

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A POLIMEDICAÇÃO ASSOCIADA AOS DIFERENTES ESTÁDIOS DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho submetido por
Inês Ferreira Sarmento
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A POLIMEDICAÇÃO ASSOCIADA AOS DIFERENTES ESTÁDIOS DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho submetido por
Inês Ferreira Sarmento
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Véronique Ferret-Sena

outubro de 2025

Dedicatória

Ao meu avô

‘If I have seen further, it is by standing on the shoulders of Giants’

Isaac Newton

Agradecimentos

Quero expressar a minha profunda gratidão à minha orientadora, Prof.^a Doutora Veronique, pelo apoio, disponibilidade e orientação demonstrados ao longo da elaboração desta dissertação.

Agradeço à Egas Moniz, que durante 5 anos foi casa e que será para sempre lembrada com orgulho.

Quero agradecer ao meu pai, por ser a minha inspiração diária e por todo o apoio incondicional. Sem ele não estaria aqui hoje.

Aos meus tios, primas e avós, um agradecimento especial, por todas as orações e por todos os votos de sucesso que depositaram em mim.

À Natália, ao Pedro e à Tatiana, um agradecimento especial por terem tornado este percurso mais leve. Obrigada por toda a motivação e por todas as palavras amigas ao longo destes anos.

Ao meu namorado, por ser sempre uma fonte de motivação, um pilar e um porto seguro.

Um agradecimento a todos os amigos que me acompanharam nesta etapa da vida, pelo apoio, pela companhia e pelas memórias que levarei para a vida.

A todos,
Um eterno agradecimento

Resumo

As doenças neurodegenerativas resultam de uma deterioração progressiva das células do sistema nervoso, levando a alterações funcionais graduais. Estas doenças são caracterizadas por serem incuráveis, debilitantes, de início insidioso e de progressão crónica, além de serem a principal fonte de incapacidade no mundo.

Atualmente, a doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, tendo sido documentado um aumento significativo da sua prevalência nas últimas décadas. De acordo com dados epidemiológicos, é mais prevalente no sexo masculino e a partir dos 60 anos.

A DP é uma doença caracterizada por sintomas motores como bradicinesia, tremor em repouso, rigidez muscular e instabilidade postural, bem como por sintomas não motores. Como tal, devido à sua natureza multissistémica e juntamente com o envelhecimento e outras comorbilidades, a polimedicação é comum e desafiadora, sobretudo nos estadios intermédios e avançados, e os problemas relacionados com o medicamento (PRM) são frequentes.

Esta monografia tem por objetivo compilar e organizar a literatura recente relativa à terapêutica farmacológica e não farmacológica aprovada para a DP, para as manifestações motoras e não motoras, com o intuito de minimizar interações e otimizar o uso de medicamentos nos indivíduos com esta patologia. Inclui informações de farmacodinâmica e farmacocinética, de forma a ser uma ferramenta prática na farmacovigilância para farmacêuticos ou outros profissionais de saúde.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Polimedicação, Revisão da terapêutica, Interações medicamentosas

Abstract

Neurodegenerative diseases result from a progressive deterioration of the cells of the nervous system, leading to gradual functional changes. These diseases are characterized by being incurable, debilitating, insidious in onset and chronically progressing, in addition to being the main source of disability in the world.

Currently, Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease in the world, and a significant increase in its prevalence has been documented in recent decades. According to epidemiological data, it is more prevalent in males and from the age of 60.

PD is a disease characterized by motor symptoms such as bradykinesia, tremor at rest, muscle stiffness, and postural instability, as well as non-motor symptoms. As such, due to its multisystemic nature and together with aging and other comorbidities, polypharmacy is common and challenging, especially in the intermediate and advanced stages, and drug-related problems (DRP) are frequent.

This monograph aims to compile and organize the recent literature on pharmacological and non-pharmacological therapy approved for PD, for motor and non-motor manifestations, in order to minimize interactions and optimize the use of medications in individuals with this pathology. It includes pharmacodynamic and pharmacokinetic information, in order to be a practical tool in pharmacovigilance for pharmacists or other health professionals.

