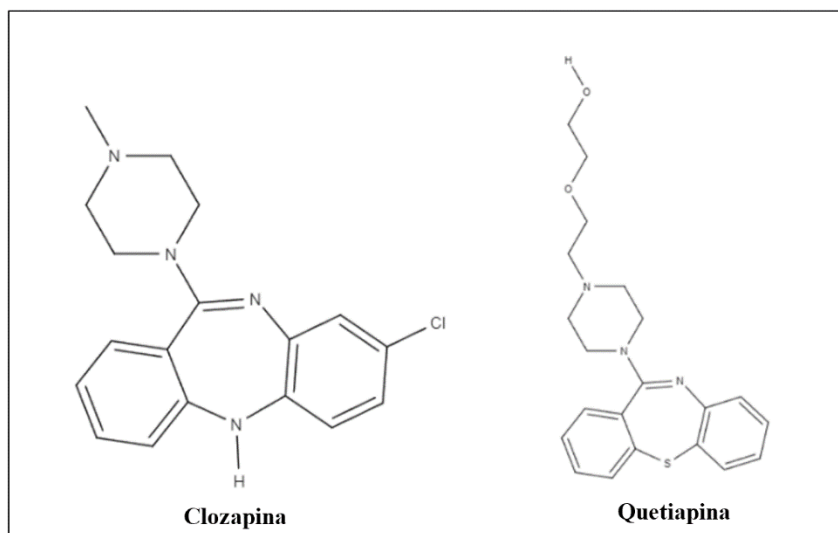


Figura 12- Estrutura química dos antipsicóticos atípicos

Para a depressão, os doentes com DP são frequentemente tratados com inibidores da recaptação de serotonina e/ou noradrenalina (Figura 13), como sertralina, escitalopram, duloxetina e venlafaxina. Outras opções terapêuticas como ciclos curtos, inferiores a 4 semanas, de benzodiazepinas podem ser úteis no alívio da ansiedade. (4)

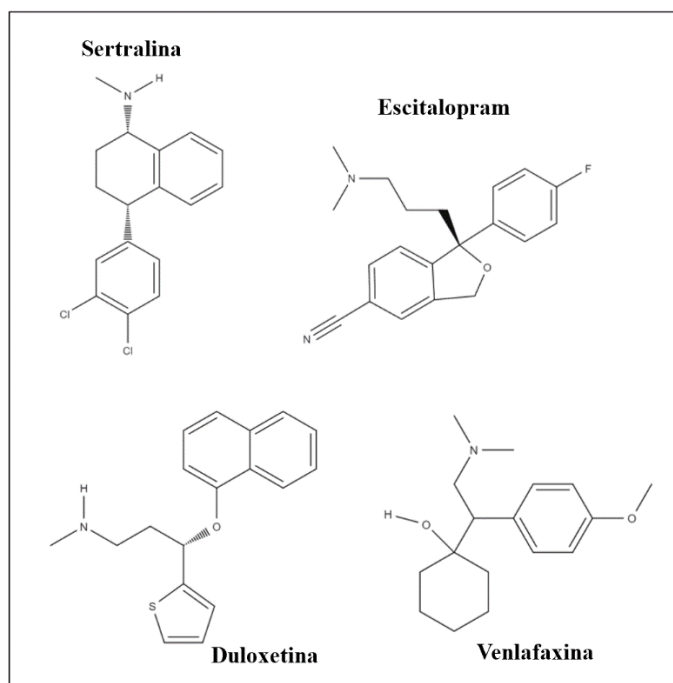


Figura 13- Estrutura química dos inibidores da recaptação da serotonina e/ou noradrenalina

Relativamente à disfunção autonómica, na obstipação recomenda-se o aumento da ingestão de líquidos, alimentos ricos em fibras, bem como a prática de exercício físico. Pode também administrar-se macrogol (laxante osmótico). Relativamente à sonolência diurna, recomenda-se a terapêutica com modafinil ou considerar o metilfenidato. (4,52) Na hipotensão ortostática, a midodrina, um agonista alfa-adrenérgico periférico atuando como vasoconstritor, bem como o aumento da ingestão de sal. Devem-se evitar fatores agravantes como diuréticos. Deve-se também rever a terapêutica anti-hipertensora, antidepressivos tricíclicos, nitratos e bloqueadores-alfa adrenérgicos usados no tratamento da hipertrofia prostática, caso o doente a faça. Na disfunção urinária a hiperatividade do músculo detrusor da bexiga é comum, caracterizada por urgência e aumento da frequência urinária. Para tal, pode considerar-se a administração de terapêutica anticolinérgica como o cloreto de tróspio, que tem menor propensão para atravessar a barreira hemato-encefálica, estando associado a um menor risco de comprometimento cognitivo. (52) A toxina botulínica tipo A via injeção no músculo detrusor pode ser uma alternativa, caso a terapêutica anticolinérgica não seja eficaz ou tenha de ser descontinuada (possivelmente devido ao aumento do risco do comprometimento cognitivo que pode estar associados a alguns anticolinérgicos como a oxibutinina).(52) Na disfunção erétil pode considerar-se a administração de um inibidor da fosfodiesterase 5, como o sildenafil. (4)

5 Novas perspectivas terapêuticas

Relativamente às novas perspectivas terapêuticas na DP, estas podem dividir-se em duas categorias: as terapêuticas sintomáticas, que visam o alívio dos sintomas da doença e as terapêuticas modificadoras da doença desenvolvidas na tentativa de retardar a progressão da DP, abordando a biologia subjacente à DP. Desta forma, as terapêuticas sintomáticas visam restaurar, substituir ou mimetizar a dopamina (onde se incluem os ADs, reformulações de L-dopa, iCOMT). Incluem-se nas terapêuticas modificadoras da doença, as categorias de compostos que atuam ao nível da disfunção mitocondrial, compostos que têm como alvo a enzima glucocerebrosidase, agonistas GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), agentes que bloqueiam a atividade específica da quinase LRRK2, compostos que têm como alvo a α -sinucleína e terapêuticas que têm como alvo a microbiota intestinal. O transplante com células tronco pluripotentes induzidas também está a ser alvo de ensaios clínicos. (53)

