

---

---

**ARTIGO ORIGINAL**

---

---

**AGENTES NEUROPROTETORES PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA****NEUROPROTECTIVE AGENTS FOR PARKINSON DISEASE TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE**

Bianca Larissa Sapelli <sup>1</sup>  
Mathias Von Den Bylaardt Krause <sup>2</sup>  
Iane Franceschet de Sousa <sup>3</sup>  
Luciana Santos Pimentel <sup>4</sup>  
DOI: <https://doi.org/10.63845/y9hpkm48>

**RESUMO**

**Introdução:** A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando cerca de 1% das pessoas acima de 60 anos. Sabe-se que ela decorre principalmente da perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra mesencefálica. As manifestações motoras são as mais evidentes, incluindo tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. Seu tratamento é baseado na reposição de dopamina. Até então, agentes neuroprotetores, com a capacidade de diminuir sua progressão, são pouco estudados. Diante desse cenário, torna-se imprescindível a busca de estudos que mostrem agentes com capacidade neuroprotetora. **Objetivo:** Sintetizar as evidências disponíveis na literatura acerca do efeito neuroprotetor de agentes utilizados na doença de Parkinson, bem como sua repercussão clínica. **Método:** A revisão sistemática foi desenvolvida conforme o protocolo PRISMA. A pesquisa foi realizada nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, Embase e PubMed. Os artigos foram selecionados separadamente por dois autores. Os artigos discordantes foram excluídos ou incluídos na seleção final com o auxílio de um terceiro autor. **Resultados:** 401 estudos foram avaliados, sendo selecionados um total de 14 artigos. Diversos agentes foram investigados, incluindo fármacos, suplementos nutricionais e fitoterápicos. Apenas cinco estudos relataram diminuição da progressão da doença, indicando um possível efeito neuroprotetor. **Conclusão:** Não existe nenhum estudo comprovando a existência de agentes com efeitos neuroprotetores na Doença de Parkinson. Entretanto, alguns agentes demonstraram ter um potencial efeito neuroprotetor, que precisa ser confirmado por estudos maiores.

**Descritores:** Doença de Parkinson. Agente neuroprotetor. Neuroproteção.

**ABSTRACT**

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina – Araranguá (SC), Brasil. Email: biancasapelli.ufsc@gmail.com

<sup>2</sup> Discente do curso de Medicina. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina – Araranguá (SC), Brasil. Email: vkmathias01@gmail.com

<sup>3</sup> Docente do curso de Medicina. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina – Araranguá (SC), Brasil. Email: iane.franceschet@ufsc.br

<sup>4</sup> Docente do curso de Medicina. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina – Araranguá (SC), Brasil. Email: luciana.pimentel@ufsc.br

**Introduction:** Parkinson disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder, affecting about 1% of people over 60 years old. It is characterized by death of dopaminergic neurons of midbrain's substantia nigra. Motor symptoms, including resting tremor, bradykinesia, rigidity and postural instability, are the disease's most evident manifestations. The current PD treatment is based on dopamine supplementation. However, neuroprotective agents that can delay disease progression have been barely studied. Therefore, it is vitally important conducting researches to investigate agents with neuroprotective potential. **Objective:** To synthesize the available evidence in the literature regarding the neuroprotective effect of agents used in the Parkinson disease's treatment and their clinical impact. **Methods:** A systematic review was conducted following the PRISMA protocol. The search was performed in the databases: Virtual Health Library, Embase and PubMed. Two authors separately selected the articles, and any discrepancies were solved with a third author's assistance. **Results:** 401 studies were evaluated, and 14 articles were included in the review. Several agents, including drugs, nutritional supplements and herbal products, were investigated as potential neuroprotective agents. Only five studies reported a decrease in disease progression, suggesting a possible neuroprotective effect. **Conclusion:** There is currently no study confirming the existence of agents with neuroprotective effects in Parkinson's disease. However, some agents have shown potential neuroprotective effects that need to be confirmed by larger studies. Further robust researches are warranted, and the search for new agents able to delay PD progression should be encouraged.

**Keywords:** Parkinson disease. Neuroprotective agent. Neuroprotection.

## INTRODUÇÃO

A transição epidemiológica alterou o padrão saúde-doença, sendo hoje as doenças crônico-degenerativas não transmissíveis a principal causa de adoecimento e morte nos países desenvolvidos<sup>(1)</sup>. Em vista disso, a prevalência de doenças neurodegenerativas vêm aumentando na população mundial, sendo a DP o segundo distúrbio neurodegenerativo mais prevalente no mundo, afetando 0,3% da população geral e 1% dos maiores de 60 anos<sup>(2)</sup>

A doença de Parkinson foi inicialmente descrita em 1817 por James Parkinson, sendo conhecida como "paralisia agitante"<sup>(3)</sup>. Na maioria dos casos, sua etiologia tem caráter multifatorial, com interação entre fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais, produtos químicos tóxicos e traumatismo cranioencefálico podem aumentar o risco. Mutações genéticas são identificadas somente em 5% a 10% dos casos<sup>(4)</sup>. Sabe-se que a patogênese está associada à morte de neurônios dopaminérgicos, possivelmente desencadeada pela interação entre estresse oxidativo, agregação proteica, excitotoxicidade, processo inflamatório e disfunção mitocondrial. Ocorre formação de corpos de Lewy com predomínio da  $\alpha$ -sinucleína anormalmente agregada<sup>(5)</sup>. A degeneração é mais expressiva na substância negra compacta e em suas fibras nigroestriatais, o que justifica as alterações motoras<sup>(6)</sup>.

A DP produz manifestações clínicas motoras e não motoras, sendo que os achados clássicos da doença são as manifestações motoras, que incluem: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural<sup>(7)</sup>. Entre as manifestações não motoras, as alterações cognitivas podem estar presentes, com redução da atenção, déficits visuoespaciais e distúrbios de memória. Alterações de sono também podem ocorrer, com a apresentação de sonhos vívidos, atividade hipermotora durante o sono REM (*rapid eye movement*) e sonolência diurna<sup>(8)</sup>. De acordo com Postuma e colaboradores (2015), o

diagnóstico da DP é baseado nos achados clínicos, podendo ser guiado pelo *Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease* (MDS-PD Criteria)<sup>(9)</sup>. Não existem marcadores biológicos ou exames de imagem que confirmem o diagnóstico<sup>(8)</sup>.