Key-words: *Parkinson's disease, Polypharmacy, Medication review, Drug interactions*

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de abreviaturas e siglas.....	11
1. Introdução	13
2. Doença de Parkinson: Estado de arte	15
2.1. Definição e fisiopatologia.....	15
2.2. Epidemiologia.....	16
2.3. Fatores de risco.....	16
2.4. Manifestações clínicas.....	17
2.4.1. Sintomas motores	17
2.4.2. Sintomas não motores.....	18
2.5. Diagnóstico e critérios clínicos.....	19
2.5.1. História Clínica.....	19
2.5.2. Exames Físicos	20
2.5.2.1. Parkinsonismo	21
2.5.2.2. Resposta à terapêutica dopaminérgica.....	21
2.6. Critérios de Diagnóstico – resumo	22
2.7. Evolução da Doença	22
3. Estratégias de intervenção na terapêutica farmacológica	25
3.1. Levodopa	25
3.2. Domperidona	30
3.3. Agonistas dos recetores dopaminérgicos (AD)	30
3.4. Inibidores da monoamina oxidase (IMAO).....	33
3.5. Inibidores da catecol-O-metil-transferase (ICOMT).....	34

3.6.	Amantadina.....	36
3.7.	Anticolinérgicos.....	38
4.	A Polimedicação na Doença de Parkinson: Revisão terapêutica e Intervenções terapêuticas	41
4.1.	Revisão terapêutica.....	41
4.2.	Comorbilidades comuns e intervenções terapêuticas	43
4.2.1.	Comorbilidades cardiovasculares	43
4.2.2.	Comprometimento da função renal ou hepática	43
4.2.3.	Comorbilidades de comprometimento metabólico ou endócrino.....	44
4.2.4.	Comorbilidades de doenças respiratórias	44
4.2.5.	Comorbilidades psiquiátricas	44
5.	Terapêutica não farmacológica	45
6.	O futuro da Doença de Parkinson.....	49
7.	Conclusão	51
	Referências Bibliográficas	53

Índice de Figuras

Figura 1 - Sistemática da identificação de problemas relacionados com o medicamento (PRM)	42
---	----

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Escala de Hoehn e Yahr (Hu et al., 2024; Metta et al., 2021)	23
Tabela 2 – Principais parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da Levodopa (DrugBank, 2025; Infomed, 2025)	29
Tabela 3 – Resumo das propriedades farmacocinéticas dos agonistas dos recetores dopaminérgicos, aprovados em Portugal (DrugBank, 2025; Infomed, 2025).....	32
Tabela 4 - Resumo das propriedades farmacocinéticas dos inibidores da monoamina oxidase, aprovados em Portugal (DrugBank, 2025; Infomed, 2025)	34
Tabela 5 - Resumo das propriedades farmacocinéticas dos inibidores da catecol-O-metil-transferase, aprovados em Portugal (DrugBank, 2025; Infomed, 2025).....	36
Tabela 6 - Resumo das propriedades farmacocinéticas da Amantadina (DrugBank, 2025; Infomed, 2025)	37
Tabela 7 –Resumo das propriedades farmacocinéticas dos anticolinérgicos, aprovados em Portugal (DrugBank, 2025; Infomed, 2025).....	39

Lista de abreviaturas e siglas

α -syn - Alfa sinucleína

AADC - L-aminoácido aromático

AD - Agonistas da dopamina

AMS - Atrofia de múltiplos sistemas

BHE - Barreira hematoencefálica

COMT - Catecol-o-metil-transferase

DaTscan - *Dopamine transporter scan*

DBS - Estimulação cerebral profunda

DP - Doença de Parkinson

DRP – *Drug related problems*

HBP - Hiperplasia benigna da próstata

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

Hz - Hertz

ICOMT – Inibidores da catecol-o-metil-transferase

IMAO – Inibidores da monoamina oxidase

IMAO-A - Inibidores da monoamina oxidase reversíveis

IMAO-B - Inibidores da monoamina oxidase irreversíveis

iPSC - Células estaminais pluripotentes induzidas

ISRS - Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

LRRK2 - *Leucine rich repeat kinase 2*

MAO - Monoamina oxidase

MDS - International Parkinson and Movement Disorder Society

MIBG - Cintografia miocárdica com iodo-112-meta-iodobenzilguanidina

MIND - Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay

NMDA - N-metil-D-aspartato

PARK7 - *Parkinsonism associated deglycase*

PINK1 - *PTEN induced kinase 1*

PRKN - *Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase*

PRM - Problemas relacionados com o medicamento

PSP - Paralisia supranuclear progressiva

RAM - Reações adversas medicamentosas

REM - Rapid Eye Movement

RM - Ressonância magnética

SNC - Sistema nervoso central

SNCA - Gene da alfa-sinucleína

SNP - Sistema nervoso periférico

SNpc - *Substância nigra pars compacta*

SPECT-DAT - Tomografia computadorizada por emissão de fóton único do transportador da dopamina

