

Doença de Parkinson: panorama atual, desafios terapêuticos e perspectivas futuras**Parkinson's Disease: current landscape, therapeutic challenges, and future perspectives****Enfermedad de Parkinson: perspectivas actuales, retos terapéuticos y perspectivas futuras**

DOI: 10.5281/zenodo.17454501

Recebido: 21 out 2025

Aprovado: 24 out 2025

Gustavo Borges Souza

Graduado em Medicina

Instituição de formação: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: Brasília – Distrito Federal, Brasil

E-mail: drgustavoborgessouza@gmail.com

Nathália Arielle dos Santos Carvalho

Graduada em Medicina

Instituição de formação: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Teresina – Piauí, Brasil

E-mail: nathaliaarielle172@gmail.com

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda neurodegenerativa mais prevalente mundialmente, caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios dopamínergicos e pela presença de sintomas motores e não motores que comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Sua prevalência aumenta com a idade, o que representa um desafio crescente para a saúde pública global. Esta revisão integrativa teve como objetivo apresentar um panorama atual da DP, destacando os desafios terapêuticos e as perspectivas futuras no manejo clínico. Para isso, realizou-se uma busca sistematizada nas principais bases de dados entre 2015 e 2024, selecionando artigos relevantes em português, inglês e espanhol, que foram analisados qualitativamente por meio de categorias temáticas relacionadas ao diagnóstico, tratamento e avanços terapêuticos. Os achados evidenciam a complexidade etiológica da DP, envolvendo fatores genéticos — como mutações nos genes SNCA, LRRK2 e GBA —, ambientais e traumatismos cranianos, bem como a neuropatologia associada à agregação de alfa-sinucleína. O diagnóstico ainda depende majoritariamente da avaliação clínica, complementada por exames de imagem para exclusão de síndromes atípicas. As intervenções atuais combinam terapias farmacológicas, especialmente levodopa e agonistas dopamínergicos, com abordagens não farmacológicas e cirúrgicas, incluindo a estimulação cerebral profunda, eficaz para sintomas motores refratários. Contudo, o manejo das complicações motoras e não motoras permanece um desafio significativo, e as terapias modificadoras da doença ainda são incipientes. Novas estratégias terapêuticas, como terapias gênicas, imunoterapias e tratamentos regenerativos, estão em desenvolvimento, oferecendo esperança para o futuro. Assim, esta revisão ressalta a importância do diagnóstico precoce, do cuidado multidisciplinar e da inovação científica para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, neurodegeneração, terapias inovadoras, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disease worldwide, characterized by the progressive degeneration of dopaminergic neurons and the presence of motor and non-motor symptoms that significantly compromise patients' quality of life. Its prevalence increases with age, representing a growing challenge for global public health. This integrative review aimed to present a current overview of PD, highlighting therapeutic challenges and future perspectives in clinical management. To this end, a systematic search was conducted in the main databases between 2015 and 2024, selecting relevant articles in Portuguese, English, and Spanish. These were qualitatively analyzed using thematic categories related to diagnosis, treatment, and therapeutic advances. The findings highlight the etiological complexity of PD, involving genetic factors—such as mutations in the SNCA, LRRK2, and GBA genes—, environmental factors, and head trauma, as well as neuropathology associated with alpha-synuclein aggregation. Diagnosis still relies primarily on clinical evaluation, supplemented by imaging tests to rule out atypical syndromes. Current interventions combine pharmacological therapies, especially levodopa and dopamine agonists, with non-pharmacological and surgical approaches, including deep brain stimulation, which is effective for refractory motor symptoms. However, managing motor and non-motor complications remains a significant challenge, and disease-modifying therapies are still in their infancy. New therapeutic strategies, such as gene therapies, immunotherapies, and regenerative treatments, are under development, offering hope for the future. Therefore, this review highlights the importance of early diagnosis, multidisciplinary care, and scientific innovation to improve the prognosis and quality of life of patients with PD.

Keywords: Parkinson's disease, neurodegeneration, innovative therapies, diagnosis, treatment.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente a nivel mundial, caracterizada por la degeneración progresiva de las neuronas dopamínergicas y la presencia de síntomas motores y no motores que comprometen significativamente la calidad de vida de los pacientes. Su prevalencia aumenta con la edad, lo que representa un desafío creciente para la salud pública mundial. Esta revisión integrativa tuvo como objetivo presentar una visión general actual de la EP, destacando los desafíos terapéuticos y las perspectivas futuras en el manejo clínico. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos entre 2015 y 2024, seleccionando artículos relevantes en portugués, inglés y español. Estos se analizaron cualitativamente utilizando categorías temáticas relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y los avances terapéuticos. Los hallazgos resaltan la complejidad etiológica de la EP, que involucra factores genéticos —como mutaciones en los genes SNCA, LRRK2 y GBA—, factores ambientales y traumatismo craneoencefálico, así como neuropatología asociada con la agregación de alfa-sinucleína. El diagnóstico aún se basa principalmente en la evaluación clínica, complementada con pruebas de imagen para descartar síndromes atípicos. Las intervenciones actuales combinan terapias farmacológicas, especialmente levodopa y agonistas dopamínergicos, con enfoques no farmacológicos y quirúrgicos, incluyendo la estimulación cerebral profunda, eficaz para los síntomas motores refractarios. Sin embargo, el manejo de las complicaciones motoras y no motoras sigue siendo un desafío significativo, y las terapias modificadoras de la enfermedad aún se encuentran en sus etapas iniciales. Nuevas estrategias terapéuticas, como terapias génicas, inmunoterapias y tratamientos regenerativos, se encuentran en desarrollo y ofrecen esperanza para el futuro. Por lo tanto, esta revisión destaca la importancia del diagnóstico precoz, la atención multidisciplinaria y la innovación científica para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con EP.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, neurodegeneración, terapias innovadoras, diagnóstico, tratamiento.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) configura-se como uma das principais doenças neurodegenerativas que afetam a população mundial, destacando-se como a segunda mais prevalente após a Doença de Alzheimer. Caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios dopamínergicos da substância negra,