No tratamento atual da DP, o foco está no controle dos sintomas, sendo a reposição de dopamina, neurotransmissor afetado pelo processo patológico, o ponto principal no manejo da doença<sup>(10)</sup>. Entre os medicamentos dopaminérgicos, podem ser utilizados a levodopa, os inibidores da monoaminoxidase B (IMAO-B), os agonistas dopaminérgicos e os inibidores da Catecol orto-Metiltransferase (COMT). Anticolinérgicos e amantadina são agentes não dopaminérgicos menos utilizados. O tratamento das manifestações não motoras é bem diversificado, sendo direcionado para cada queixa<sup>(11)</sup>. Nos primeiros anos de tratamento, a doença mantém uma progressão lenta. Entretanto, após esse período inicial, a maioria dos pacientes apresenta uma menor resposta às drogas, resultando em intensificação das manifestações clínicas da doença<sup>(12)</sup>.

A pesquisa de agentes neuroprotetores vem ganhando destaque devido a grande incidência de doenças neurodegenerativas<sup>(13)</sup>. O termo neuroproteção engloba estratégias que visam retardar ou prevenir a evolução da DP<sup>(14)</sup>. Existem diversos mecanismos envolvidos na patogênese da DP que podem ser alvos de agentes neuroprotetores, como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, agregação e dobramento anormal de proteínas, neuroinflamação, excitotoxicidade, perda de fatores tróficos e apoptose celular<sup>(5)</sup>. Toth (2021) destaca que a neuroproteção pode ser classificada em três grupos, (1) abordagens farmacológicas, que englobam anti-inflamatórios, agonistas e antagonistas de neurotransmissores, antioxidantes e fitoterápicos; (2) abordagens não farmacológicas, que incluem exercício físico e controle dietético; (3) abordagens celulares e genéticas<sup>(15)</sup>.

Uma questão ainda não consolidada na literatura é a avaliação do efeito neuroprotetor, pois não existe até o momento um método específico que o detecte com precisão. A prática mais comum é realizar um exame neurológico e utilizar escalas de estratificação que avaliam a progressão clínica da doença. A escala mais difundida é a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS*) desenvolvida em 1980 e atualizada recentemente pela Sociedade dos Distúrbios do Movimento (*Movement Disorder Society – MDS*). Essa escala é dividida em quatro partes, na qual a parte I avalia as experiências não motoras na vida diária, a parte II avalia as experiências motoras na vida diária, a parte III é destinada ao exame motor e a parte IV às complicações motoras<sup>(5,16)</sup>.

Diversos estudos envolvendo fármacos, suplementos nutricionais, dietas e exercício físico buscaram possíveis efeitos neuroprotetores desses agentes, entretanto sem nenhum resultado conclusivo<sup>(17)</sup>. Ante o exposto, essa revisão sistemática objetivou sintetizar as evidências disponíveis na literatura acerca do efeito neuroprotetor de agentes utilizados na doença de Parkinson, bem como sua repercussão clínica.

## MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e foi registrada no sistema PROSPERO de catálogo de revisões sistemáticas (424442).

O delineamento desta pesquisa considerou os critérios PICO: indivíduos com doença de Parkinson como população (*population*); uso de agentes neuroprotetores como intervenção (*intervention*); placebo ou indivíduos sem tratamento neuroprotetor como comparação (*comparison*); e como desfecho (*outcomes*), evidências de melhora no curso da doença e neuroproteção.

Foram incluídos neste estudo os ensaios clínicos randomizados que abordaram o uso de agentes com suposto efeito neuroprotetor em humanos com doença de Parkinson, disponíveis em texto completo e que foram publicados entre os anos de 2012 e 2022. Foram excluídos os estudos não randomizados, cuja publicação ocorreu fora do período citado, estudos que abordaram outras doenças além da DP ou que não relataram em seus resultados os efeitos da neuroproteção. Além disso, não foram elegíveis também estudos pilotos e de fase I ou II, ensaios em não humanos, artigos que não apresentaram resultados ou que não utilizaram método clínico para constatar neuroproteção no decorrer da pesquisa. Restrições de idioma não foram consideradas na busca inicial.

### Seleção dos artigos e extração de dados

A pesquisa nas bases de dados foi realizada no dia 05 de outubro de 2022. As bases utilizadas foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase e PubMed, nas quais foi aplicada a mesma chave de busca. Essa chave foi estruturada a partir dos descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH), e as palavras chaves utilizadas foram: ((neuroprotection) OR (neuroprotective agent)) AND (parkinson disease). Como cada base de dados apresentava estratégias de busca diferentes, os filtros utilizados para a seleção em cada uma delas estão descritos no Quadro 1.

A pesquisa foi feita por 2 autores (BLS e MVDBK) nas bases de dados já citadas. Os estudos selecionados foram agrupados no gerenciador de referências *Mendeley*®, cuja ferramenta de exclusão de duplicatas foi utilizada. Houve remoção manual dos artigos duplicados que não foram retirados pela ferramenta. Cada autor fez a seleção de forma independente em duas etapas: (1) seleção por título e resumo e (2) seleção por texto completo. Ao final de ambas as etapas, os autores fizeram uma discussão para entrar em consenso sobre todos os artigos selecionados. Um terceiro autor (IFS) foi consultado para definir sobre os estudos que os primeiros dois autores discordaram.