TBW - Índice de água corporal total

1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa crónica e progressiva que afeta primariamente o sistema nervoso central (SNC) (Radhakrishnan & Goyal, 2018). A fisiopatologia envolve, de forma predominante, a degeneração seletiva dos neurónios dopaminérgicos da *substância nigra pars compacta* (SNpc) e a disfunção dos circuitos dos núcleos da base, frequentemente acompanhadas pela acumulação anómala de alfa-sinucleína em corpos de Lewy no SNC e no sistema nervoso periférico (SNP) (Vidović & Rikalovic, 2022). É caracterizada por manifestações motoras (como bradicinesia, tremor em repouso, rigidez muscular e instabilidade postural) e manifestações não motoras com expressão multissistémica, que abrangem os sistemas sensoriais e o sistema nervoso autónómico (Nieto-Escamez et al., 2023), com repercussões sobre o trato gastrointestinal (Montanari et al., 2023) e o trato urinário (Dorsey et al., 2018). As manifestações clínicas não motoras são as primeiras a surgir, podendo estar presentes até 20 anos antes do início dos sintomas motores. Este intervalo de tempo, entre a presença das manifestações não motoras e as motoras, denomina-se fase prodrómica (Roos et al., 2022).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente a nível mundial, com maior incidência no sexo masculino após os 60 anos (Armstrong & Okun, 2020). Com o envelhecimento progressivo da população mundial, prevê-se um aumento significativo da prevalência da doença, podendo duplicar até 2040. Estes dados sugerem desafios para o sistema de saúde, nomeadamente para a gestão farmacoterapêutica e para a farmacovigilância na polimedicação. Esta doença é multifatorial, tendo fatores de risco genéticos e ambientais (Atterling Brolin et al., 2025; Cherian et al., 2023).

O diagnóstico permanece clínico, não existindo ainda nenhum biomarcador ou teste de diagnóstico *in vivo* (Bloem et al., 2021). Como tal, é um processo complexo, que envolve uma série de fatores que suportam o diagnóstico e outros que o excluem. O diagnóstico tem por base a história clínica, exames físicos, onde se avalia a presença de parkinsonismo sem causa aparente (excluindo outras causas de parkinsonismo, como o iatrogénico e o atípico) e a resposta positiva à terapêutica dopaminérgica (Armstrong & Okun, 2020).

Até à data, não existe terapêutica comprovada como modificadora do curso da DP. A terapêutica é predominantemente sintomática, centrada na reposição dos níveis de dopamina ou de estimulação dopaminérgica, e em fármacos adjuvantes. As classes farmacológicas que serão abordadas nesta monografia, estão aprovadas na DP em Portugal: precursor da dopamina (levodopa), agonistas da dopamina, inibidores da monoamina-oxidase, inibidores da catecol-o-metil-transferase, antagonista dos recetores N-metil-D-aspartato (amantadina) e anticolinérgicos (Cabreira & Massano, 2019). Embora a terapêutica farmacológica permaneça como a principal estratégia do controlo do sistema motor, a literatura científica mais recente tem vindo a salientar a terapêutica não farmacológica como um eixo fundamental de intervenção (Zhang et al., 2025).

Uma meta-análise recente em idosos com DP (Bhagavathula et al., 2022) estimou que 40% dos doentes se encontravam polimedicados (entre 5 e 9 medicamentos diários) e 18% hipermedicados (10 ou mais medicamentos diários). Pela natureza multissistémica da DP, juntamente com o envelhecimento e outras comorbilidades, a polimedicação é comum e desafiadora, sobretudo nos estadios intermédio e avançado, o que reforça o papel fundamental do farmacêutico na revisão terapêutica, na reconciliação da terapêutica e no acompanhamento multidisciplinar do doente (Seki et al., 2023).

Esta monografia tem por objetivo compilar e organizar a literatura recente relativa à terapêutica farmacológica e não farmacológica aprovada para a DP, para as manifestações motoras e não motoras, com o intuito de minimizar interações e otimizar o uso de medicamentos nos indivíduos com esta patologia. Inclui informações de farmacodinâmica e farmacocinética, de forma a ser uma ferramenta prática na farmacovigilância para farmacêuticos ou outros profissionais de saúde.

A pesquisa da literatura desta revisão narrativa foi realizada em bases de dados científicas como PubMed, ScienceDirect, Google Scholar e SciELO, de novembro de 2024 a setembro de 2025, recorrendo a palavras-chave como ‘Doença de Parkinson’, ‘terapêutica da DP’, entre outras, bem como os seus equivalentes em inglês. Foram consideradas publicações científicas entre 2018 e 2025. A plataforma Mendeley foi utilizada para a gestão das referências bibliográficas.