a DP apresenta uma diversidade clínica que abrange sintomas motores clássicos, como tremor, rigidez e bradicinesia, bem como uma ampla gama de manifestações não motoras que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A prevalência da doença aumenta com o avanço da idade, atingindo aproximadamente 1% da população acima de 65 anos, o que representa um desafio crescente para os sistemas de saúde diante do envelhecimento global da população.

Nas últimas décadas, avanços importantes foram realizados na compreensão dos mecanismos patológicos envolvidos na DP, especialmente em relação aos fatores genéticos, ambientais e moleculares que contribuem para a neurodegeneração. No entanto, a etiologia multifatorial e a heterogeneidade fenotípica da doença dificultam o desenvolvimento de terapias efetivas e modificadoras do curso natural da enfermidade. Embora o manejo farmacológico com levodopa e agonistas dopaminérgicos continue sendo o pilar do tratamento sintomático, limitações associadas à progressão da doença e ao surgimento de complicações motoras e não motoras evidenciam a necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas.

Diante desse cenário complexo, a literatura recente tem apontado para a relevância da investigação de estratégias inovadoras, incluindo terapias gênicas, tratamentos baseados em células-tronco, imunoterapias direcionadas à alfa-sinucleína e aprimoramento das técnicas de estimulação cerebral profunda. Esses avanços refletem uma mudança de paradigma que reconhece a DP como uma doença multissistêmica, cujos sintomas não dopaminérgicos e manifestações clínicas extraneurais demandam abordagens integradas e multidisciplinares.

Este artigo de revisão tem como objetivo analisar criticamente o panorama atual da Doença de Parkinson, destacando seus principais desafios terapêuticos e discutindo as perspectivas futuras no manejo clínico. Para tanto, será abordada a epidemiologia, os mecanismos patológicos, as manifestações clínicas e as opções terapêuticas disponíveis, além das inovações em estudo que prometem modificar o curso da doença e melhorar o prognóstico dos pacientes. A revisão pretende fornecer uma visão abrangente e atualizada, contribuindo para a consolidação do conhecimento e para o avanço da pesquisa translacional nessa área crucial da neurociência.

2. METODOLOGIA

A construção metodológica seguiu as etapas propostas para revisões integrativas: definição da questão de pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, seleção das fontes de informação, extração e análise dos dados.

A pergunta norteadora da revisão foi: *“Quais são as abordagens diagnósticas e terapêuticas atualmente empregadas na Doença de Parkinson e quais perspectivas emergem no cenário científico”*

contemporâneo?”. Para responder a essa pergunta, realizou-se uma busca sistematizada nas bases de dados PubMed, SciELO, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Lilacs e ScienceDirect, devido à sua relevância e abrangência no campo das ciências da saúde e neurociências. A busca ocorreu entre abril e junho de 2025, contemplando publicações indexadas no período de 2015 a 2024, de modo a garantir atualidade e pertinência dos achados.

A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores controlados, combinados entre si com operadores booleanos: “Parkinson’s disease” OR “Doença de Parkinson” AND “treatment” OR “tratamento” AND “diagnosis” OR “diagnóstico” AND “future perspectives” OR “perspectivas futuras” AND “management” OR “manejo”. Foram utilizados filtros específicos para refinar os resultados, como idioma (português, inglês e espanhol), acesso ao texto completo e tipo de publicação (artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e estudos de coorte).

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos publicados entre 2015 e 2024; (2) estudos disponíveis na íntegra; (3) publicações em português, inglês ou espanhol; (4) estudos que abordassem direta e especificamente aspectos clínicos, diagnósticos, terapêuticos, prognósticos ou epidemiológicos relacionados à Doença de Parkinson. Já os critérios de exclusão envolveram: (1) artigos duplicados entre bases; (2) estudos com enfoque exclusivo em modelos animais ou experimentais *in vitro* sem aplicabilidade clínica direta; (3) publicações sem rigor metodológico (como cartas, editoriais, resumos de congressos); e (4) estudos que abordassem outras doenças neurodegenerativas sem relação direta com a DP.

Após a aplicação dos critérios, os títulos e resumos foram triados manualmente por dois avaliadores de forma independente, a fim de garantir a seleção criteriosa dos estudos. Os artigos elegíveis foram então submetidos à leitura integral, sendo os dados extraídos em fichas síntese, organizados em categorias temáticas: aspectos clínicos e diagnóstico, terapias farmacológicas e cirúrgicas, manejo dos sintomas não motores, impacto psicossocial, e inovações terapêuticas e genéticas.