5.1 Tratamento sintomático

5.1.1 ND0612

O ND0612 consiste na administração de L-dopa/carbidopa, via subcutânea, através de um sistema de perfusão contínuo e minimamente invasivo para o tratamento de doentes com DP que apresentam flutuações motoras. Desta forma, ao evitar o envolvimento gástrico, o desenvolvimento desta nova formulação pretende aumentar a biodisponibilidade, bem como reduzir a variabilidade dos níveis plasmáticos de L-dopa/carbidopa, promovendo potencialmente um alívio mais sustentado das flutuações motoras para doentes com DP. (54) Um ensaio clínico de fase II randomizado, *double-blind* e controlado por placebo decorreu ao longo de 12 meses de tratamento (a longo prazo). Com o objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade do ND0612, através de 2 regimes terapêuticos, um de 24h e outro de 16h, sendo a dose de perfusão diária total de ambos de 720mg/90 mg (L-dopa/carbidopa), este demonstrou a segurança da sua administração, apresentando apenas reações adversas típicas no local da perfusão subcutânea, como nódulos e hematomas transitórios, passíveis de resolução sem sequelas, sendo geralmente tolerados e não motivo de abandono do estudo. (54) Posteriormente, a duração deste ensaio clínico foi estendida para 102 meses, encontrando-se ainda a decorrer, estimando-se que seja finalizado em 2027. Atualmente este medicamento encontra-se também num ensaio clínico de fase III, de forma a avaliar

a segurança e eficácia da sua perfusão subcutânea contínua (24 horas/dia) em comparação com a terapêutica oral L-dopa/carbidopa de liberação imediata para o tratamento de flutuações motoras em doentes com DP. Os resultados deste estudo de fase III mostraram que o ND0612 subcutâneo em combinação com L-dopa/carbidopa oral de liberação imediata aumentou o tempo sem discinesia problemática e reduziu o tempo da fase *off*, com um perfil benefício-risco favorável. Assim, o ND0612 permite uma abordagem de perfusão subcutânea de L-dopa segura e eficaz para controlar flutuações motoras em doentes com DP. A extensão do estudo permitirá obter mais informações sobre a eficácia e segurança do tratamento a longo prazo. (55)

5.1.2 Tavapadon

O Tavapadon (Figura 14) é um agonista parcial altamente seletivo para os recetores dopaminérgicos D1 e D5. Consiste numa abordagem terapêutica alternativa e promissora, para a melhoria do controlo da função motora na DP, face às terapêuticas atuais com ADs, que têm como alvo preferencial os recetores de dopamina D2/D3, contribuindo para um controlo dos sintomas motores menos robusto em comparação com L-dopa, que tem a capacidade de ativar todos os subtipos de recetores de dopamina. Este medicamento está a ser desenvolvido para doentes com DP no estadio inicial e avançado, sendo que as evidências pré-clínicas e clínicas iniciais (fase I e II) sugerem que este promove um alívio dos sintomas motores sustentado e previsível, encontrando-se atualmente a decorrer ensaios clínicos de fase III. Este apresenta ainda um risco reduzido dos efeitos adversos observados com os ADs atuais, devido à sua seletividade para os recetores dopaminérgicos D1/D5 e às propriedades agonistas parciais, que também reduzem o risco dos efeitos adversos associados ao agonismo total dos recetores D1/D5, como a reduzida tolerabilidade e biodisponibilidade, estando também associados a doenças cardiovasculares. (56)

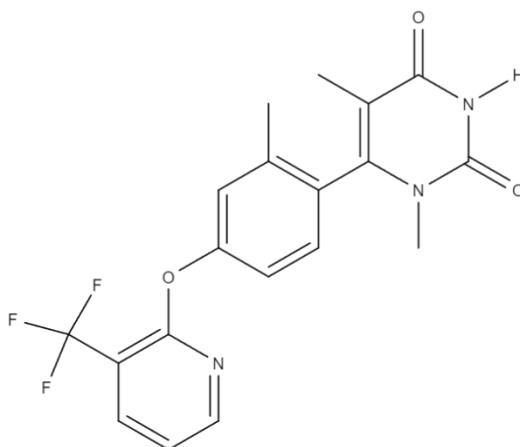


Figura 14- Estrutura química do tavapadon

5.1.3 P2B001

P2B001 é uma nova formulação, de libertação prolongada, que consiste numa combinação de doses reduzidas de um AD, pramipexol (0,6 mg) e um iMAO-B, rasagilina (0,75 mg) com o objetivo de reduzir os efeitos adversos associados às doses padrão de pramipexol, nomeadamente distúrbios do controlo de impulsos e alucinações. Esta combinação tem o potencial de promover uma maior eficácia do que o pramipexol ou a rasagilina isoladamente e um melhor perfil de tolerabilidade em comparação com a monoterapia com um AD de dose mais elevada. (17,57) Neste sentido, a dose do componente pramipexol da formulação é limitada a 0,6 mg/dia. A combinação de pramipexol e rasagilina foi escolhida para o desenvolvimento clínico uma vez que se pensa que atuam através de mecanismos potencialmente complementares. O ensaio clínico de fase II randomizado, *double-blind* e controlado por placebo, com a duração de 12 semanas, avaliou a eficácia e segurança de duas doses de P2B001 *versus* placebo em doentes com DP no estadio inicial não tratada: a formulação atual P2B001 (0,6 mg de pramipexol /0,75 mg de rasagilina) e uma formulação com dose mais baixa de pramipexol (0,3 mg de pramipexol/0,75 mg de rasagilina). Os resultados deste demonstraram uma eficácia sintomática significativa do P2B001 *versus* placebo, com um perfil de segurança positivo semelhante ao do placebo. (57) Posteriormente, a combinação da dose de 0,6 mg de pramipexol/0,75 mg de rasagilina foi sujeita a um ensaio clínico de fase III randomizado, *double-blind*, com a duração de 12 semanas, de forma a avaliar a sua eficácia e segurança comparativamente aos seus componentes individuais, bem como às doses de pramipexol comercializadas tituladas para a dose

ideal (1,5; 3 ou 4,5 mg). (58) Participaram neste ensaio clínico 544 indivíduos com DP no estadió inicial não tratada, tendo sido todos os compostos administrados uma vez ao dia. Esta formulação demonstrou eficácia superior aos seus componentes isolados e foi comparável com as doses comercializadas de pramipexol, verificando-se um menor agravamento da sonolência e menos efeitos adversos dopaminérgicos. Assim, estes resultados apoiam a administração da formulação P2B001, uma vez por dia, como terapêutica inicial para doentes com DP precoce. (57,58)

5.1.4 Opicapona

Há evidências de que a estimulação dopaminérgica contínua pode ser uma estratégia para reduzir o desenvolvimento das complicações motoras, que decorrem da terapêutica com a L-dopa a longo prazo. Esta pode ser conseguida através da combinação da L-dopa com um iCOMT, opicapona, de forma a prolongar a duração da ação de cada dose de L-dopa em doentes com DP inicial. Neste sentido, um estudo de fase III pretende avaliar a eficácia e segurança da opicapona como terapêutica adjuvante da L-dopa em doentes com DP inicial, tratados com doses estáveis de L-dopa e que não apresentam sinais de complicações motoras, nomeadamente flutuações motoras e discinesias. Este é um ensaio *double-blind* e controlado por placebo, com a duração de 24 semanas, em que os doentes com DP inicial foram randomizados para a administração oral de 50 mg de opicapona ou placebo. Após as 24 semanas, os doentes têm a opção de entrar num período de extensão adicional aberto de 1 ano, durante o qual todos os doentes receberão opicapona 50 mg. Os resultados deste estudo ainda não são conhecidos. (17,59)