2. Doença de Parkinson: Estado de arte

2.1. Definição e fisiopatologia

A DP é uma doença neurodegenerativa crónica e progressiva (Radhakrishnan & Goyal, 2018) que afeta primariamente o sistema nervoso central. Clinicamente, caracteriza-se pelo aparecimento de sintomas motores, como bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural. Estes sintomas resultam de alterações neuropatológicas específicas e de progressão lenta, mas contínua.

A principal característica fisiopatológica da DP é a degeneração seletiva dos neurónios dopaminérgicos da *SNpc*, com projeções para o estriado dorsal (Vidović & Rikalovic, 2022). Esta perda de neurónios leva a uma redução significativa de dopamina nessa região, o que compromete o funcionamento dos circuitos dos núcleos da base — estruturas envolvidas na modulação de funções motoras e não motoras que, como consequência, se manifesta clinicamente pelos sintomas motores característicos da doença.

Outro aspeto central da fisiopatologia da DP é a acumulação de alfa-sinucleína (α -syn), uma proteína neuronal que, ao sofrer alterações conformacionais, forma inclusões intracelulares denominados corpos *de Lewy* (Vidović & Rikalovic, 2022). Esta acumulação não se limita à substância *nigra*, podendo afetar várias regiões do sistema nervoso central e periférico, o que justifica a heterogeneidade de manifestações clínicas da doença (Calabresi et al., 2023), que irão ser descritas no subcapítulo 2.4.

À data do diagnóstico, estima-se que cerca de 50% a 80% dos neurónios dopaminérgicos da *SNpc* já se encontrem degenerados (Heng et al., 2023) e que os níveis de dopamina no estriado estejam reduzidos em aproximadamente 60% a 80%. Esta discrepância entre a neurodegeneração e o aparecimento dos sintomas deve-se à presença de mecanismos compensatórios neuronais, que mantêm a função motora até um ponto crítico de perda sináptica (Calabresi et al., 2023).

De facto, os sintomas não motores podem surgir 20 anos antes do início dos sintomas motores durante a fase prodrómica (Roos et al., 2022). Isto sugere que, embora a perda dopaminérgica seja crítica para os sintomas motores, a fisiopatologia da DP envolve um processo neurodegenerativo mais amplo e multissistémico, afetando também os sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico.

2.2. Epidemiologia

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente a nível mundial, sendo a primeira a doença de Alzheimer (Cabreira & Massano, 2019). Em 2016, estimava-se que 6.1 milhões de pessoas em todo o mundo tinham sido diagnosticadas com DP, com uma incidência mais elevada no sexo masculino a partir dos 60 anos (Armstrong & Okun, 2020). Já em Portugal, um estudo de 2017, indica que a prevalência desta doença, era de 180 em 100 mil habitantes (Cabreira & Massano, 2019).

Com o envelhecimento progressivo da população mundial, prevê-se um aumento significativo da prevalência da DP nas próximas décadas. Estima-se que o número de pessoas com a doença poderá duplicar até 2040, o que acarreta desafios significativos para os sistemas de saúde, nomeadamente no que diz respeito à gestão farmacoterapêutica e à farmacovigilância na polimedicação (Dorsey et al., 2018).

Apesar de ser mais comum em idosos, a DP pode também ocorrer em indivíduos mais jovens, sendo então denominada de parkinsonismo de início precoce (antes dos 50 anos) ou início juvenil (antes dos 21 anos), frequentemente associada a causas genéticas (Mehanna et al., 2022).

2.3. Fatores de risco

A etiologia da DP é multifatorial, envolvendo a interação entre fatores genéticos e ambientais. No que diz respeito aos fatores genéticos, existem formas monogénicas associadas a mutações em genes autossómicos dominantes, como *SNCA* (gene da alfa-sinucleína) e *LRRK2* (*leucine rich repeat kinase 2*), bem como em genes autossómicos recessivos, como *PRKN* (*parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase*), *PINK1* (*PTEN induced kinase 1*) e *PARK7* (*parkinsonism associated deglycase*) (Cherian et al., 2023; Orphanet, 2025). Além das mutações causais, polimorfismos genéticos nestes e noutros genes modulam o risco individual de desenvolver a doença.