Cada autor fez separadamente uma tabela com os artigos selecionados por título e resumo, a qual foi aplicada no programa Microsoft Excel® Versão 7.0.25 para Windows®. Nessa planilha, foram descritas as seguintes características de cada estudo: número de identificação, título do artigo, tipo de estudo, intervenção, amostra, método para indicar neuroproteção, conclusão, menção à eficácia e motivo de exclusão. A partir dessa tabela, os autores puderam entrar em consenso para definir os trabalhos

selecionados para a revisão. Em seguida, outra planilha foi desenvolvida, contendo apenas os estudos escolhidos, que posteriormente resultaram na Tabela 1, apresentada nos resultados.

### **Avaliação da qualidade metodológica**

O risco de viés foi analisado por três autores (BLS, MFDBK e IFS), através do *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklists* (JBI) para ensaios clínicos randomizados, o qual questiona pontos como o cegamento de cada estudo, as similaridades entre os grupos teste e controle, uso correto de dados, análise estatística e apresentação enviesada de resultados.

Esses questionários possuem quatro opções de resposta: *Yes* (Y), *No* (N), *Unclear* (U) e *Not Applicable* (NA). O risco de viés é calculado pelo número percentual de respostas *No* ou *Unclear* em relação ao total de perguntas, sendo que uma resposta *Not Applicable* elimina uma unidade no valor total de questionamentos.

## **RESULTADOS**

### **Seleção dos estudos**

Inicialmente, a pesquisa nas bases de dados resultou em 487 artigos, dos quais 86 eram duplicatas. Dos 401 restantes, 355 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade. A seleção detalhada está esquematizada na Figura 1.

### **Características dos estudos**

Nesta revisão sistemática, foram incluídos estudos realizados em diversos países, sendo mais comum (28,57%) pesquisas conduzidas por autores do Reino Unido<sup>(18,19,20,21)</sup>, seguidos por autores dos Estados Unidos da América<sup>(22,23,24)</sup> (21,42%), Brasil<sup>(25)</sup> (7,14%), China<sup>(26)</sup> (7,14%), França<sup>(27)</sup> (7,14%), Índia<sup>(28)</sup> (7,14%), Irã<sup>(29)</sup> (7,14%), Itália<sup>(30)</sup> (7,14%) e Taiwan<sup>(31)</sup> (7,14%).

Todos os 14 estudos incluídos nesta revisão são ensaios clínicos randomizados controlados, sendo que apenas quatro estudos<sup>(18,20,23,30)</sup> não utilizaram placebo no grupo controle durante todo o ensaio. Em dois artigos<sup>(21,27)</sup>, o grupo controle passou a receber a intervenção após um período utilizando o placebo (intervenção tardia). Outros dois artigos<sup>(24,25)</sup> utilizaram dois grupos de intervenção, os quais receberam doses diferentes do agente estudado. Um dos estudos<sup>(20)</sup> conduziu uma investigação subsequente a outro ensaio<sup>(18)</sup>, com o objetivo de avaliar a continuidade do efeito do agente utilizado no grupo de intervenção após a suspensão do uso. Em relação ao cegamento, metade dos artigos eram duplo-cego<sup>(19,21,22,24,25,28,31)</sup>, seguidos por estudos open-label<sup>(20,23,27)</sup> (21,42%), simples-cego<sup>(19,26,30)</sup> (21,42%) e triplo-cego<sup>(29)</sup> (7,14%).

Os indivíduos com DP inseridos nos estudos tinham idade média de 61,95 anos na linha de base. A quantidade total de participantes incluídos nos 14 estudos foi de 1643, com amostras variando de 21<sup>(25)</sup> a 535<sup>(21)</sup> participantes no início dos estudos, sendo que metade dos artigos<sup>(18,20,23,25,27,28,30)</sup> tiveram, cada um, menos de 50 participantes. A perda de participantes também variou bastante entre os estudos,

partindo de nenhuma<sup>(18,20,23,25,26)</sup> a 145<sup>(21)</sup> perdas. Os detalhes dos estudos estão apresentados na Tabela 1, em anexo.

### Intervenção

Os artigos incluídos nesta revisão sistemática analisaram uma ampla gama de compostos em relação aos seus possíveis efeitos neuroprotetores. Apenas um estudo<sup>(21)</sup> avaliou o efeito neuroprotetor de um fármaco rotineiramente utilizado no tratamento da DP. A maioria dos estudos buscou avaliar agentes farmacológicos utilizados no tratamento de outras condições, como estatina<sup>(31)</sup>, quelante de ferro<sup>(27)</sup>, hipoglicemiantes<sup>(18,19,20,24)</sup> e anti-hipertensivo<sup>(22)</sup>. As demais classes avaliadas foram fitoterápicos<sup>(25,28,29)</sup>, aminoácidos<sup>(23,30)</sup> e suplementos<sup>(26)</sup>.

Os estudos avaliados apresentaram uma grande variação no tempo de intervenção, sendo o mais breve de 6 semanas<sup>(25)</sup> e o mais longo de 36 meses<sup>(22)</sup>. 42,85% dos estudos aplicaram a intervenção por um período entre 6 a 12 meses<sup>(18,19,20,24,29,31)</sup>. Entre os estudos restantes, uma metade<sup>(23,25,28,30)</sup> teve um tempo de intervenção inferior a 6 meses e a outra<sup>(21,22,26,27)</sup>, superior a 12 meses. A média de tempo de intervenção foi de 49 semanas, ou seja, menos de 1 ano de seguimento.

### Avaliação clínica da neuroproteção

Todos os estudos analisaram a neuroproteção com base na avaliação clínica do paciente e/ou através de exames complementares, realizados no início e no decorrer dos ensaios clínicos. Somente quatro estudos<sup>(18,19,20,31)</sup> avaliaram o efeito do agente após um período de *washout*. Em relação ao tratamento habitual, ou seja, os fármacos utilizados pelo paciente além do agente estudado, alguns estudos<sup>(18,19,20,22,23,25,26,29,30,31)</sup> deixaram explícito que a avaliação foi feita depois de sua administração (“on-medication”) ou durante a manhã, antes da administração dos fármacos (“off-medication”).