A análise final se deu por meio de abordagem qualitativa, com ênfase na identificação de convergências e lacunas entre os estudos, a fim de construir um panorama amplo, crítico e fundamentado da Doença de Parkinson. Os estudos incluídos foram utilizados para fundamentar a discussão, conforme sua relevância e coerência com os objetivos da presente revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Doença de Parkinson (DP) representa o segundo transtorno neurodegenerativo mais prevalente em escala global, sendo superada apenas pela Doença de Alzheimer. Estimativas apontam que sua

incidência atinge cerca de 1 a cada 1.000 indivíduos na população geral, elevando-se significativamente para aproximadamente 1% entre aqueles com mais de 65 anos de idade, o que ressalta seu impacto crescente com o envelhecimento populacional. Dados da literatura também indicam um discreto predomínio da doença em indivíduos do sexo masculino, com uma razão de incidência estimada em 3:2 em relação às mulheres, embora as razões fisiopatológicas dessa diferença ainda estejam em investigação.

Além dos fatores genéticos e ambientais já bem descritos, estudos recentes têm destacado a associação entre traumatismos crânioencefálicos e o risco de desenvolvimento da doença de Parkinson. Evidências apontam que lesões cerebrais traumáticas de intensidade suficiente para requerer atendimento em pronto-socorro ou hospitalização em indivíduos idosos podem aumentar o risco de desenvolvimento da DP em cerca de 55%. Este dado reforça a hipótese de que processos neuroinflamatórios ou alterações estruturais secundárias ao trauma possam desempenhar papel contributivo na degeneração dopamínérgeca característica da doença. A identificação precoce desses fatores de risco é essencial para a formulação de estratégias preventivas e para a ampliação da vigilância clínica em populações vulneráveis.

3.1 Mecanismos Patogênicos e Bases Moleculares da Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa de etiologia multifatorial, cuja patogênese envolve complexas interações entre predisposições genéticas e fatores ambientais. Evidências recentes sugerem que, embora a maioria dos casos seja esporádica, mutações em genes específicos têm sido implicadas tanto em formas familiares quanto na modulação do risco em indivíduos sem histórico genético evidente. Entre os principais genes associados, destacam-se os envolvidos na codificação da proteína alfa-sinucleína (SNCA), a qual constitui o principal componente dos corpúsculos de Lewy — inclusões citoplasmáticas típicas da DP. Alterações estruturais nesse gene, como duplicações, triplicações ou mutações pontuais, têm sido relacionadas a fenótipos variados da doença, sugerindo um papel central da agregação proteica anormal na degeneração neuronal.

Além da SNCA, outras mutações genéticas estão implicadas em formas autossômicas dominantes e recessivas da DP. O gene LRRK2, por exemplo, representa a mutação mais comum na doença de Parkinson hereditária de padrão dominante, enquanto mutações nos genes PARK2 (parkin), PINK1 e DJ-1 estão frequentemente associadas ao parkinsonismo de início precoce com herança recessiva. O haplótipo PARK10, localizado no cromossomo 1, também tem sido relacionado ao aumento da suscetibilidade à doença. Outro gene de relevância crescente é o da glicocerebrosidase (GBA), cuja mutação não apenas eleva o risco de desenvolvimento de DP, mas também está associada a formas mais agressivas com comprometimento cognitivo acelerado.

Do ponto de vista ambiental, a exposição a toxinas específicas tem sido fortemente relacionada ao desenvolvimento da doença. Um exemplo marcante é o composto MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina), que, ao ser metabolizado à forma ativa MPP+, inibe seletivamente o complexo I da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, levando à morte de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta (SNC). Essa observação experimental reforça o envolvimento do estresse oxidativo, da disfunção mitocondrial e de processos inflamatórios na cascata patológica da DP. Exposições ocupacionais a metais como manganês, especialmente em trabalhadores da indústria de soldagem, também têm sido implicadas em quadros parkinsonianos secundários, embora com características clínicas distintas.

Sob o ponto de vista neuropatológico, a DP é caracterizada por uma perda progressiva de neurônios dopaminérgicos pigmentados na SNC, resultando na depleção dopaminérgica no corpo estriado, particularmente no putâmen. Estima-se que cerca de 60% desses neurônios estejam comprometidos no momento do surgimento dos sintomas motores clássicos. A presença de corpúsculos de Lewy e neuritos de Lewy, compostos por alfassinucleína agregada, é uma das marcas histopatológicas da doença, observada não apenas na substância negra, mas também em outras regiões do tronco encefálico, estruturas corticais e até em fibras autonômicas periféricas. Essa distribuição ampla das alterações neuropatológicas está relacionada à heterogeneidade sintomática da DP, incluindo manifestações não motoras refratárias à reposição dopaminérgica, como disfunções autonômicas, transtornos do sono e declínio cognitivo progressivo.

A hipótese de que a DP possa ter início em estruturas extracerebrais, como o sistema olfatório ou núcleos do tronco encefálico inferior, vem ganhando força, especialmente diante da observação de sintomas prodromicos como a hiposmia. Modelos recentes propõem que a progressão da doença possa envolver mecanismos de propagação transináptica de proteínas mal conformadas, em um processo semelhante ao observado em doenças priônicas. Nessa linha, estudos têm demonstrado que a alfassinucleína patológica pode induzir o mau dobramento da proteína nativa em células vizinhas, perpetuando o processo degenerativo.

Além disso, estudos epidemiológicos e moleculares recentes sugerem que o receptor adrenérgico beta-2 desempenha um papel regulador na expressão do gene da alfassinucleína. Agonistas desse receptor têm se mostrado potencialmente protetores contra a DP, o que abre novas perspectivas terapêuticas. Em conjunto, esses dados sustentam a compreensão atual de que a DP resulta de uma convergência de vias patológicas, incluindo estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, inflamação crônica e perda de suporte trófico neuronal, moduladas por interações genético-ambientais complexas.