5.1.5 Dipraglurant

O excesso da atividade do neurotransmissor glutamato nos circuitos dos gânglios da base é uma característica fundamental no desenvolvimento da discinesia induzida pela L-dopa, sendo alvo de compostos em desenvolvimento em ensaios clínicos. O antagonista não seletivo do recetor NMDA, amantadina, continua a ser o único medicamento oral disponível para o tratamento da discinesia induzida pela L-dopa. (17) O dipraglurant (Figura 15) é um modulador alostérico negativo do recetor metabotrópico de glutamato 5, reduzindo a atividade deste recetor, demonstrando reduzir a discinesia induzida pela L-dopa em modelos animais. Um ensaio clínico de fase II *double-blind* randomizado e controlado por placebo confirmou a segurança e

tolerabilidade deste medicamento em 76 indivíduos com DP, com diminuição da discinesia versus placebo. Os efeitos adversos mais comumente relatados incluíram náusea, fadiga, tontura e discinesia. Um ensaio clínico de Fase II/III está a decorrer para avaliar o seu efeito na discinesia durante 12 semanas em 140 indivíduos com DP, que têm como terapêutica de base a L-dopa. Estes foram randomizados para comprimidos de dipraglurant de 50 mg, 100 mg ou placebo. Os resultados deste ensaio ainda não são conhecidos. (17)

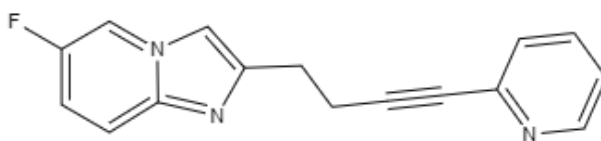


Figura 15- Estrutura química do dipraglurant

5.2 Terapêuticas modificadoras da doença

5.2.1 Agonistas GLP-1

Os agonistas GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), indicados no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, atuam estimulando os recetores GLP-1 no pâncreas, estimulando a libertação de insulina e inibindo a secreção de glucagon. Para além do pâncreas, os recetores do GLP-1 também são expressos no cérebro (mais concretamente nos neurónios, micróglia e astrócitos), podendo os GLP-1 ou agonistas destes atravessar a barreira hemato-encefálica, atuando nestes, apresentando efeitos neuroprotetores na formação da memória ou melhoria da atividade motora. (60) Ter como alvo os recetores GLP-1 cerebrais reduz a neuroinflamação, inibe a apoptose, previne a agregação de α -sinucleína e promove a autofagia a longo prazo, apresentando efeitos neuroprotetores. (61)

Um ensaio clínico de fase II randomizado, *single-blind* e controlado por placebo, em que 45 doentes com DP moderada foram sujeitos à terapêutica com exenatide (10 microgramas administrado via subcutânea, duas vezes por dia) durante 1 ano, demonstrou que os doentes tratados com exenatide apresentaram uma melhoria significativa nos sintomas motores e cognitivos em comparação com o grupo controlo,

persistindo estes resultados até 12 meses após o tratamento. Além disso, o exenatide demonstrou ter um bom perfil de segurança na DP. Posteriormente, com os resultados positivos observados anteriormente, foi realizado um ensaio clínico de fase II, randomizado, *double-blind* e controlado por placebo, com maior tamanho da amostra (60 indivíduos com DP moderada, que tal como os do ensaio clínico anterior estavam sujeitos ao tratamento de base para a DP), com a administração de 2 mg de exenatide, via subcutânea semanal, durante 48 semanas, confirmando que os doentes que receberam exenatide obtiveram um melhor controlo da função motora, em comparação com o grupo placebo, após as 48 semanas de terapêutica, tendo sido estes resultados mantidos após 60 semanas. Assim, com este efeito benéfico persistente, mesmo após o cessar da terapêutica com exenatide, pode ser uma evidência do seu potencial efeito neuroprotetor na DP. (60–62) Atualmente, para o exenatide está a decorrer um ensaio clínico de fase III, *double-blind* e controlado por placebo, de forma a avaliar se este é realmente um potencial medicamento neuroprotetor da neurodegeneração subjacente à DP, estimando-se estar completo em 2024. (61–63)

Ensaio clínico de fase II para outros agonistas GLP-1 como lixisenatido e liraglutido também demonstraram uma melhoria significativa na vida diária de doentes com DP. Um ensaio clínico de fase II para o semaglutido encontra-se atualmente a decorrer. (62)

5.2.2 Agentes que têm como alvo a disfunção mitocondrial

Como referido anteriormente, a DP também é caracterizada por uma disfunção mitocondrial, com alteração do metabolismo energético e um aumento do stress oxidativo celular, no entanto ainda existem muito poucos compostos moduladores mitocondriais a serem utilizados como possíveis terapêuticas modificadoras na DP. (64)

O Ganoderma é um composto extraído de um cogumelo, *Ganoderma lucidum*, que demonstrou proteger os neurónios do stress oxidativo, tendo uma ação antioxidante, aumentando a atividade de enzimas antioxidantes, como a glutathione peroxidase e a catalase, melhorando a função mitocondrial. Este encontra-se em ensaios clínicos de fase III, avaliando o seu efeito na modificação da progressão da doença em doentes com DP, não tratados, não sendo ainda conhecidos os resultados. (65)

A terazosina é um bloqueador α -adrenérgico e está aprovada para hipertensão e hiperplasia benigna da próstata. É considerada um modulador mitocondrial, ligando-se à enzima fosfoglicerato quinase 1, ativando-a, estimulando a glicólise, aumentando,

consequentemente os níveis de ATP, apresentando um efeito neuroprotetor na DP. Um estudo inicial/piloto de 12 semanas, randomizado, *double-blind* e controlado por placebo, em que 13 doentes com DP foram sujeitos a 5 mg de terazosina *per os* ou placebo, por dia. Embora 3 em cada 8 participantes que iniciaram o tratamento com terazosina tenham desistido, devido a hipotensão ortostática ou tonturas, este estudo demonstrou através da espectroscopia de ressonância magnética de fósforo (^{31}P -MRS), um aumento significativo da relação ATP/fosfato inorgânico no córtex cerebral, bem como um aumento dos níveis de ATP no sangue total (através de um ensaio de luminescência) dos doentes sujeitos ao tratamento, em comparação aos que receberam placebo, demonstrando atingir o alvo em humanos com DP. (66) Atualmente, encontram-se a decorrer dois ensaios clínicos de fase II com a terazosina, que têm como alvo doentes que apresentam sintomas iniciais de DP pré-motora, como o distúrbio comportamental do sono com movimento rápido dos olhos, como tentativa de prevenir o desenvolvimento de sintomas motores de DP. (65)