A avaliação clínica foi realizada por questionários e escalas que analisaram componentes motores, autonômicos, cognitivos e psiquiátricos. Entre os instrumentos utilizados, o principal foi a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS*), utilizada em todos os estudos. Além desse, o Questionário sobre a Doença de Parkinson 39 (*Parkinson's Disease Questionnaire 39 – PDQ-39*) foi aplicado pela metade dos estudos<sup>(18,19,21,22,24,25,29)</sup>. Ainda, outra escala utilizada para a avaliação da evolução da DP foi a escala de Hoehn e Yahr (*Hoehn and Yahr scale – H&Y*), aplicada em dois estudos<sup>(28,29)</sup>. Diversas outras escalas também foram utilizadas, mas sem muito enfoque na avaliação da DP.

Quatro artigos incluíram na avaliação exames de imagem como a ressonância magnética<sup>(25,27)</sup> e a tomografia computadorizada<sup>(23,31)</sup>. Um estudo<sup>(25)</sup> mensurou o nível plasmático de fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-derived neurotrophic factor - BDNF*) como preditor de neuroproteção.

### Efeito neuroprotetor

Nove artigos<sup>(21,22,23,24,25,27,29,30,31)</sup>, ou seja, 64,29% dos estudos não encontraram efeito neuroprotetor nos agentes analisados. Entre eles, três estudos<sup>(21,23,31)</sup> relataram somente efeitos benéficos sintomáticos, que cessaram após interromper a intervenção, ou seja, não foram neuroprotetores. Além disso, outro estudo<sup>(24)</sup>, além de não encontrar efeito neuroprotetor, recomendou não realizar mais investigações do agente para essa indicação. Em contrapartida, três artigos<sup>(25,27,29)</sup> apesar de não encontrarem uma possível capacidade neuroprotetora, sugeriram a realização de novos ensaios clínicos devido às limitações metodológicas.

Cinco estudos<sup>(18,19,20,26,28)</sup>, equivalentes a 35,71%, constataram que houve diminuição da progressão da DP entre o início e o fim da intervenção. Desses, dois<sup>(18,20)</sup> correspondem ao mesmo ensaio, sendo que o segundo fez uma avaliação prospectiva, e um terceiro estudo<sup>(19)</sup> avaliou o mesmo agente, chegando em uma conclusão semelhante. Um estudo<sup>(26)</sup> encontrou um possível efeito neuroprotetor sobre o componente cognitivo da DP. Apesar dos resultados promissores, é importante ressaltar que os cinco estudos sugeriram a necessidade de realizar novos ensaios clínicos, com maior número de participantes e com metodologia mais robusta, para confirmar o potencial neuroprotetor dos agentes em questão.

### Qualidade metodológica dos estudos

A análise do risco de viés, por meio da ferramenta JBI para ensaios clínicos randomizados, foi realizada separadamente pelos autores (BLS e MVDBK), com uma concordância de 78,57% entre os dois avaliadores. As divergências foram solucionadas por meio de debate e acordo mútuo, com auxílio de um terceiro autor (IFS).

O risco de viés médio foi de 26,92%, sendo que 50% dos artigos<sup>(19,22,24,26,29,30,31)</sup> apresentaram risco de viés inferior a 30%, configurando-os como de boa qualidade metodológica. O restante, apresentou risco de viés entre 30% e 50%. Entre os estudos que apresentaram algum indício de neuroproteção<sup>(18,19,20,26,28)</sup>, o risco de viés médio foi de 27,59%.

### DISCUSSÃO

O principal objetivo desta revisão sistemática foi sintetizar as evidências acerca do efeito neuroprotetor de agentes na doença de Parkinson e sua repercussão clínica. Baseado nisso, observou-se que ainda existem poucos indícios concretos na literatura acerca desse tema. Como já relatado, 35,71% dos estudos observados encontraram evidências de neuroproteção frente à intervenção usada, enquanto os outros 64,29% não demonstraram indício neuroprotetor ou foram inconclusivos. É importante observar o nível de evidência entre esses dois grupos de estudos: a média do risco de viés do primeiro grupo de artigos foi de 27,69%, enquanto os que não inferiram neuroproteção foi de 26,49%. Portanto,

pode-se concluir que a presença de melhora dos pacientes provavelmente não se deve a erros sistemáticos dos estudos.

Todavia, notou-se um padrão de baixa resolutividade dentre os artigos: tanto os que apresentaram alguma mudança, quanto os que não obtiveram conclusão, indicaram a repetição dos ensaios com modificação do tempo e da amostra - de maneira a rescindir as limitações de cada estudo.

Considerando a doença de Parkinson como ainda incurável em nossa realidade, o estudo da neuroproteção torna-se necessário e instigante pois é, atualmente, a ideia mais próxima que se tem de retardar a doença e modificar o prognóstico. Contudo, os resultados dessa revisão demonstraram o quão difícil tem sido desenvolver métodos que alterem o mecanismo fisiopatológico da DP. Isso se deve tanto pela complexidade do funcionamento do metabolismo cerebral, quanto pela quantidade de fatores que o envolve, além da dificuldade de mensurar a neuroproteção<sup>(5)</sup> – fator que se comprova pela diversidade de testes utilizados nos estudos.

Nesse caso, o critério de medida da neuroproteção adotado nesse artigo foram questionários que levam em consideração aspectos clínicos. Essa decisão foi tomada pois, como não estão definidos os fatores fisiopatológicos específicos que indicam modificação da enfermidade<sup>(32)</sup>, é mais interessante avaliar a progressão da doença de Parkinson através do benefício sintomático para o paciente. Diante disso, a melhor forma encontrada para determinar essa evolução consiste na avaliação das repercussões sintomatológicas – até porque, atualmente, o diagnóstico da patologia em questão é essencialmente clínico.

Diante disso, o questionário mais utilizado para a medição dos resultados foi o UPDRS, no qual, quanto mais alta a pontuação, mais agravada a sintomatologia do paciente. Todos os estudos incluíram o UPDRS na avaliação clínica dos pacientes. Entretanto, a forma com que ele foi utilizado não foi unificada. A maioria dos estudos<sup>(18,19,20,23,25,28,29,30)</sup> aplicou as quatro partes da escala, o restante focou somente na parte III, que avalia o exame físico motor, ou não aplicou a escala completa.