No contexto do diagnóstico diferencial, é relevante distinguir a DP idiopática de outras formas de parkinsonismo secundário ou atípico. Diversas entidades clínicas, como a atrofia de múltiplos sistemas, a paralisia supranuclear progressiva e a degeneração corticobasal, compartilham sintomas motores semelhantes, mas com prognósticos, fisiopatologias e respostas terapêuticas distintas. Causas tóxicas, infecciosas, vasculares, neoplásicas e relacionadas ao uso de medicamentos também devem ser consideradas, ressaltando a importância de uma avaliação clínica minuciosa e da exclusão de outras etiologias.

Esses achados sustentam a complexidade da Doença de Parkinson como entidade clínica e biológica, apontando para a necessidade contínua de pesquisas translacionais que integrem achados genéticos, moleculares e clínicos no desenvolvimento de estratégias de diagnóstico precoce e terapias modificadoras da doença.

3.2 Manifestações Clínicas da Doença de Parkinson

As manifestações clínicas da Doença de Parkinson (DP) são heterogêneas e se distribuem entre sintomas motores, não motores e complicações associadas à evolução da doença e ao uso crônico de fármacos dopaminérgicos. Tipicamente, o quadro clínico inicia-se de forma assimétrica, com envolvimento de um único membro, padrão que tende a persistir mesmo nos estágios mais avançados. A variabilidade fenotípica entre os pacientes reflete a complexidade neurobiológica subjacente e reforça a necessidade de abordagens clínicas individualizadas.

Entre os sinais motores clássicos, o tremor de repouso representa um dos achados mais reconhecíveis da doença, embora esteja presente em apenas cerca de 20% dos pacientes. Caracteriza-se por uma frequência lenta (4 a 6 Hz), frequentemente descrita como “movimento de rolar pílulas”, sobretudo quando acomete as mãos. Em geral, o tremor diminui com a movimentação voluntária, podendo reaparecer após manutenção da nova posição, fenômeno denominado “tremor reemergente”. O tremor, ainda que nem sempre incapacitante, pode ser fonte de desconforto, constrangimento social e fadiga. Situações de estresse, como a realização de cálculos mentais, tendem a exacerbar sua intensidade.

Outro componente motor fundamental é a rigidez muscular, percebida durante movimentos passivos lentos e que pode se manifestar como rigidez “em roda dentada” quando associada a tremor, ou “em cano de chumbo” na ausência deste. A rigidez pode ser discretamente percebida pelo paciente como sensação de rigidez articular, mas, isoladamente, raramente causa incapacidade funcional significativa. A bradicinesia, por sua vez, é o sintoma motor mais impactante do ponto de vista funcional, englobando lentidão de movimentos, diminuição da amplitude motora e fadiga. Essa disfunção compromete múltiplas atividades

do cotidiano, desde a redução da expressão facial (hipomimia) até dificuldades na marcha, fala (hipofonia), deglutição (sialorreia), escrita (micrografia) e mobilidade geral. O bloqueio motor, particularmente o congelamento da marcha, é um fenômeno incapacitante que interfere diretamente na autonomia do paciente e aumenta o risco de quedas.

As alterações posturais também compõem o espectro motor da DP e incluem postura flexionada de membros e tronco, bem como instabilidade postural progressiva. Os pacientes podem desenvolver propulsão ou retropropulsão, ou seja, a incapacidade de interromper o deslocamento corporal para frente ou para trás, respectivamente. O teste de retropulsão (pull test) é comumente utilizado para avaliar essa instabilidade. Esses distúrbios posturais, associados à bradicinesia e rigidez, contribuem para a crescente limitação funcional observada nos estágios avançados da doença.

Além dos sintomas motores, um amplo espectro de manifestações não motoras tem sido descrito na DP, muitas vezes precedendo os sintomas clássicos. Tais manifestações incluem disfunções autonômicas, como constipação intestinal, urgência urinária, hipotensão ortostática e disfunção sexual, distúrbios do sono — especialmente o transtorno comportamental do sono REM —, além de sintomas neuropsiquiátricos como ansiedade, depressão, fadiga persistente e declínio cognitivo. A presença dessas manifestações, por vezes subvalorizadas, tem impacto substancial na qualidade de vida e está frequentemente associada à progressão clínica da doença. Com o tempo, aspectos motores mais refratários ao tratamento, como anormalidades na deglutição, distúrbios de fala e instabilidade postural grave, tornam-se predominantes, coexistindo com comprometimento cognitivo e disfunção neurocomportamental.

Por fim, é importante destacar que as complicações relacionadas ao tratamento com levodopa e outros agonistas dopamínérgicos representam um desafio terapêutico significativo. Entre essas complicações, destacam-se as flutuações motoras (fenômenos “on-off”), discinesias induzidas por medicação, alterações do humor e distúrbios psicóticos. À medida que a doença evolui, torna-se cada vez mais difícil manter um controle clínico estável, e os pacientes frequentemente exibem uma combinação de sintomas clássicos responsivos ao tratamento, sintomas refratários e efeitos adversos relacionados à própria terapêutica. Esse cenário dinâmico e multifacetado exige estratégias terapêuticas ajustadas à fase da doença, considerando tanto os benefícios quanto os riscos da modulação dopamínérgica crônica.