Relativamente aos fatores ambientais, está estabelecido que a exposição crónica a pesticidas (como o paraquat e o clorpirifós) aumenta significativamente o risco de DP. Outros fatores ambientais associados, incluem a exposição a solventes orgânicos (como o tricloroetileno), metais pesados e poluição atmosférica. Contudo, é a conjugação entre a suscetibilidade genética e a exposição a agentes ambientais que determina o risco individual e a variabilidade fenotípica da doença (Atterling Brolin et al., 2025). Emergem

também fatores protetores, como o consumo moderado de cafeína e a atividade física regular que, de acordo com estudos epidemiológicos, parecem atenuar o risco de desenvolver a DP (Schaffner & Kobor, 2022).

2.4. Manifestações clínicas

2.4.1. Sintomas motores

A DP é uma patologia neurodegenerativa progressiva que se manifesta predominantemente no controlo motor, reflexo da perda de neurónios dopaminérgicos, o que leva a uma ampla variedade de sinais e sintomas característicos (Costa et al., 2023).

São considerados sintomas motores aqueles que são relacionados com o controlo do movimento voluntário e do controlo da postura, diretamente associados à disfunção do sistema dopaminérgico, implicado na sua regulação (Bloem et al., 2021).

A DP caracteriza-se essencialmente pelos seguintes sintomas motores: bradicinesia, rigidez muscular e tremor em repouso, aos quais se junta frequentemente a instabilidade postural (Armstrong & Okun, 2020):

- A bradicinesia é geralmente um dos primeiros sintomas motores a surgir, traduzindo-se numa lentidão progressiva na execução de movimentos voluntários, com perda de espontaneidade e fluidez (Bloem et al., 2021), comprometendo tarefas simples do quotidiano, como caminhar ou abotoar uma camisa.
- O tremor em repouso, caracteristicamente rítmico, com frequência entre 4 e 6 Hz, afeta sobretudo os membros superiores quando em repouso (Bloem et al., 2021).
- A rigidez muscular, por sua vez, manifesta-se como uma resistência à mobilização passiva das articulações, contribuindo para a acinesia, ou seja, a dificuldade em iniciar movimentos, e favorecendo a adoção de uma postura fletida (Costa et al., 2023).
- A instabilidade postural, frequentemente agravada pela hipotensão ortostática, conduz a desequilíbrios, quedas, tonturas e até episódios de síncope (desmaios), especialmente em fases mais avançadas da doença (Armstrong & Okun, 2020).

- Discinesias — movimentos anormais e involuntários resultantes da terapêutica dopaminérgica, podendo também surgir distonias, caracterizadas por contrações musculares sustentadas que provocam posturas irregulares e dolorosas (Bloem et al., 2021).
- As alterações da marcha, como o arrastamento dos pés, o fenómeno de *freezing* (bloqueio súbito da marcha) e a diminuição do balanço dos braços, comprometem a autonomia e aumentam o risco de quedas (Bloem et al., 2021).
- Desvios da coluna vertebral, como a cifose e a escoliose, podem tornar-se evidentes, bem como a Síndrome de Pisa, expressão que descreve uma postura lateral fletida do tronco (Cao et al., 2023).

2.4.2. Sintomas não motores

Apesar de menos visíveis, os sintomas não motores da DP são comuns (Cahill & Huang, 2021). Entre os sintomas sensoriais e autonómicos mais frequentes encontra-se a hiposmia, ou redução da capacidade de sentir e detetar odores, que podem preceder em anos ao diagnóstico. Observa-se também frequentemente hipofonia, definida como uma diminuição do volume e da expressividade vocal e a disartria, diminuição da capacidade de articular palavras. É comum a micrografia, uma escrita progressivamente mais pequena e menos legível, e a hipomímia, caracterizada pela redução ou ausência da expressão facial. Todas estas alterações contribuem para o isolamento social e dificuldades na comunicação (Costa et al., 2023).

Os doentes podem apresentar alterações visuais, nomeadamente diminuição da sensibilidade ao contraste, o que dificulta tarefas em baixo contraste, como ler ou deslocar-se em ambientes pouco iluminados. O olho seco (xerofalmia) é também frequente e está associado à redução da frequência de pestanejar observada na DP (Nieto-Escamez et al., 2023).

Do ponto de vista do sistema gastrointestinal é frequente a sialorreia (salivação excessiva) e a obstipação (dificuldade em evacuar), o último considerado um sintoma precoce, frequentemente associado à disfunção do sistema nervoso entérico (Montanari et al., 2023). A disfagia (dificuldade em engolir) pode surgir em fases mais avançadas, aumentando o risco de aspiração e desnutrição (Huang et al., 2023).

As perturbações urinárias, como a incontinência ou a urgência urinária, são também manifestações comuns da disfunção autonómica (Dorsey et al., 2018).