Sobre os indícios de neuroproteção, um dos agentes foi a *Trigonella foenum-graecum*<sup>(28)</sup>, uma planta medicinal, aplicada em 40 pacientes com DP durante 6 meses. Nesse caso, o grupo placebo apresentou um aumento muito mais significativo nos escores de UPDRS do que o grupo teste. Ou seja, o grupo que recebeu a intervenção teve um declínio sintomático menor que o grupo controle.

Um segundo estudo avaliou a atuação da exenatida<sup>(18)</sup> – medicamento da classe das sulfonilureias, utilizado no tratamento da diabetes *mellitus* – que foi administrada em 45 pacientes com DP moderado por 12 meses. Nesses indivíduos, houve melhora tanto do UPDRS quanto de testes não motores. O grupo placebo apresentou piora motora na escala UPDRS (ganho de pontuação), enquanto o grupo teste, além de não demonstrar declínio, também apresentou melhora (perdendo pontuação), resultando em uma diferença média de 4,9 pontos entre os dois. Contudo, uma limitação importante desse estudo é que os pacientes não foram cegados, devido ao alto orçamento de um placebo idêntico à intervenção. Um estudo prospectivo<sup>(20)</sup> testou novamente os pacientes após 12 meses da exposição, e o

benefício observado no grupo teste em relação ao grupo controle permaneceu no ano seguinte. Todavia, ambos os artigos apresentaram risco de viés maior que 30%.

Um quarto artigo <sup>(19)</sup> também descreveu a ação exenatida em uma amostra de 48 pacientes com DP durante 48 semanas, mas adicionando-a ao tratamento padrão que cada paciente já utilizava. Os pacientes apresentaram melhora nos escores do UPDRS III, inclusive após o washout de 12 semanas – mesmo que a diferença entre o grupo controle tenha diminuído, o benefício continuou significativo. Além disso, esse artigo apresentou um dos menores riscos de viés (15,38%).

O último estudo que evidenciou neuroproteção<sup>(26)</sup> utilizou como intervenção a coenzima Q10 combinada com creatina monoidratada em 75 pacientes com DP durante 18 meses, com um acompanhamento no 18º mês. Nesse artigo, apesar de as pontuações da escala UPDRS não terem apresentado diferença significativa, outro teste clínico (MoCA) demonstrou uma melhora importante no grupo teste. Cabe salientar que o estudo constatou um possível efeito protetor sobre o componente cognitivo da DP, não indicando interrupção da progressão das manifestações motoras. O risco de viés desse artigo foi de 23,07% de acordo com o JBI.

Vale ressaltar que nenhum outro artigo selecionado para esse estudo avaliou essas intervenções, de modo que não há, nessa revisão, outros ensaios clínicos que refutaram os resultados acima comentados.

Um ponto importante a ser abordado é o tempo de desenvolvimento de cada estudo. Sabe-se que a DP é uma patologia neurodegenerativa de progressão lenta, cujo diagnóstico é mais comum entre 50-70 anos <sup>(33)</sup>, mas pode haver pródromos até uma década antes<sup>(9,34)</sup>. Contudo, os estudos analisados apresentaram tempo de intervenção entre 6 e 144 semanas (3 anos), com média de menos de 1 ano entre os artigos. Esse período é curto se comparado à história natural da doença e a própria progressão de sintomas – fator esse indicado como limitação na maioria dos ensaios clínicos avaliados.

Outro destaque é o tamanho da amostra. Apesar de os artigos analisarem o número de indivíduos indicado pela análise estatística, as amostras são pequenas. A média foi de 117 pessoas por estudo, contudo, 50% dos estudos tiveram menos de 50 participantes. A DP não é uma doença rara – prevalência mundial de 1% na população maior de 60 anos <sup>(2)</sup> – e um número reduzido de pacientes avaliados colabora com a baixa resolutividade dos estudos – fator evidenciado na maioria dos artigos.

Por fim, algumas limitações podem ser consideradas. Inicialmente, a baixa quantidade de artigos que contemplaram os critérios de elegibilidade. Em segundo lugar, a maior dificuldade foi a grande variedade de métodos entre os artigos: cada estudo demonstrou características muito diferentes, dentre elas, alto desvio padrão no tamanho da amostra e intervalo de tempo, intervenções muito diferentes (inclusive de classes farmacológicas distintas) e conduta após o término da intervenção. Além disso, o método de medição de neuroproteção, que foi um dos maiores filtros desse estudo, apesar de padronizado – UPDRS – baseia-se em uma escala de avaliação subjetiva e avaliador-dependente. Portanto, apesar de ter validade de reconhecimento internacional, ainda assim possui suas limitações e

não consegue descrever com exatidão o efeito neuroprotetor. Todos esses fatores dificultaram o agrupamento e a comparação dos estudos entre si.

Todavia, apesar das restrições, essa revisão sistemática tem sua relevância ao demonstrar quais os fármacos já estudados e quais apresentaram ou não algum indício neuroprotetor. Além disso, as limitações apontadas incentivam que as novas pesquisas sejam estruturadas de maneira a resolver os obstáculos já identificados em ensaios clínicos anteriores. Dessa forma, espera-se aperfeiçoar o tratamento e o prognóstico dessa patologia que apresenta índices em ascensão, no intuito de melhorar a qualidade de vida de uma faixa etária cada vez mais significativa em nossa sociedade.

## CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática não encontrou nenhum estudo comprovando a existência de agentes com capacidade neuroprotetora na Doença de Parkinson. Foram encontrados cinco estudos que evidenciaram agentes que conseguiram reduzir a progressão da DP, demonstrando um potencial efeito neuroprotetor. Entretanto, os mesmos afirmam que novos estudos, com maior amostragem e metodologia mais robusta, precisam ser realizados para confirmação da capacidade neuroprotetora.