3.3 Abordagens Diagnósticas na Doença de Parkinson

O diagnóstico da Doença de Parkinson (DP) continua sendo, em grande parte, clínico, baseado na identificação de manifestações motoras características e na exclusão de condições que mimetizam o parkinsonismo. Apesar dos avanços em genética molecular, que permitiram a identificação de variantes

genéticas associadas a aproximadamente 10% dos casos de DP, os testes genéticos ainda não modificaram substancialmente as estratégias terapêuticas convencionais. Assim, a genotipagem, embora útil em contextos específicos – como em pacientes com histórico familiar ou início precoce dos sintomas –, permanece limitada quanto à aplicabilidade clínica ampla, sendo mais relevante no campo da pesquisa translacional.

A avaliação diagnóstica da DP está fortemente fundamentada na exclusão de outras causas secundárias ou atípicas de parkinsonismo. Em indivíduos com início dos sintomas em idade jovem, é mandatória a investigação da doença de Wilson, por meio da dosagem de cobre urinário em 24 horas, níveis séricos de ceruloplasmina e exame oftalmológico com lâmpada de fenda para detecção do anel de Kayser-Fleischer. Adicionalmente, exames de neuroimagem, especialmente a ressonância magnética (RM) cerebral, desempenham papel essencial na diferenciação da DP idiopática de outras síndromes degenerativas, como a atrofia de múltiplos sistemas, que se caracteriza por associação variável entre disfunção autonômica, sinais cerebelares e sintomas piramidais.

Embora exames funcionais como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) com marcadores de transportadores de dopamina estejam disponíveis, seu uso na prática clínica ainda é restrito. O radiotraçador [18F]fluorodopa, por exemplo, pode detectar alterações pré-sinápticas no sistema dopaminérgico nigroestriatal, mas não diferencia com precisão a DP de outras doenças neurodegenerativas com manifestações parkinsonianas, como a degeneração corticobasal, a paralisia supranuclear progressiva e a demência com corpúsculos de Lewy. Além disso, essas modalidades diagnósticas têm custo elevado e disponibilidade limitada, restringindo sua aplicabilidade fora de centros especializados.

Os sinais clínicos que sugerem diagnósticos alternativos à DP clássica devem ser rigorosamente valorizados durante a avaliação inicial. Achados como nistagmo, alterações proeminentes dos movimentos oculares sacádicos, disartria ou disfagia precoces, instabilidade postural nos estágios iniciais, assimetrias incomuns entre membros superiores e inferiores, resposta insatisfatória à levodopa e manifestações cognitivas graves de início precoce são indicativos de síndromes parkinsonianas atípicas. Da mesma forma, a presença de sinais do trato piramidal, neuropatia periférica ou evidências de apraxia e alterações sensitivas corticais contribuem para o afastamento da hipótese de DP idiopática.

Nos estágios mais avançados da doença, complicações motoras e não motoras tendem a se intensificar, muitas vezes associadas à própria terapêutica dopaminérgica. Entre os sintomas refratários ao tratamento estão disartria, disfagia, congelamento da marcha durante o estado “on”, quedas recorrentes e instabilidade postural. Do ponto de vista não motor, disautonomia grave, distúrbios do humor, transtornos

do sono, dor crônica, fadiga e declínio cognitivo progressivo constituem desafios relevantes à manutenção da qualidade de vida do paciente. Adicionalmente, as flutuações motoras relacionadas à levodopa, como o fenômeno “on-off”, discinesias compico de dose ou bifásicas e distonias dolorosas no período “off”, tornam o manejo clínico consideravelmente mais complexo.

A essas complicações somam-se efeitos adversos neuropsiquiátricos induzidos pela terapia dopaminérgica, incluindo alucinações visuais, pesadelos vívidos, delírios paranoides e transtornos de controle de impulso, como hipersexualidade, jogo patológico e compulsão por compras ou medicamentos. Tais manifestações impactam não apenas a aderência ao tratamento, mas também o suporte familiar e social ao paciente. Esses dados reforçam a importância de uma abordagem diagnóstica multidimensional, que vá além da caracterização motora e incorpore aspectos funcionais, comportamentais e cognitivos, essenciais para a construção de planos terapêuticos individualizados e mais eficazes ao longo da evolução da doença.

3.4 Abordagens Terapêuticas na Doença de Parkinson

O manejo terapêutico da Doença de Parkinson (DP) envolve uma combinação de intervenções farmacológicas, não farmacológicas e, em casos específicos, procedimentos cirúrgicos. O início precoce do tratamento, mesmo em pacientes com sintomas leves e pouca incapacidade funcional, tem sido associado à preservação da qualidade de vida. Nessa fase inicial, intervenções não farmacológicas como suporte psicológico, programas regulares de exercícios físicos – incluindo tai chi, exercícios de resistência e caminhada em esteira – mostram benefícios no controle motor e na redução da incidência de quedas, particularmente em pacientes com DP leve a moderada.

As opções terapêuticas têm objetivos distintos: neuroproteção ou modificação do curso da doença, alívio sintomático e, mais recentemente, estratégias neurorrestauradoras. No entanto, até o momento, nenhuma terapia mostrou evidência conclusiva de alterar de forma significativa a progressão natural da DP. Inibidores seletivos da monoamina oxidase B, como selegilina e rasagilina, demonstraram efeitos neuroprotetores modestos, enquanto agentes como a exenatida – um agonista do receptor de GLP-1 – apresentaram melhora clínica motora temporária em ensaios clínicos, sem impacto definitivo na evolução da doença. Ainda não está claro se o início precoce da terapia dopaminérgica reforça mecanismos compensatórios cerebrais.