A isradipina é um bloqueador dos canais de cálcio di-hidropiridínicos utilizado no tratamento da hipertensão arterial. Apresenta um possível efeito neuroprotetor, atenuando o influxo de cálcio, através dos canais de cálcio nos neurónios, uma vez que o seu influxo prolongado pode levar a um aumento excessivo nas mitocôndrias, gerando radicais livres de oxigénio que danificam os neurónios. (65) Apresentando resultados sólidos em ensaios pré-clínicos e apoiada por estudos epidemiológicos, foi submetida a ensaios clínicos. No ensaio clínico de fase II, demonstrou ser segura e tolerada em doentes com DP no estadio inicial, no entanto, no ensaio clínico de Fase III demonstrou não retardar a progressão clínica da DP no estadio inicial. (67,68)

5.2.3 Terapêuticas que têm como alvo a α -sinucleína

A função fisiológica da α -sinucleína ainda não é totalmente conhecida, sugerindo-se poder desempenhar funções na manutenção da homeostase sináptica. A sua conformação inclui monómeros nativos, tetrâmeros e estruturas potencialmente tóxicas, como oligómeros e fibrilas, acreditando-se existirem, hipoteticamente, num equilíbrio dinâmico. Em condições normais, a α -sinucleína mantém a função fisiológica normal das sinapses, existindo como monómeros desdobrados que se ligam à sinaptobrevina-2, uma proteína associada às vesículas sinápticas. Esta ligação facilita a formação do complexo SNARE, essencial para a fusão das vesículas sinápticas com a membrana do neurónio e subsequente libertação de neurotransmissores, permitindo a

comunicação entre os neurónios. A conformação de tetrâmeros pode resistir à agregação anormal. Quando há um desequilíbrio entre a formação e a depuração da α -sinucleína, os monómeros agregam-se para formar oligómeros e estes, por sua vez, fibrilas, comprometendo a formação do complexo SNARE, inibindo assim a libertação de dopamina. (69)

Como inibidores da agregação da α -sinucleína, os compostos UCB0599 e Anle138b parecem promissores. O primeiro demonstrou interagir especificamente com a α -sinucleína, reduzindo a formação de oligómeros desta *in vitro*, e consequentemente a sua agregação em culturas neuronais primárias que sobre-expressam a α -sinucleína. Em ensaios pré-clínicos, este também demonstrou reduzir a agregação da α -sinucleína. Atualmente, encontra-se a decorrer um ensaio clínico de fase II para o UCB0599, uma pequena molécula administrada oralmente para inibir a agregação da α -sinucleína, envolvendo 450 indivíduos nos estadios iniciais de DP, com conclusão prevista em 2024. No ensaio clínico de fase I, anterior, demonstrou ter um perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis, apoiando o desenvolvimento do ensaio clínico de fase II. (70,71) O composto anle138b (3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(3 -bromofenil)-1H-pirazol) demonstrou inibir especificamente a formação de oligómeros de α -sinucleína *in vitro* e na linha celular humana *HEK293*. Em ensaios pré-clínicos demonstrou um efeito protetor contra a toxicidade da rotenona e o desenvolvimento de disfunção motora, retardando a progressão da doença. Além disso, o primeiro ensaio em humanos, controlado por placebo, *double-blind* e randomizado que avaliou a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do anle138b em indivíduos saudáveis foi realizado em 2020, ainda sem os resultados publicados. (71)

Outra abordagem promissora é promover a eliminação e prevenir a propagação celular dos agregados de α -sinucleína através da imunoterapia. Pensa-se que os anticorpos se liguem à α -sinucleína extracelular, aquando esta se propaga de neurónio para neurónio, impedindo-a. (71) Existem vários agentes atualmente em estudo, incluindo, os anticorpos monoclonais Cinpanemab e Prasinezumab, ambos utilizados em imunoterapia passiva. Estes compostos demonstraram ser seguros e bem tolerados nos ensaios clínicos de fase I, proporcionando o desenvolvimento de ensaios clínicos de fase II para avaliar a sua eficácia. Contudo, ambos os ensaios clínicos de fase II, randomizados, *double-blind* e controlados por placebo, com a duração de 52 semanas, administrados via intravenosa, demonstraram não ter uma eficácia significativa na progressão da DP, comparativamente ao placebo. (72,73) Enquanto estas abordagens

passivas envolvem infusões intravenosas mensais de anticorpos monoclonais, administrados a nível hospitalar, a imunoterapia ativa (usando proteínas ou péptidos) envolve a resposta humoral, estimulando o próprio sistema imunitário do doente a produzir anticorpos altamente específicos, permitindo uma resposta mais duradoura e que pode ser mantida através de administrações de reforço durante intervalos de tempo prolongados. (74) Dos compostos utilizados na imunoterapia ativa, destacam-se vacinas que consistem em pequenos fragmentos sintéticos do péptido de α -sinucleína, PD01A (direcionado ao terminal C da α -sinucleína) e PD03A (tem como alvo 12 resíduos de aminoácidos próximos ao terminal C da α -sinucleína). Os ensaios clínicos de fase I de ambos os agentes mostraram resultados favoráveis em termos de segurança e tolerabilidade.(75) A administração de PD01A também resultou numa resposta humoral substancial com envolvimento do alvo, promovendo o desenvolvimento de um ensaio clínico de fase II. Além destes, um péptido sintético da α -sinucleína, UB312, que mimetiza as formas oligoméricas e fibrilares desta, está a ser avaliado num ensaio clínico de fase I para a DP. (68,71)

5.2.4 Terapêuticas que têm como alvo terapêutico a enzima LRRK2

A mutação no gene LRRK2 é a causa mais comum da DP autossómica dominante. (76) A função biológica desta proteína ainda não é completamente compreendida, tendo sido associada a efeitos no sistema autofágico-lisossomal. Acredita-se que esta mutação cause a DP autossómica dominante através de um mecanismo que envolve aumento da atividade da quinase LRRK2, podendo comprometer a autofagia e a função lisossómica, contribuindo, conseqüentemente, para a acumulação de α -sinucleína nas células neuronais. (74,77) Assim, os inibidores de LRRK2 são considerados potenciais terapêuticas modificadoras da doença na DP, tendo demonstrado em ensaios pré-clínicos prevenir a neurodegeneração, potencialmente através da promoção da autofagia. (76) O composto DNL 151 é uma pequena molécula, administrada via oral, que penetra o SNC encontrando-se atualmente em ensaios clínicos, bem como o composto BIIB094. Este último, encontra-se num ensaio clínico de fase I, é um oligonucleotídeo *antisense* que se liga ao mRNA do LRRK2, bloqueando a sua síntese proteica, reduzindo, conseqüentemente, os níveis de proteína LRRK2, retardando, potencialmente, a progressão da doença. O modo de administração deste último composto é através de uma injeção intratecal, ou seja, diretamente no líquido cefalorraquidiano. (78,79)