Ademais, acreditamos na importância deste trabalho, visto que são poucos os artigos de revisão sistemática que buscaram sintetizar as evidências disponíveis na literatura acerca do efeito neuroprotetor de agentes utilizados na DP. Apesar do resultado encontrado não ser o esperado, percebe-se que há esperanças de que, em um futuro próximo, um tratamento neuroprotetor esteja disponível para a população vivendo com a Doença de Parkinson.

## REFERÊNCIAS

1. Rodrigues GS, Lopes MJM, Souza AC, Ribeiro LM. **Estratégias de enfrentamento da morbidade por causas externas na atenção básica em uma região do município de Porto Alegre.** Ciência e Saúde Coletiva. 2013; 13(1): 111-120.
2. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. **Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases.** Cold Spring Harbor Perspectives In Biology. 2017;10(4):1-44.
3. Berrios GE. **Introdução à “paralisia agitante”, de James Parkinson.** Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental. 2016;16(1):114-21.
4. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. **Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology.** Clinics in Geriatric Medicine. 2020;36(1):1-12.
5. Sarkar S, Raymick J, Imam S. **Neuroprotective and therapeutic strategies against Parkinson’s disease: recent perspectives.** International Journal Of Molecular Sciences. 2016;17(6):5-31.
6. McGregor MM, Nelson AB. **Circuit mechanisms of Parkinson’s disease.** Neuron. 2019;101(6):1042-56.

7. Hayes MT. **Parkinson's disease and parkinsonism.** The American Journal of Medicine. 2019;132(7):802-7.
8. Cabreira V, Massano J. **Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização.** Acta Médica Portuguesa. 2019; 32(10):661-70.
9. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.** Movement Disorders. 2015;30(12):1591-601.
10. Armstrong MJ, Okun MS. **Diagnosis and treatment of Parkinson disease.** Jama. 2020;323(6):548-560.
11. Saba RA, Maia DB, Cardoso FEC, et al. **Guidelines for Parkinson's disease treatment: consensus from the movement disorders scientific department of the brazilian academy of neurology – motor symptoms.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2022;80(3):316-29.
12. Ng JSC. **Palliative care for Parkinson's disease.** Annals Of Palliative Medicine. 2018;7(3):296-303.
13. Brahmachari G. **Discovery and development of neuroprotective agents from natural products.** 1st ed. [S.L.]. Elsevier. 2018. Chapter 1, an overview; p. 1-7.
14. Salamon A, Zádori D, Szpisjak J, et al. **Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes.** Journal Of Neural Transmission. 2019;127(5):821-9.
15. Tóth F, Cseh EK, Vécsei L. **Natural molecules and neuroprotection: kynurenic acid, pantethine and  $\alpha$ -lipoic acid.** IJMS. 2021;22(1):403-27.
16. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. **Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results: MDS-UPDRS: Clinimetric Assessment.** Mov Disord. 2013;23(15):2129-70.
17. Fox SH, Katzenschlager R, Shen-Yang L, et al. **International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of parkinson's disease.** Movement Disorders, 2018;33(8):1248-66.
18. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. **Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease.** J Clin Invest. 2013;123(6):2730-6.
19. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, et al. **Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** The Lancet. 2017;390(10103):1664-75.
20. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. **Motor and Cognitive Advantages Persist 12 Months After Exenatide Exposure in Parkinson's Disease.** JPD. 2014;4(3):337-44.
21. Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. **Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial.** The Lancet Neurology. 2013;12(8):747-55.

22. **Isradipine Versus Placebo in Early Parkinson Disease: A Randomized Trial.** *Annals of Internal Medicine.* 2020;172(9):591-8.
23. Monti DA, Zabrecky G, Kremens D, et al. **N-Acetyl Cysteine Is Associated With Dopaminergic Improvement in Parkinson's Disease.** *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(4):884-90.
24. Simuni T, et al. **Pioglitazone in early Parkinson's disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial.** *The Lancet Neurology.* agosto de 2015;14(8):795-803.
25. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, et al. **Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial.** *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):1088-98.
26. Li Z, Wang P, Yu Z, et al. **The effect of creatine and coenzyme Q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease.** *Eur Neurol.* 2015;73(3-4):205-11.
27. Grolez G, Moreau C, Sablonnière B, et al. **Ceruloplasmin activity and iron chelation treatment of patients with Parkinson's disease.** *BMC Neurol.* 2015;15(1):74.
28. Nathan J, Panjwani S, Mohan V, et al. **Efficacy and safety of standardized extract of trigonella foenum-graecum L seeds as an adjuvant to L-dopa in the management of patients with Parkinson's disease.** *Phytother Res.* 2014;28(2):172-8.
29. Ghodsi H, Rahimi HR, Aghili SM, et al. **Evaluation of curcumin as add-on therapy in patients with Parkinson's disease: a pilot randomized, triple-blind, placebo-controlled trial.** *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2022;218:1-7.
30. Ricciardi L, De Nigris F, Specchia A, et al. **Homotaurine in Parkinson's disease.** *Neurol Sci.* 2015;36(9):1581-7.
31. Lin C, Chang C, Tai C, et al. **A double-blind, randomized, controlled trial of lovastatin in early-stage Parkinson's disease.** *Mov Disord.* 2021;36(5):1229-37.
32. Lewis MM, Harkins E, Lee EY, et al. **Clinical progression of Parkinson's disease: insights from the NINDS Common Data Elements.** *JPD.* 2020;10(3):1075-85.
33. Gonçalves LHT, Alvarez AM, Arruda MC. **Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências.** *Acta paul enferm.* 2017;20(1):62-8.
34. Nielsen, MBP, Santana L, Santos YF, et al. **Sinais prodrômicos na doença de Parkinson: prevalência da constipação intestinal.** *Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil.* 2019; 3(28):262-9.
35. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. **Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behavior disorder: a multicentre study.** *Brain.* 2019;142(3):744-59.