A levodopa continua sendo o tratamento sintomático mais eficaz para a DP, proporcionando alívio significativo dos sintomas motores. Contudo, seu uso prolongado está associado ao desenvolvimento de flutuações motoras e discinesias, com prevalência de até 50% dos pacientes após 2 a 5 anos de tratamento. Essas complicações, mais frequentes em indivíduos com início precoce da doença, resultam da

farmacocinética da levodopa e da degeneração progressiva dos terminais dopaminérgicos, levando a uma estimulação não fisiológica dos receptores dopaminérgicos. Embora os agonistas dopaminérgicos possam retardar o aparecimento dessas complicações, sua eficácia clínica é inferior à da levodopa, sendo comum a necessidade de sua introdução complementar. Além disso, os efeitos adversos desses fármacos – como sonolência, edema, transtornos do controle de impulso e alucinações – limitam seu uso, especialmente em populações idosas e cognitivamente comprometidas.

Estudos não mostraram benefício significativo do uso inicial de formulações de levodopa de liberação controlada em comparação às formulações de liberação imediata. No entanto, essas formulações, juntamente com inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) e da MAO-B, são estratégias úteis para o manejo das flutuações motoras. Formulações avançadas, como a infusão contínua de levodopa/carbidopa por via duodenal, já disponíveis em diversos países, mostraram melhora dos sintomas nos períodos off sem aumento das discinesias. Alternativas naturais, como a Mucuna pruriens, têm sido investigadas como fontes acessíveis de levodopa, com perfil semelhante de eficácia e efeitos adversos.

Complicações motoras graves podem ser amenizadas com redução das doses dopaminérgicas, embora isso leve frequentemente ao agravamento dos sintomas parkinsonianos. A amantadina, por outro lado, tem demonstrado eficácia na redução das discinesias sem piora significativa da sintomatologia motora. Outras moléculas em estudo incluem antagonistas do receptor α 2-adrenérgico (fipamezol), combinações de dextrometorfano e quinidina, bem como antagonistas do receptor A2A de adenosina, como a istradefilina – já aprovada no Japão para o tratamento de fenômenos de wearing-off.

Nos casos leves, o uso de inibidores da MAO-B e amantadina pode ser suficiente. Anticolinérgicos, embora eficazes para tremor, são limitados por seus efeitos adversos cognitivos. Em pacientes mais jovens, com cognição preservada, o início do tratamento com agonistas dopaminérgicos pode ser considerado, mas requer monitoramento rigoroso devido ao risco elevado de transtornos do controle de impulso, como hipersexualidade e jogo patológico. Já em pacientes idosos ou com maior comprometimento funcional, a levodopa deve ser iniciada diretamente devido à sua eficácia superior.

O tratamento clínico da DP frequentemente exige abordagem multidisciplinar para manejo de sintomas não motores, como hipotensão ortostática, depressão, disfunções urinárias e sexuais, além de psicose. Neste último caso, a pimavanserina surge como uma opção terapêutica eficaz. No estágio avançado da doença, a polifarmácia torna-se inevitável, exigindo cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios terapêuticos.

Além da farmacoterapia, técnicas de estimulação cerebral não invasiva, como o ultrassom focalizado, têm demonstrado eficácia moderada na redução de sintomas motores, embora com efeitos

adversos como fala escandida e fraqueza muscular. Em contrapartida, a estimulação cerebral profunda (ECP) de estruturas como o núcleo subtalâmico e o globo pálido interno mostra resultados sustentáveis na redução dos sintomas motores, diminuição da dependência medicamentosa e melhora da qualidade de vida por pelo menos cinco anos. A resposta clínica favorável à levodopa é um importante preditor de sucesso na ECP. No entanto, sintomas não responsivos à levodopa, como disartria e instabilidade postural, geralmente não melhoram com a cirurgia. Os candidatos ideais para a ECP são pacientes jovens, com cognição intacta e resposta clínica mantida à levodopa, mas que enfrentam limitações significativas relacionadas às flutuações motoras e discinesias. Já os transplantes neuronais, como o de substância negra fetal, não demonstraram eficácia consistente e foram associados a efeitos adversos graves, como discinesias refratárias.

O tratamento da Doença de Parkinson permanece desafiador, com avanços significativos no controle sintomático, mas com limitações em intervenções modificadoras da doença. A escolha terapêutica deve ser individualizada, considerando idade, perfil clínico, cognição, tolerância aos efeitos adversos e resposta à levodopa, sempre buscando a melhor qualidade de vida possível ao longo do curso evolutivo da doença.

3.5 Prognóstico e Perspectivas Futuras no Manejo da Doença de Parkinson

A evolução clínica da Doença de Parkinson (DP) caracteriza-se por uma progressão gradual e inexorável ao longo dos anos, com expressiva variabilidade na velocidade e no curso da deterioração entre os pacientes. A heterogeneidade prognóstica reflete múltiplos fatores ainda não completamente compreendidos, e, até o momento, a genotipagem não demonstrou utilidade significativa na predição de desfechos clínicos ou na personalização terapêutica. Embora uma parcela dos indivíduos mantenha uma resposta sustentada à levodopa e apresente estabilidade clínica ao longo de anos, a maioria experimenta um declínio funcional progressivo, com o surgimento de sintomas motores e não motores de difícil manejo.