5.2.5 Terapêutica que tem como alvo a enzima glucocerebrosidase

Variações genéticas no gene GBA, que codifica para a enzima lisossomal β -glucocerebrosidase, estão associadas à DP familiar. O fenótipo desta é semelhante ao da DP idiopática, embora se inicie numa idade mais precoce e o declínio cognitivo seja mais rápido nos portadores da mutação. Esta enzima quando mutada fica retida no retículo endoplasmático, sendo conseqüentemente degradada no proteossoma, não sendo transportada para o lisossoma, apresentando concentrações reduzidas neste. A diminuição da atividade da β -glucocerebrosidase lisossomal altera a homeostase glicosfingolípida, com disfunção lisossômica adicional e conseqüente agregação de α -sinucleína. (76,80)

O ambroxol demonstrou em estudos *in vitro* e *in vivo* aumentar a atividade da enzima β -glucocerebrosidase e reduzir os níveis de α -sinucleína. Estas observações apoiam o uso do ambroxol como potencial terapêutica de modificação de uma via patogénica relevante na DP. O ensaio clínico de fase II não randomizado nem controlado por placebo, aberto e de centro único, com 18 doentes com DP com e sem mutação GBA, foram tratados com doses crescentes de ambroxol oral (aumentando a dose para 1,26 g por dia para 420 mg três vezes ao dia) durante 186 dias, demonstrando ser bem tolerado e seguro. Verificou-se que o ambroxol atravessa com sucesso a barreira hematoencefálica e atinge o LCR, onde aumenta a atividade da β -glucocerebrosidase e os níveis de α -sinucleína. No entanto, são necessários ensaios clínicos controlados por placebo para avaliar se a terapêutica com ambroxol está associada a alterações na progressão natural da DP. (81)

5.2.6 A Microbiota como alvo terapêutico

A microbiota intestinal atua como moduladora do SNC, e vice-versa, através do eixo microbiota-intestino-cérebro. Sabe-se que 80% dos doentes com DP apresentam disfunção gastrointestinal, como a obstipação, podendo esta surgir anos antes do aparecimento dos sintomas motores da doença. Este facto pode sugerir que a obstipação pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da DP, podendo anteceder o seu diagnóstico. (82,83)

Evidências de estudos em animais e humanos, que visam a compreensão da origem intestinal associada à DP, demonstram que a disbiose da flora intestinal pode promover o crescimento de bactérias que podem contribuir para a acumulação de α -

sinucleína no sistema nervoso entérico, podendo esta, conseqüentemente, migrar para o sistema nervoso central, através do nervo vago, conferindo um possível mecanismo para o desenvolvimento da DP esporádica. (82–84)

Esta disbiose intestinal surge como consequência do desequilíbrio da composição da microbiota intestinal, com predomínio e crescimento excessivo de certas espécies prejudiciais ao organismo, que podem levar a alterações na permeabilidade intestinal e na função da barreira intestinal, afetando as células epiteliais gastrointestinais, o sistema imunológico e o sistema nervoso entérico. (85)

Embora não haja consenso nos estudos em humanos relativos aos gêneros bacterianos mais relevantes para a DP, observou-se que algumas das bactérias que têm capacidade de produzir ácidos gordos de cadeia curta, como o butirato, que apresentam propriedades anti-inflamatórias, encontram-se diminuídas na microbiota de doentes com DP em comparação com o grupo controlo (sem a doença). Estes gêneros são: *Lachnospiraceae* (*Coprococcus*, *Blautia*, *Roseburia*, *Lachnospira*, *Fusicatenibacter* e *Dorea*), *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Bacteroides* e *Prevotella*. (85,86) Desta forma, a composição bacteriana intestinal demonstra ser relevante na DP, apresentando-se o transplante da microbiota fecal, como uma abordagem terapêutica promissora no tratamento desta patologia. Este método consiste na obtenção de fezes de doadores saudáveis sendo, posteriormente, submetidas a um procedimento de purificação e, em seguida, o líquido filtrado com os microorganismos isolados destas são inoculados no intestino de doentes com DP, via oral, nasal ou retal. (68,87) Em 2019 foi publicado o primeiro caso humano com o transplante da microbiota fecal num doente com DP. Um homem de 71 anos, com DP há 7 anos, foi submetido ao transplante da microbiota fecal para tratar a obstipação crónica (com duração superior a 3 anos), um sintoma comum associado à doença. Como resultado, verificou-se um alívio quase imediato dos sintomas da obstipação (em 5 minutos) e o tremor nos membros inferiores também foi significativamente reduzido. O tremor de repouso numa das suas pernas reapareceu gradualmente, sendo, no entanto, menos grave do que antes do transplante. (88) Estudos mais recentes, com 11 doentes demonstraram melhorias tanto na sintomatologia motora como na não motora da DP, após o transplante da microbiota fecal, via tubo nasoduodenal. Outro estudo com 15 doentes mostrou melhorias no sono, qualidade de vida e redução de sintomas motores, ansiedade e depressão após um mês do transplante da microbiota fecal. No acompanhamento da coorte anterior, após três meses, os doentes mantiveram melhorias significativas. (89)

6 Transplante com iPSCs

Uma abordagem terapêutica promissora para abordar a questão da neurodegeneração subjacente à DP é a terapia celular, apresentando um grande potencial na reposição dos neurónios dopaminérgicos perdidos. (90)

Os recentes desenvolvimentos na reprogramação de células específicas do doente permitiram o desenvolvimento células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), tendo estas vindo a ser consideradas uma terapêutica celular promissora na abordagem terapêutica da neurodegeneração subjacente à DP. Estas células-tronco pluripotentes têm a capacidade de se diferenciarem em diversas linhagens celulares, como neurónios dopaminérgicos. (91,92)

As iPSCs surgem como alternativa às células-tronco embrionárias humanas, que são também células-tronco pluripotentes, apresentando vantagens que podem compensar as limitações associadas ao uso destas últimas, como a ausência de questões éticas, uma vez que não utilizam embriões humanos. Da mesma forma, a abordagem terapêutica com as iPSCs demonstrou ser mais segura e reduzir o risco de rejeição imunológica, uma vez que têm a possibilidade de serem obtidas a partir de células específicas do doente, através de um método menos invasivo. (68,91)

Ensaio clínico em primatas não humanos utilizando iPSCs demonstraram resultados promissores, incluindo um aumento da sobrevivência celular e redução da resposta imunológica de linfócitos e da micróglia na presença de histocompatibilidade. Além disso, na análise *post-mortem* do tecido cerebral, após o transplante de iPSCs, verificou-se uma sobrevida notável dos neurónios dopaminérgicos. (68,92) A formação de tumores não se verificou nos animais do estudo. (93) No entanto, apesar destes resultados obtidos em modelos primatas não humanos, a eficácia das iPSCs em doentes com DP ainda é desconhecida. Neste sentido, em 2018, o primeiro ensaio clínico foi iniciado no Japão para tratar doentes com DP moderada, utilizando células precursoras dos neurónios dopaminérgicos obtidas a partir de iPSCs, cujos resultados ainda são desconhecidos. Este é um ensaio clínico de fase I/II não randomizado, sem grupo controlo e aberto, com um tamanho amostral de 7 doentes com DP, com idades entre os 50 e 69 anos, com a duração da doença superior a 5 anos, devendo apresentar uma resposta à L-dopa superior a 30%. (93) Deve ser tido também em consideração o estado geral dos doentes uma vez que têm de resistir à operação cirúrgica e

posteriormente à imunossupressão. Durante um ano após a cirurgia, os doentes deste ensaio clínico fazem terapêutica com um imunossupressor (tacrolimus). (93,94)

O transplante nos doentes ocorre sob anestesia geral, sendo que cerca de aproximadamente cinco milhões de células são transplantadas estereotaxicamente através de orifícios no putâmen bilateral (Figura 16).