## TABELA, FIGURA E QUADRO

**Tabela 1.** Síntese dos artigos selecionados

Ref	Tipo de estudo	Intervenção	Amostra	Indicador de neuroproteção	Varição UPDRS	Conclusão	Risco de viés
18	ECR, controlado (grupo controle), simples-cego	Exenatida subcutânea 5 µg 2x/dia no primeiro mês e 10 µg 2x/dia nos outros 11 meses + 2 meses de washout	Início: 44 Fim: 44	UPDRS I-IV, PDQ-39	Placebo: parte I: 4,7; parte II: 5,0; parte III: 7,0; parte IV: 0,6. Intervenção: parte I: 1,0; parte II: 2,1; parte III: -2,8; parte IV: -0,6. (avaliação "on-medication") Placebo: parte III: 2,8. Intervenção: parte III: -1,7 (avaliação "off-medication")	Houve melhora no UPDRS do grupo intervenção em relação ao grupo controle. Potencial efeito neuroprotetor, necessita confirmação com ECR duplo-cego	38,46%
19	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Exenatida SC 2 mg 1x/semana por 48 semanas + washout de 12 semanas	Início: 62 Fim: 60	UPDRS parte I-IV, PDQ-39	Placebo: parte I: 0,7; parte II: 0,2; parte III: -0,02; parte IV: 0,7. Intervenção: parte I: -0,5; parte II: -0,8; parte III: 0,5; parte IV: 0,5. (avaliação "on-medication") Placebo: parte III: 2,1. Intervenção: parte III: -1,0 (avaliação "off-medication")	Houve resultado positivo e persistente no UPDRS. Sugere potencial efeito neuroprotetor. Indica a realização de estudos maiores.	15,38%
20	ECR, controlado (grupo controle), open-label	Exenatida subcutânea 5 µg 2x/dia no primeiro mês e 10 µg 2 vezes ao dia nos outros 11 meses + 12 meses de washout	Início: 44 Fim: 44	UPDRS I-IV	Placebo: parte I: 5,1; parte II: 7,0; parte III: 7,8; parte IV: 1,0. Intervenção: parte I: 2,0; parte II: 2,7; parte III: -0,9; parte IV: -0,3. (avaliação "on-medication") Placebo: parte III: 4,6. Intervenção: parte III: -1,1 (avaliação "off-medication")	Houve persistência do efeito positivo sobre o UPDRS. Indica a possibilidade de ser uma droga modificadora da DP. Reitera a realização ECR duplo cego	30,76%
21	ECR, controlado (placebo),	Pramipexol 0,5 mg 3x/dia por 15 meses (grupo precoce) ou	Início: 535 Fim: 390	UPDRS I-III, PDQ-39	Intervenção (precoce): parte I: -0,30; parte II: 0,50; parte III: 0,10. Intervenção (tardia): parte I: 0,00;	Sem efeito neuroprotetor, somente efeito sintomático.	30,76%

	intervenção precoce e tardia, duplo-cego	6-9 meses (grupo tardio)			parte II: 0,40; parte III: 0,30.		
22	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Isradipina 2,5mg 2x/dia por 36 meses	Início: 336 Fim: 320	UPDRS total, PDQ-39	Placebo: total: 3,71; Intervenção: total: 3,21 (avaliação "on-medication")	Não houve diferença significativa no UPDRS. Sem efeito neuroprotetor	23,07%
23	ECR (grupo controle), open-label	N-acetil-cisteína IV (50 mg/kg) 1x/semana + N-acetil-cisteína VO 600 mg 2 vezes por dia nos dias que não era administrado IV. Total: 3 meses	Início: 42 Fim: 42	UPDRS total, medida do transportador de dopamina (DaTscan)	Controle: total: 2,36 Intervenção: total: -4,29 (avaliação "off-medication")	O UPDRS diminuiu no grupo intervenção e aumentou no controle, indicando efeito sintomático. Estudo não comenta sobre efeito neuroprotetor.	46,15%
24	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Pioglitazona 15 mg ou 45 mg/dia por 44 semanas	Início: 210 Fim: 204	UPDRS I-III, PDQ-39	Placebo: parte I: 0,18 ; parte II: 1,73 ; parte III: 3,86. Intervenção (15 mg): parte I: 0,10; parte II: 1,44; parte III: 3,12. Intervenção (45 mg): parte I: 0,09; parte II: 1,44; parte III: 3,10.	Sem efeito neuroprotetor. O estudo indica não realizar novos estudos.	15,38%
25	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Canabidiol 75 mg/dia e 300 mg/dia 6 semanas	Início: 21 Fim: 21	UPDRS I-IV, PDQ-39, nível plasmático de BDNF	Placebo: parte I: 0,17; parte II: 2,50; parte III: 2,17; parte IV: -1,00. Intervenção (75 mg): parte I: 0,86; parte II: -1,29; parte III: 3,85; parte IV: -0,43. Intervenção (300 mg): parte I: 0,29; parte II: 2,85; parte III: 3,00; parte IV: 0,43. (avaliação "on-medication")	A variação na pontuação do UPDRS sem diferença estatística significativa. Sem efeito neuroprotetor	38,46%