A fadiga persistente é um dos sintomas mais incapacitantes (Costa et al., 2023). Em fases avançadas, a DP pode evoluir para défices cognitivos significativos, culminando em demência associada à DP, com impacto funcional, emocional e social profundo (Gallagher et al., 2024).

2.5. Diagnóstico e critérios clínicos

O diagnóstico da DP é um processo complexo (Cabreira & Massano, 2019) feito predominantemente através da avaliação clínica detalhada (Bloem et al., 2021), com maior ênfase na história clínica e no exame físico (Armstrong & Okun, 2020), na identificação dos sintomas motores e não motores, na exclusão de outras causas de parkinsonismo e, quando aplicável, no suporte de critérios de diagnóstico e investigação complementar (Cabreira & Massano, 2019).

Até à data não existe um biomarcador ou um teste que permita diagnosticar a doença *in vivo*, sendo o diagnóstico confirmado apenas *post mortem*, através de autópsia (Bloem et al., 2021). No entanto, já existem testes genéticos que conseguem definir a predisposição da pessoa para a DP (Cabreira & Massano, 2019).

Em 2015, a *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) propôs novos critérios de diagnóstico, que foram adotados, salientando os sintomas não motores e com critérios de exclusão mais detalhados (Bloem et al., 2021). Para iniciar o processo de diagnóstico, vários aspetos devem ser considerados (Cabreira & Massano, 2019).

2.5.1. História Clínica

A história clínica pode incluir características prodrómicas, ou seja, um conjunto de sintomas que antecede o diagnóstico, uma vez que, podem aparecer anos antes dos primeiros sintomas motores (Cabreira & Massano, 2019). São exemplos: o distúrbio do comportamento do sono na fase do ciclo *Rapid Eye Movement* (REM), sonolência excessiva diurna, a perda parcial do olfato, obstipação, problemas psicológicos e/ou cognitivos, nomeadamente declínio cognitivo, depressão e ansiedade; disfunção urinária, hipotensão ortostática e relação familiar de primeiro grau com diagnóstico da DP (Armstrong & Okun, 2020).

A DP é reconhecida como uma doença multissistêmica pelos sintomas descritos anteriormente. A ausência de sintomas não motores, mesmo existindo sintomas motores há pelo menos 5 anos, é considerada uma “*red flag*” – sinais de alerta que levantam dúvidas sobre o diagnóstico de DP e que podem apontar para outras causas de parkinsonismo (Waller et al., 2021). A presença de duas ou mais “*red flags*” pode levar à exclusão do diagnóstico da doença de Parkinson (Cabreira & Massano, 2019).

A história clínica tem em conta fatores como: a medicação habitual, características dos movimentos, alterações psicológicas e/ou cognitivas, resposta a terapêuticas anteriores, caso existentes; e sintomas não motores (Armstrong & Okun, 2020).

2.5.2. Exames Físicos

Relativamente ao exame físico, são avaliados os sintomas motores, como alterações posturais e da marcha. Além disso, também podem ser realizados três tipos de exames imagiológicos (Armstrong & Okun, 2020):

- *Dopamine Transporter scan* ou Tomografia computadorizada de emissão única de fótons com transportador de dopamina (DaTscan ou SPECT-DAT): ajuda na precisão do diagnóstico quando a presença de parkinsonismo é incerta, apesar de não diferenciar a DP de outros parkinsonismos. Identifica a disfunção neuronal dopaminérgica pré-sináptica presente na DP através da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (Radhakrishnan & Goyal, 2018);
- Ressonância magnética (RM): apesar de não ser útil no diagnóstico, ajuda a diferenciar a DP de outros parkinsonismos (Armstrong & Okun, 2020);
- Cintigrafia miocárdica com iodo-123-meta-iodobenzilguanidina (MIBG): útil quando existe dúvida clínica entre DP e outros tipos de parkinsonismo. Um MIBG anormal apoia a conclusão do diagnóstico de DP, uma vez que esta doença está associada a neurodegenerescência autonómica, com consequente desnervação nos nervos simpáticos cardíacos. Já um MIBG normal, sugere outro tipo de causas de parkinsonismo (Armstrong & Okun, 2020);
- Apesar da utilização ainda estar limitada a contextos de investigação, a ultrassonografia transcraniana avalia a hiperecogenicidade, ou seja, um resultado imagiológico mais claro ou brilhante que o normal, da substância *nigra* (Cabreira & Massano, 2019).