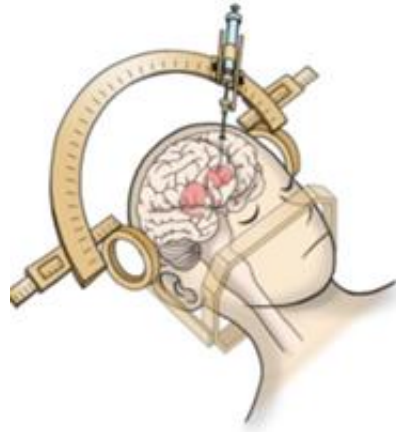


Figura 16- Procedimento cirúrgico: implantação das células no putâmen bilateral através de orifícios usando um dispositivo estereotáxico (93)

7 Conclusões

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa à qual estão associados sintomas motores e não motores. As terapêuticas atuais permitem apenas o alívio sintomático, não impedindo a progressão da doença. Com a neurodegeneração progressiva, verifica-se uma redução da eficácia do tratamento sintomático a longo prazo. Nomeadamente, a terapêutica prolongada com L-dopa oral, o medicamento mais eficaz no alívio dos sintomas motores, leva ao aparecimento de complicações motoras, incluindo flutuações motoras e discinesia. Neste sentido há a necessidade dos doentes iniciarem uma terapêutica adjuvante, com os iCOMT e iMAO-B, reduzindo as doses de administração necessárias de L-dopa. As terapêuticas sintomáticas em desenvolvimento incluem, reformulações de L-dopa, na tentativa de criar um estímulo contínuo/fisiológico dos recetores dopaminérgicos do corpo estriado, reduzindo complicações motoras associadas à administração da L-dopa oral, através de uma perfusão subcutânea, menos invasiva (ND0612). O tavadon, como agonista dopaminérgico parcial e altamente seletivo para os recetores D1/D5, promove um alívio sustentado dos sintomas motores e um menor risco de efeitos adversos face aos ADs atuais. A opicapona, com indicação para a DP inicial como terapêutica adjuvante da L-dopa pode prevenir o desenvolvimento de complicações motoras, desta última, a longo prazo. A combinação de doses reduzidas de pramipexol e rasagilina (P2B001) teve como objetivo reduzir os efeitos adversos associados às doses padrão de pramipexol, nomeadamente distúrbios do controlo de impulsos e alucinações. O dipraglurant como inibidor alostérico do recetor metabotrópico de glutamato 5, com atividade anti-discinesica. Dadas as limitações do tratamento sintomático atual, há um foco crescente no desenvolvimento de terapêuticas inovadoras que visam a neurodegeneração subjacente à DP, no sentido de retardar a sua progressão. Embora os mecanismos subjacentes à fisiopatologia da DP ainda não sejam completamente compreendidos, há compostos em ensaios clínicos que têm vindo a revelar-se potenciais candidatos para retardar a neurodegeneração, como o exenatide (agonista GLP-1) e a terazosina (que tem como alvo a disfunção mitocondrial). Os compostos que têm como alvo a α -sinucleína atuando como pequenas moléculas inibidoras da sua agregação e vacinas que promovem a sua eliminação e impedem a sua propagação também parecem ser promissoras. Para além dos anteriores, compostos que têm como alvo as enzimas LRRK2 e glucocerebrosidase, bem como a microbiota intestinal e o transplante com

células pluripotentes induzidas também estão a ser avaliados em ensaios clínicos. Apesar de todo o desenvolvimento, ainda nenhum composto foi aprovado como terapêutica modificadora da DP.

Referências Bibliográficas

1. Latif S, Jahangeer M, Maknoon Razia D, Ashiq M, Ghaffar A, Akram M, et al. Dopamine in Parkinson's disease. Vol. 522, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2021. p. 114–26.
2. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: From James Parkinson to the concept of prodromal disease. Vol. 9, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
3. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Vol. 373, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2009. p. 2055–66.
4. Cabreira V, Massano J. Parkinson's disease: Clinical review and update. *Acta Med Port*. 2019;32(10):661–70.
5. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug 1;91(8):795–808.
6. Haider A, Elghazawy NH, Dawood A, Gebhard C, Wichmann T, Sippl W, et al. Translational molecular imaging and drug development in Parkinson's disease. Vol. 18, *Molecular Neurodegeneration*. BioMed Central Ltd; 2023.
7. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 2284–303.
8. Prof Yoav Ben-Shlomo, Sirwan Darweesh, Jorge Llibre-Guerra, Prof Connie Marras, Marta San Luciano, Prof Caroline Tanner. The epidemiology of Parkinson's disease. *THE LANCET*. 2024;403(10423):283–92.
9. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 23;3:1–21.
10. *Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology 2020*.
11. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. *Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology*. 2019.

12. Nagatsu T, Nakashima A, Watanabe H, Ito S, Wakamatsu K. Neuromelanin in Parkinson's Disease: Tyrosine Hydroxylase and Tyrosinase. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
13. Joseph V. Campellone MD of N, Cooper Medical School at Rowan University, Camden N. A.D.A.M. 2024. MedlinePlus.
14. Higinbotham AS, Kilbane CW. The gastrointestinal tract and Parkinson's disease. Vol. 13, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media SA; 2023.
15. Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. Vol. 386, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2015. p. 896–912.
16. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. Vol. 27, European Journal of Neurology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 27–42.
17. Di Luca DG, Reyes NGD, Fox SH. Newly Approved and Investigational Drugs for Motor Symptom Control in Parkinson's Disease. Drugs. 2022 Jul 1;82(10):1027–53.
18. Leta V, Klingelhofer L, Longardner K, Campagnolo M, Levent HÇ, Aureli F, et al. Gastrointestinal barriers to levodopa transport and absorption in Parkinson's disease. Vol. 30, European Journal of Neurology. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 1465–80.
19. Albin RL, Leventhal DK. The missing, the short, and the long: Levodopa responses and dopamine actions. Ann Neurol. 2017 Jul 1;82(1):4–19.
20. Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. Curr Neuropharmacol. 2017 Oct 13;16(8):1239–52.
21. Aradi SD, Hauser RA. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. Vol. 17, Neurotherapeutics. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1339–65.
22. Shackelford MR, Mishra V, Mari Z. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel may improve treatment-resistant freezing of gait in Parkinson's disease. Vol. 7, Clinical Parkinsonism and Related Disorders. Elsevier Ltd; 2022.