Entre os principais fatores que contribuem para o agravamento da incapacidade funcional e aumento da mortalidade estão a instabilidade postural com quedas recorrentes, disartria, disfagia, disfunção autonômica, sonolência diurna excessiva, apatia e declínio cognitivo. Dados de seguimento longitudinal indicam que aproximadamente 50% dos pacientes com cognição preservada no início do quadro clínico evoluem para comprometimento cognitivo dentro de seis anos, sendo que a transição para demência ocorre, em média, em até cinco anos após o início do déficit cognitivo leve. A contribuição da estimulação cerebral profunda (DBS) para a sobrevida ainda é incerta, embora seus benefícios sintomáticos em casos refratários sejam reconhecidos. Em grande parte dos casos, o óbito decorre de complicações diretamente relacionadas

à progressão da DP, como pneumonia aspirativa, quedas com traumatismos e comprometimento neurovegetativo.

No cenário de pesquisa, os avanços terapêuticos concentram-se em intervenções que extrapolam o eixo dopaminérgico tradicional. Estratégias de terapia gênica direcionadas à modulação de vias neurotransmissoras específicas, indução da neurorregeneração e aplicação de terapias celulares encontram-se em estágio experimental. Além disso, abordagens imunológicas, como vacinas contra agregados patológicos de alfa-sinucleína, e o aperfeiçoamento de dispositivos de DBS visam oferecer novas alternativas terapêuticas. Tais perspectivas buscam responder à crescente compreensão de que a DP é uma doença multissistêmica, cujo espectro sintomático vai além da disfunção dopaminérgica estriatal, envolvendo extensas redes corticais e subcorticais.

Além da doença de Parkinson idiopática, diversas outras etiologias podem manifestar-se clinicamente com o fenótipo parkinsoniano, frequentemente referidas como parkinsonismo atípico ou síndromes Parkinson plus. Essas entidades clínicas incluem condições como atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal e demência com corpos de Lewy, as quais compartilham características motoras com a DP, mas com acometimento patológico mais difuso e resposta insatisfatória ou ausente à levodopa. Tais condições apresentam, em geral, alterações pós-sinápticas que dificultam a eficácia terapêutica dopaminérgica e contribuem para o pior prognóstico. A identificação precoce de sinais clínicos atípicos, como instabilidade postural precoce, alterações oculomotoras, disautonomia severa e demência de início precoce, é essencial para o reconhecimento dessas variantes e para o direcionamento adequado do manejo clínico.

4. CONCLUSÃO

A Doença de Parkinson (DP) configura-se como uma condição neurológica progressiva e multifatorial, cujo impacto individual e coletivo tende a se intensificar diante do envelhecimento populacional global. Esta revisão de literatura teve como objetivo oferecer um panorama abrangente sobre os aspectos clínicos, etiopatogênicos, diagnósticos e terapêuticos da DP, com foco nos desafios atuais e nas perspectivas futuras para o seu manejo. A partir da análise crítica da literatura mais recente, foi possível identificar que, embora importantes avanços tenham sido alcançados, persistem lacunas significativas que dificultam a obtenção de um tratamento verdadeiramente modificador da doença.

Os dados evidenciam que a DP decorre de uma interação complexa entre predisposições genéticas e exposições ambientais, culminando na degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos e na formação de agregados proteicos intracelulares. Mutações em genes como *SNCA*, *LRRK2*, *PINK1*, *DJ-1* e

GBA, somadas a fatores como traumatismos crânicos e exposição a toxinas, revelam a multiplicidade de vias patológicas envolvidas. Além disso, a identificação de sintomas não motores e sinais prodromicos, muitas vezes negligenciados, reforça a necessidade de uma abordagem diagnóstica precoce e abrangente, capaz de captar a doença em estágios iniciais e heterogêneos.

No campo terapêutico, a levodopa permanece como o pilar do tratamento sintomático, apesar das limitações relacionadas às flutuações motoras e às discinesias induzidas pelo uso prolongado. Estratégias adjuvantes, como o uso de agonistas dopamínergicos, inibidores de MAO-B e técnicas de infusão contínua, embora eficazes em determinados contextos, não impedem a progressão da neurodegeneração. A estimulação cerebral profunda (ECP) desponta como opção valiosa em casos refratários, especialmente em pacientes jovens e com cognição preservada, mas também não altera de forma significativa o curso evolutivo da doença. A ausência, até o momento, de terapias comprovadamente neuroprotetoras ou restauradoras evidencia um dos principais entraves no tratamento da DP.

Do ponto de vista prognóstico, a DP apresenta curso variável e inevitavelmente degenerativo, marcado pela intensificação dos sintomas motores e não motores, perda de autonomia e piora progressiva da qualidade de vida. Complicações como instabilidade postural, demência, disfunções autonômicas e transtornos do sono tornam-se prevalentes nos estágios avançados e contribuem para o aumento da morbimortalidade. Além disso, o manejo torna-se mais complexo diante dos efeitos adversos dos fármacos dopamínergicos e da coexistência de manifestações neuropsiquiátricas refratárias ao tratamento convencional.

Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da DP e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, o cenário atual ainda carece de intervenções capazes de interromper ou reverter o processo degenerativo. Limitações metodológicas, como a escassez de ensaios clínicos com desfechos de longo prazo e a baixa representatividade de subgrupos clínicos específicos, também dificultam a tradução dos achados experimentais em benefícios concretos para a prática clínica. Além disso, a maior parte dos estudos revisados concentra-se em estratégias centradas no sistema dopamínergico, o que pode ser insuficiente diante da natureza multissistêmica da doença.