2.5.2.1. Parkinsonismo

O parkinsonismo é uma síndrome caracterizada por um conjunto de sintomas motores (Armstrong & Okun, 2020). Para o diagnóstico de DP, é indispensável a presença de bradicinesia (diminuição progressiva da velocidade e amplitude dos movimentos). A sintomatologia também pode constituir (Cabreira & Massano, 2019):

- Bradicinesia e Tremor em repouso
- Bradicinesia e Rigidez
- Bradicinesia, Tremor em repouso e Rigidez

Para o diagnóstico de DP, é necessário a exclusão de fatores que possam falaciar o diagnóstico, como o parkinsonismo atípico que, ao contrário do parkinsonismo presente na DP, possui características de progressão rápida e situações de quedas precoces (Cabreira & Massano, 2019). Existem ainda outras condições que podem levar ao parkinsonismo, tais como a iatrogenia (por exemplo os efeitos adversos de antipsicóticos e de antieméticos), anemia, disfunção da tireoide, alterações hidro-eletrolíticas, doenças renais ou hepáticas crônicas, sífilis e infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Armstrong & Okun, 2020).

2.5.2.2. Resposta à terapêutica dopaminérgica

A resposta positiva à terapêutica dopaminérgica é um critério fundamental de suporte ao diagnóstico, sendo frequentemente utilizada para distinguir a DP de outras formas de parkinsonismo atípico (Armstrong & Okun, 2020). Doentes com DP apresentam uma melhoria significativa dos sintomas motores após a administração da terapêutica e, por isso, é um fator importante para apoiar o diagnóstico. A inexistência de resposta a doses elevadas, apesar da presença de sintomas motores moderados a graves, é considerada um critério de exclusão absoluto para a DP (Cabreira & Massano, 2019).

Nesses casos, devem ser investigadas outras causas de parkinsonismo, como as síndromes parkinsonianas atípicas, incluindo a atrofia de múltiplos sistemas (AMS) e a paralisia supranuclear progressiva de Lewy difusa (Cabreira & Massano, 2019).

2.6. Critérios de Diagnóstico – resumo

O diagnóstico clínico de DP requer a presença de parkinsonismo típico. Também é necessário atender a pelo menos dois dos seguintes critérios (Armstrong & Okun, 2020):

- Tremor em repouso
- Melhoria significativa com a terapia dopaminérgica
- Discinesias induzidas por Levodopa
- Presença de perda olfativa ou desnervação simpática cardíaca na cintigrafia MIBG

2.7. Evolução da Doença

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva e, como tal, caracteriza-se por uma evolução clínica que se desenvolve ao longo de vários anos (Radhakrishnan & Goyal, 2018). Esta progressão envolve fases distintas, que vão desde um estadio pré-clínico, durante o qual os sintomas motores ainda não são evidentes, ao contrário dos sintomas não motores, até estadios avançados, marcados por défices motores significativos e manifestações não motoras complexas. A compreensão destas fases é fundamental para o diagnóstico precoce, para a sua monitorização e para uma abordagem terapêutica adequada (Hopfner et al., 2024). Para além da descrição das fases clínicas da DP, são amplamente utilizadas escalas de estadiamento que permitem avaliar a gravidade e a progressão da doença.

A escala de Hoehn e Yahr, que classifica a gravidade dos sintomas motores, oferece uma perspetiva abrangente sobre a evolução da DP (Hu et al., 2024; Metta et al., 2021). Na tabela 1, pode-se observar as classificações de cada estadio, consoante as suas manifestações clínicas.

Tabela 1 – Escala de Hoehn e Yahr (Hu et al., 2024; Metta et al., 2021)

Fase	Estadio	Manifestações Clínicas
Prodrómica	0	Apenas manifestações não motoras
Inicial	1	Envolvimento unilateral (tremor, rigidez, bradicinesia unilateral); impacto funcional mínimo
	1,5	Unilateral com envolvimento axial discreto (ex.: postura/rotação tronco)
Intermédio	2	Envolvimento bilateral (ou axial) sem compromisso do equilíbrio
	2,5	Envolvimento bilateral ligeiro
	3	Envolvimento bilateral com alguma instabilidade postural (aumento das quedas e alterações da marcha/postura.)
	4	Incapacidade marcada; ainda consegue andar/ficar de pé sem ajuda, mas com grande limitação funcional
Avançado	5	Dependência: cadeira de rodas ou acamado, quando não é ajudado.