23. Aquilonius SM, Nyholm D. Development of new levodopa treatment strategies in Parkinson's disease—from bedside to bench to bedside. Vol. 122, *Upsala Journal of Medical Sciences*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 71–7.
24. Nyholm D, Jost WH. Levodopa–entacapone–carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real-world experience and practical guidance. Vol. 15, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. SAGE Publications Ltd; 2022.
25. Hauser RA, Lewitt PA, Waters CH, Grosset DG, Blank B. The Clinical Development of Levodopa Inhalation Powder. Vol. 46, *Clinical Neuropharmacology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 66–78.
26. Fabbri M, Ferreira JJ, Rascol O. COMT Inhibitors in the Management of Parkinson's Disease. *CNS Drugs* [Internet]. 2022;36(3):261–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00888-9>
27. Regensburger M, Ip CW, Kohl Z, Schrader C, Urban PP, Kassubek J, et al. Clinical benefit of MAO-B and COMT inhibition in Parkinson's disease: practical considerations. Vol. 130, *Journal of Neural Transmission*. Springer; 2023. p. 847–61.
28. Willman C TP. Tolcapone. 2023 Jul 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32809428.
29. Muranova A SE. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Combination Therapy. 2023 Dec 7. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 38261678.
30. Salamon A, Zádori D, Szpisjak L, Klivényi P, Vécsei L. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Dec 12;20(18):2201–7.
31. Feldman M, Margolesky J. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: a review. Vol. 133, *International Journal of Neuroscience*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 532–43.
32. Torti M, Bravi D, Vacca L, Stocchi F. Are All Dopamine Agonists Essentially the Same? *Drugs*. 2019 May 1;79(7):693–703.

33. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. Vol. 33, *CNS Drugs*. Springer International Publishing; 2019. p. 905–18.
34. Chen XT, Zhang Q, Wen SY, Chen FF, Zhou CQ. Efficacy and safety of non-ergot dopamine-receptor agonists as an adjunct to levodopa in advanced Parkinson's disease: A network meta-analysis. Vol. 30, *European Journal of Neurology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 762–73.
35. Raeder V, Boura I, Leta V, Jenner P, Reichmann H, Trenkwalder C, et al. Rotigotine Transdermal Patch for Motor and Non-motor Parkinson's Disease: A Review of 12 Years' Clinical Experience. Vol. 35, *CNS Drugs*. Adis; 2021. p. 215–31.
36. Singh R, Parmar M. Pramipexole. In: *StatPearls* [Internet]. 2024.
37. Rewane A, Patel P, Nagalli S. Ropinirole. 2024.
38. Duarte P, Cuadrado A, León R. Monoamine Oxidase Inhibitors: From Classic to New Clinical Approaches. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 229–59.
39. Tan YY, Jenner P, Chen S Di. Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. Vol. 12, *Journal of Parkinson's Disease*. IOS Press BV; 2022. p. 477–93.
40. Jost WH. A critical appraisal of MAO-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. Vol. 129, *Journal of Neural Transmission*. Springer; 2022. p. 723–36.
41. Wang K, Liu ZH, Li XY, Li YF, Li JR, Hui JJ, et al. Efficacy and safety of selegiline for the treatment of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 15, *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers Media SA; 2023.
42. Asano H, Tian YS, Hatabu A, Takagi T, Ueda M, Ikeda K. Safety comparisons among monoamine oxidase inhibitors against Parkinson's disease using FDA adverse event reporting system. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1).
43. Müller T. Safinamide in the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2020 Aug 1;10(4):195–204.

44. Chang C, Ramphul K. Amantadine. Amantadine. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
45. Pirker W, Katzenschlager R, Hallett M, Poewe W. Pharmacological Treatment of Tremor in Parkinson's Disease Revisited. Vol. 13, Journal of Parkinson's Disease. IOS Press BV; 2023. p. 127–44.
46. Dragašević-Mišković N, Petrović I, Stanković I, Kostić VS. Chemical management of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease patients. Vol. 20, Expert Opinion on Pharmacotherapy. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 219–30.
47. Stanley N, Caroff M, Rakesh Jain M, James F, Morley MP. Revisiting amantadine as a treatment for drug-induced movement disorders. ANNALS OF CLINICAL PSYCHIATRY . 2020;32((3)):198–208.
48. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. Vol. 67, Neurology India. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2019. p. 968–78.
49. Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Vol. 292, Journal of Internal Medicine. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 764–78.
50. Fariba KA, Gupta V. Deep Brain Stimulation. StatPearls [Internet]; 2023.
51. Church FC. Review treatment options for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease. Vol. 11, Biomolecules. MDPI; 2021.
52. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan;20(1):5–15.
53. McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, Fiske B, Mursaleen L, Fuest R, et al. Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2023 Update. J Parkinsons Dis. 2023;13(4):427–39.
54. Giladi N, Gurevich T, Djaldetti R, Adar L, Case R, Leibman-Barak S, et al. ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in patients with Parkinson's disease and motor response fluctuations: A randomized, placebo-controlled phase 2 study. Parkinsonism Relat Disord. 2021 Oct 1;91:139–45.

55. Alberto J Espay, Fabrizio Stocchi, Rajesh Pahwa, Alberto Albanese, Aaron Ellenbogen, Joaquim J Ferreira, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous levodopa-carbidopa infusion (ND0612) for Parkinson's disease with motor fluctuations (BouNDless): a phase 3, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *THE LANCET NEUROLOGY*. 2024;
56. Bezard E, Gray D, Kozak R, Leoni M, Combs C, Duvvuri S. Rationale and Development of Tavapadon, a D1/D5-Selective Partial Dopamine Agonist for the Treatment of Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2023 Mar 31;23(4):476–87.
57. Hauser RA, Giladi N, Poewe W, Brotchie J, Friedman H, Oren S, et al. P2B001 (Extended Release Pramipexole and Rasagiline): A New Treatment Option in Development for Parkinson's Disease. Vol. 39, *Advances in Therapy*. Adis; 2022. p. 1881–94.
58. C Warren Olanow, Robert A Hauser, Daniel J Burdick, Rohit Dhall, Joy Antonelle de Marcaida, Ramon A Gil, et al. A Randomized Phase 3 Study Comparing P2B001 to its Components (Low-Dose Extended-Release Rasagiline and Pramipexole) and to Optimized Doses of Marketed Extended-Release Pramipexole in Early Parkinson's Disease. *International Parkinson and Movement Disorder Society*. 2023;
59. Ferreira JJ, Poewe W, Rascol O, Stocchi F, Antonini A, Moreira J, et al. Opicapone as an Add-on to Levodopa in Patients with Parkinson's Disease Without Motor Fluctuations: Rationale and Design of the Phase III, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled EPSILON Trial. *Neurol Ther*. 2022 Sep 1;11(3):1409–25.
60. Kalinderi K, Papaliagkas V, Fidani L. GLP-1 Receptor Agonists: A New Treatment in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Mar 29;25(7):3812. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/7/3812>
61. Nowell J, Blunt E, Gupta D, Edison P. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. Vol. 89, *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd; 2023.

62. Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. Vol. 186, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2022.
63. Vijiaratnam N, Girges C, Auld G, Chau M, Maclagan K, King A, et al. Exenatide once weekly over 2 years as a potential disease-modifying treatment for Parkinson's disease: Protocol for a multicentre, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, phase 3 trial: The Exenatide-PD3' study. *BMJ Open*. 2021 May 28;11(5).
64. Taha Alqahtani, Sharada L. Deore, Anjali A. Kide, Bhavana A. Shende, Ritika Sharma, Rita Dadarao Chakole, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, Huntington's disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis -An updated review. 2023;71:83–92.
65. Capriglia F, Burgess T, Bandmann O, Mortiboys H. Clinical Trial Highlights: Modulators of Mitochondrial Function. Vol. 13, *Journal of Parkinson's Disease*. IOS Press BV; 2023. p. 853–66.
66. Schultz JL, Brinker AN, Xu J, Ernst SE, Tayyari F, Rauckhorst AJ, et al. A pilot to assess target engagement of terazosin in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022 Jan 1;94:79–83.
67. Simuni T. Isradipine versus placebo in early Parkinson disease a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):591–8.
68. Pardo-Moreno T, García-Morales V, Suleiman-Martos S, Rivas-Domínguez A, Mohamed-Mohamed H, Ramos-Rodríguez JJ, et al. Current Treatments and New, Tentative Therapies for Parkinson's Disease. Vol. 15, *Pharmaceutics*. MDPI; 2023.
69. Du XY, Xie XX, Liu RT. The role of α -synuclein oligomers in parkinson's disease. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–17.
70. Smit JW, Basile P, Prato MK, Detalle L, Mathy FX, Schmidt A, et al. Phase 1/1b Studies of UCB0599, an Oral Inhibitor of α -Synuclein Misfolding, Including a Randomized Study in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2022 Oct 1;37(10):2045–56.

71. Vidović M, Rikalovic MG. Alpha-Synuclein Aggregation Pathway in Parkinson's Disease: Current Status and Novel Therapeutic Approaches. Vol. 11, Cells. MDPI; 2022.
72. Gennaro Pagano MD, PhD, Kirsten I. Taylor PhD, Judith Anzures-Cabrera PhD, Maddalena Marchesi MD, Tanya Simuni MD, Kenneth Marek MD, PhD, et al. Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2022;387:421-432.
73. Anthony E. Lang MD, Andrew D. Siderowf MD, Eric A. Macklin PhD, Werner Poewe MD, David J. Brooks MD, Hubert H. Fernandez MD, et al. Trial of Cinpanemab in Early Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2022;387:408-420.
74. Poewe W, Seppi K, Marini K, Mahlknecht P. New hopes for disease modification in Parkinson's Disease. Vol. 171, Neuropharmacology. Elsevier Ltd; 2020.
75. Poewe W, Volc Di, Seppi K, Medori R, Lührs P, Kutzelnigg A, et al. Safety and Tolerability of Active Immunotherapy Targeting α -Synuclein with PD03A in Patients with Early Parkinson's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 1 Study. J Parkinsons Dis. 2021;11(3):1079–89.
76. Fracp V, Morris HR, Foltynie T, Foltynie T, Vijjaratnam N, Simuni T, et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease [Internet]. Vol. 20, Review Lancet Neurol. 2021. Available from: www.thelancet.com/neurology
77. Madureira M, Connor-Robson N, Wade-Martins R. "LRRK2: Autophagy and Lysosomal Activity." Vol. 14, Frontiers in Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2020.
78. Romano R, Bucci C. Antisense therapy: a potential breakthrough in the treatment of neurodegenerative diseases. Vol. 19, Neural Regeneration Research. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2024. p. 1027–35.
79. Azeggagh S, Daniel |, Berwick C, Berwick DC. The development of inhibitors of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) as a therapeutic strategy for Parkinson's disease: the current state of play. 2021; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.v179.8/issuetoc>

80. Do J, McKinney C, Sharma P, Sidransky E. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. Vol. 14, *Molecular Neurodegeneration*. BioMed Central Ltd.; 2019.
81. Stephen Mullin, Laura Smith, Katherine Lee, Gayle D'Souza, Philip Woodgate, Josh Elflein, et al. Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations. *JAMA Neurol* 2020 Apr; 77(4): 427–434.
82. Zhu M, Liu X, Ye Y, Yan X, Cheng Y, Zhao L, et al. Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
83. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. Vol. 35, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology; 2022.
84. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. Vol. 19, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 179–94.
85. Li Z, Liang H, Hu Y, Lu L, Zheng C, Fan Y, et al. Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: A systematic review. *CNS Neurosci Ther*. 2023 Jan 1;29(1):140–57.
86. Shen T, Yue Y, He T, Huang C, Qu B, Lv W, et al. The Association Between the Gut Microbiota and Parkinson's Disease, a Meta-Analysis. Vol. 13, *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2021.
87. Segal A, Zlotnik Y, Moyal-Atias K, Abuhasira R, Ifergane G. Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease – A case series. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Aug 1;207.
88. Huang H, Xu H, Luo Q, He J, Li M, Chen H, et al. Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: A case report. *Medicine (United States)*. 2019 Jun 1;98(26).

89. Matheson JAT, Holsinger RMD. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Neurodegenerative Diseases: A Review. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2023.
90. Shastry S, Hu J, Ying M, Mao X. Cell Therapy for Parkinson's Disease. Vol. 15, Pharmaceutics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
91. Kolagar TA, Farzaneh M, Nikkar N, Khoshnam SE. Human Pluripotent Stem Cells in Neurodegenerative Diseases: Potentials, Advances and Limitations. Vol. 15, Current stem cell research & therapy. NLM (Medline); 2020. p. 102–10.
92. Stoddard-Bennett T, Pera RR. Treatment of Parkinson's disease through personalized medicine and induced pluripotent stem cells. Vol. 8, Cells. MDPI; 2019.
93. Takahashi J. iPS cell-based therapy for Parkinson's disease: A Kyoto trial. Regen Ther. 2020 Mar 1;13:18–22.
94. Morizane A. Cell therapy for Parkinson's disease with induced pluripotent stem cells. Vol. 43, Inflammation and Regeneration. BioMed Central Ltd; 2023.