Dessa forma, torna-se imprescindível o fortalecimento da pesquisa translacional, com ênfase em terapias gênicas, imunológicas e celulares que possam, de fato, modificar o curso da doença. O desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos precoces e a incorporação de tecnologias digitais e inteligência artificial nos protocolos clínicos também representam caminhos promissores para a personalização do cuidado. Paralelamente, o cuidado integral ao paciente com DP deve contemplar uma

abordagem multidisciplinar contínua, sensível às necessidades clínicas, emocionais, cognitivas e sociais do indivíduo.

Em suma, esta revisão evidencia que a Doença de Parkinson, apesar dos avanços obtidos nas últimas décadas, continua sendo um dos maiores desafios da neurologia contemporânea. O enfrentamento desse desafio exige esforços coordenados entre ciência, clínica e políticas públicas, com o objetivo de proporcionar um diagnóstico mais precoce, um manejo mais eficaz e, sobretudo, uma melhor qualidade de vida para os pacientes e seus cuidadores. A construção de um futuro mais promissor para o manejo da DP dependerá diretamente da ampliação do investimento em pesquisa e inovação, da capacitação profissional contínua e da centralidade do paciente no processo terapêutico.

REFERÊNCIAS

- ANTONINI, A. et al. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 33, p. 900-908, 2018. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.27340>. Acesso em: 12 jun. 2025.
- ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. **JAMA**, v. 323, p. 548-560, 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2760741>. Acesso em: 4 jun. 2025.
- BHATIA, K. P. et al. Consensus statement on the classification of tremors, from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. **Mov. Disord.**, v. 33, p. 75-87, 2018. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.27121>. Acesso em: 23 maio 2025.
- CABREIRA, V.; MASSANO, J. [Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização]. **Porto Acta Med.**, v. 32, n. 10, p. 661-670, out. 2019. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11978>. Acesso em: 03 abr. 2025.
- DE BIE, R. M. A. et al. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. **Lancet Neurol.**, v. 19, p. 452-461, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30036-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30036-3/abstract). Acesso em: 27 maio 2025.
- GARDNER, R. C. et al. Mild TBI and risk of Parkinson disease: a Chronic Effects of Neurotrauma Consortium study. **Neurology**, v. 90, p. e1771-e1777, 2018. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.000000000005522>. Acesso em: 2 jun. 2025.
- HAYES, M. T. Parkinson's Disease and Parkinsonism. **Am. J. Med.**, v. 132, n. 7, p. 802-807, jul. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890425/>. Acesso em: 13 abr. 2025.

KALIA, L. V.; LANG, A. E. Parkinson's disease. **Lancet**, v. 386, p. 896-912, 2015. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61393-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61393-3/abstract). Acesso em: 19 maio 2025.

LIU, G. et al. Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical-genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts. **Lancet Neurol.**, v. 16, p. 620-629, 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(17\)30122-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(17)30122-9/abstract). Acesso em: 30 jun. 2025.

MARTIGNON, C. et al. Guidelines on exercise testing and prescription for patients at different stages of Parkinson's disease. **Aging Clin. Exp. Res.**, v. 33, p. 221-246, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-020-01612-1>. Acesso em: 21 maio 2025.

MITTAL, S. et al. b2-adrenoreceptor is a regulator of the alpha-synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. **Science**, v. 357, p. 891-898, 2017. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaf3934>. Acesso em: 7 jun. 2025.

MORRIS, H. R. et al. The pathogenesis of Parkinson's disease. **Lancet**, v. 403, n. 10423, p. 293-304, jan. 2024. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01478-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01478-2/abstract). Acesso em: 05 mai. 2025.

NUNES, S. F. L. et al. Cuidado na doença de Parkinson: padrões de resposta do cuidador familiar de idosos1. **Saúde soc.**, v. 29, n. 4, dez. 2020. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/sausoc/2020.v29n4/e200511/pt/>. Acesso em: 22 abr. 2024.

PAULO, K. C. et al. The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. **Mov. Disord.**, v. 34, n. 1, p. 58-66. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653734/>. Acesso em: 12 mai. 2025.

RACETTE, B. A. et al. Dose-dependent progression of parkinsonism in manganese-exposed welders. **Neurology**, v. 88, p. 344-351, 2017. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.000000000003533>. Acesso em: 9 maio 2025.

REICH, S. G.; SAVITT, J. M. Parkinson's Disease. **Med. Clin. North Am.**, v. 103, n. 2, p. 337-350, mar. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002571251830138X?via%3Dihub>. Acesso em: 01 mai. 2025.

REICHMANN, H. Life style and Parkinson's disease. **J. Neural Transm. (Vienna)**, v. 129, n. 9, p. 1235-1245, set. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35606622/>. Acesso em: 22 abr. 2025.

SEPPI, K. et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease – an evidence-based medicine review. **Mov. Disord.**, v. 34, p. 180-198, 2019. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.27602>. Acesso em: 5 maio 2025.

TARAKAD, A.; JANKOVIC, J. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. **Semin Neurol.**, v. 37, n. 2, p. 118-126, 2017. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1601888>. Acesso em: 02 mai. 2025.

VALCARENghi, R. V. et al. O cotidiano das pessoas com a doença de Parkinson. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 71, n. 2, abr. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/3KL6mYQCyjRqqRWTXYBJZqP/?lang=pt#>. Acesso em: 05 mai. 2025.

VASCONCELLOS, P. R. O. et al. Morbidade hospitalar e mortalidade por Doença de Parkinson no Brasil de 2008 a 2020. **Saúde Debate**, v. 47, n. 137, jun. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/4MhycVSTSmjXW3kMKr4n35L/#>. Acesso em: 31 maio 2025.