26	ECR, controlado (placebo), simples-cego	Creatina monoidratada 5 g + coenzima Q10 100mg em 1x/dia por 18 meses	Início: 75 Fim: 75	UPDRS parte III, MoCA e nível plasmático de fosfolipase	Controle: parte III: 1,80. Intervenção: parte III: 1,80. (avaliação "on-medication")	A intervenção teve efeito positivo sobre o comprometimento cognitivo da DP, com a capacidade de diminuir sua progressão, indicando possível efeito neuroprotetor.	23,07%
27	ECR, controlado (placebo), intervenção precoce e tardia, open-label	Deferiprona 30 mg/kg/dia por 18 meses (grupo precoce) ou 12 meses (grupo tardio)	Início: 40 Fim: 34	UPDRS III; RM para estimar os níveis de aglomerados de ferro	Diz somente que o UPDRS parte III no grupo de início precoce reduziu 4 no grupo AT e 3 no grupo AA.	Houve redução no UPDRS, mas não foi estatisticamente significativa. Sem efeito neuroprotetor	46,15%
28	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Trigonella foenum-graecum (IBHB) 300mg, 2x/dia por 6 meses	Início: 50 Fim: 42	UPDRS I-IV e H&Y	Placebo: total (I-IV): 5,79, parte III: 5,68 Intervenção: total (I-IV): 0,50, parte III: 0,92	Houve resultado clinicamente significativo no UPDRS total e motor (parte III). Tem potencial efeito neuroprotetor	30,76%
29	ECR, controlado (placebo), triplo-cego, piloto	Curcumina 80 mg/dia por 9 meses	Início: 60 Fim: 42	UPDRS, PDQ-39 e H&Y	Placebo: parte I: 0,61; parte II: 0,17; parte III: -5,11; parte IV: -0,22. Intervenção: parte I: -0,22; parte II: 2,09; parte III: -1,61; parte IV: -1,17. (avaliação "off-medication")	Sem diferença significativa entre os grupos no UPDRS e PDQ-39. Estudo não encontrou, mas também não descartou, efeito neuroprotetor.	7,69%'

30	ECR, controlado (grupo controle), simples-cego	Homotaurina 50 mg 2x/dia por 6 meses	Início: 47 Fim: 24	UPDRS I-IV, Gait and falls questionnaire, PDQ-8	Controle: parte I: -1,6; parte II: -4,7; parte III: -0,8; parte IV: -0,1. Intervenção: parte I: -2,6; parte II: - 5,6; parte III: 1,0; parte IV: -0,8. (avaliação "on-medication")	Sem benefício clínico sobre os sintomas motores. Sem efeito neuroprotetor	23,07%
31	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Lovastatina 40 mg 2x/dia por 48 semanas + washout de 4 semanas	Início: 77 Fim: 70	UPDRS I-III	(Variação 0-48 semanas) Placebo: parte I: -0,50; parte II: -1,75; parte III: -0,50. Intervenção: parte I: -0,29; parte II: -0,76; parte III: -3,18. (avaliação "off-medication")	Houve melhora do UPDRS, mas após a retirada do agente, o escore convergiu com o do grupo placebo. Efeito sintomático	7,69%

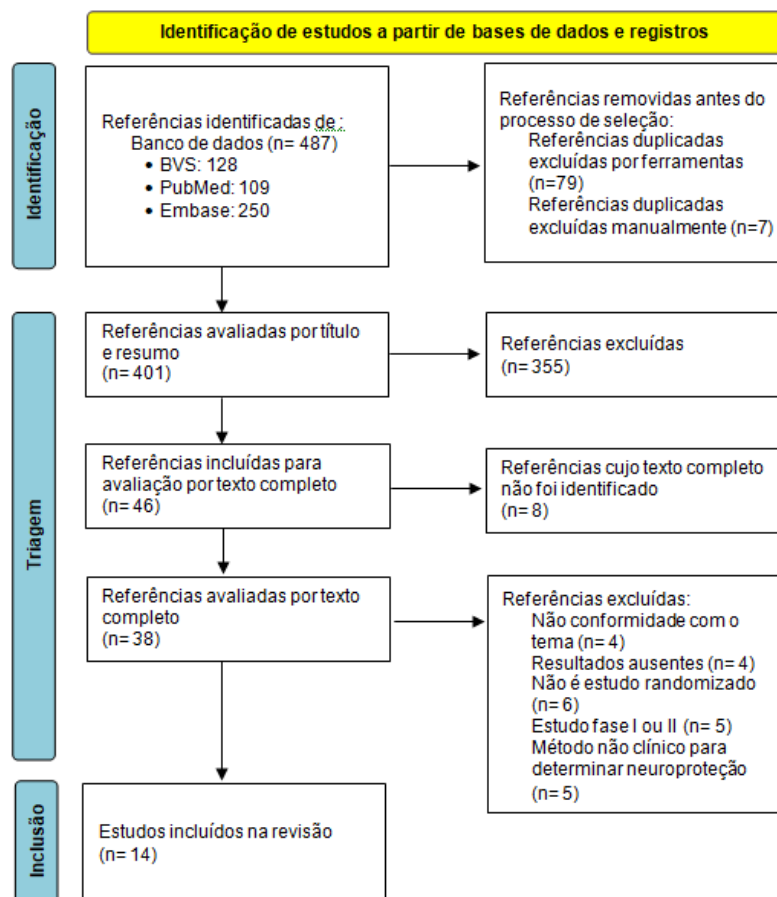
Ref: Referência bibliográfica; ECR: Ensaio clínico randomizado; PDQ-39: *Parkinson's Disease Questionnaire 39*; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; DP: Doença de Parkinson; BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; H&Y: *Hoehn and Yahr questionnaire*;

Ref: referência; RM: *Ressonância magnética*.

**Fonte:** Elaborado pelos autores

**Figura 1.** Fluxograma PRISMA de seleção de estudos para revisões sistemáticas

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 (Traduzido pelos autores)

**Quadro 1.** Estratégia de busca

<b>Bases de dados</b>	<b>Filtros aplicados</b>
BVS	a) Disponibilidade do texto: texto completo; b) Assunto principal: fármacos neuroprotetores e doença de Parkinson; c) Tipo de estudo: ensaio clínico controlado d) Intervalo de tempo de publicação: últimos 10 anos.
Embase	a) Anos de publicação: 2012-2022; b) Tipo de estudo: ensaio clínico controlado ( <i>controlled clinical trial</i> ) e ensaio randomizado controlado ( <i>randomized controlled trial</i> ); c) Doença: DP ( <i>parkinson disease</i> )
PubMed	a) Disponibilidade do texto: texto completo ( <i>full text</i> ); b) Tipo de estudo: “ensaio clínico” ( <i>clinical trial</i> ) e “ensaio randomizado” controlado ( <i>randomized controlled trial</i> ); c) Data de publicação: últimos 10 anos.

**Fonte:** Elaborado pelos autores