3. Estratégias de intervenção na terapêutica farmacológica

Após confirmação do diagnóstico da DP, a intervenção terapêutica centra-se na atenuação dos sintomas motores e não motores, com vista a preservar a funcionalidade e a qualidade de vida do doente. Apesar de não existirem, atualmente, terapêuticas farmacológicas capazes de modificar de forma comprovada a evolução neurodegenerativa, o tratamento sintomático apresenta elevada eficácia no controlo dos sintomas, sobretudo nas fases iniciais e intermédias da doença (Cabreira & Massano, 2019).

A terapêutica farmacológica consiste maioritariamente na compensação da deficiência dopaminérgica. Os fármacos apresentados em seguida podem ter como efeitos: repor ou imitar os efeitos da dopamina, seja através da reposição direta do neurotransmissor, do estímulo dos recetores dopaminérgicos ou da inibição da sua degradação. Complementarmente, fármacos que modulam outros sistemas neurotransmissores — como os anticolinérgicos — podem contribuir para o controlo de sintomatologia específica (Pringsheim et al., 2021).

Cada classe farmacológica apresenta um perfil particular de eficácia, farmacodinâmica, efeitos adversos e limitações, exigindo uma escolha individualizada para cada doente, em função da fase da doença, idade, comorbilidades pré-existentes e estilo de vida (Jing et al., 2023).

Nos tópicos seguintes serão abordadas as principais classes atualmente utilizadas no tratamento farmacológico da DP com especial ênfase na farmacodinâmica e farmacocinética.

3.1. Levodopa

A levodopa é um pró-fármaco da dopamina (Masaya et al., 2020) sendo, por isso, um precursor da mesma. É classificada como terapêutica de primeira linha para o tratamento da DP, particularmente no controlo da bradicinesia (Riederer et al., 2025). Além da melhoria significativa deste sintoma (Frequin et al., 2023), a levodopa também melhora consideravelmente a redução do tremor e a rigidez muscular (Swinen et al., 2025). Contudo, este fármaco exerce um efeito limitado sobre a instabilidade postural, com resposta clínica reduzida à terapêutica dopaminérgica (Leroy et al., 2023).

É considerado o fármaco mais eficaz disponível para o controlo sintomático da DP (Sivanandy et al., 2021), apresentando benefícios clínicos relevantes tanto em conjugação (em fase inicial) como em regimes combinados com outros agentes antiparkinsonícos, de forma a potenciar o efeito e reduzir a ocorrência de alterações motoras indesejáveis (Höglinger et al., 2024).

A dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) (Cheng et al., 2022). No entanto, a levodopa consegue atravessar esta barreira e é convertida em dopamina através da dopa-descarboxilase (ou descarboxilase L-aminoácido aromático (AADC)) (Xu et al., 2023). Contudo, a levodopa pode ser também descarboxilada pela AADC em dopamina em órgãos periféricos, como o intestino delgado e o fígado. Como tal, este fármaco é administrado em associação com inibidores da dopa-descarboxilase, como a carbidopa ou a benserazida, que reduzem a descarboxilação periférica, aumentando a concentração de fármaco que chega ao SNC, potenciado assim o seu efeito farmacológico e diminuindo os efeitos adversos causados pela presença da dopamina periférica (Beckers et al., 2022).

A dopamina proveniente da conversão da levodopa liga-se aos recetores dopaminérgicos da família do tipo D1 (D1 e D5) e da família do tipo D2 (D2, D3 e D4). Os recetores da família D1 são maioritariamente pós-sinápticos e exercem efeito excitatório ao promover a abertura de canais de sódio, enquanto os da família D2 apresentam sobretudo ação inibitória, associada à abertura de canais de potássio. No entanto, ao contrário dos restantes, os recetores da família D2 também podem localizar-se na membrana pré-sináptica. Além disso, os recetores da família D2 possuem maior afinidade para a dopamina do que os recetores D1 (Lauretani et al., 2024). No SNC, os recetores da família D1 são os mais expressos, embora a distribuição e o papel funcional dos diferentes subtipos variem consoante o sistema dopaminérgico envolvido (Van Laar et al., 2023).

A resposta clínica à terapêutica é habitualmente eficaz na diminuição da sintomatologia nas fases iniciais da DP (Kulisevsky, 2022). Contudo, à medida que a degenerescência dos neurónios dopaminérgicos da substância *nigra* progride, a eficácia tende a diminuir, tornando-se mais difícil manter o controlo motor. Por este motivo, a terapêutica com levodopa está frequentemente associada ao desenvolvimento de flutuações motoras e discinesias, fenómenos atribuídos a adaptações neurofisiológicas secundárias à estimulação dopaminérgica intermitente (Lauretani et al., 2024). As flutuações motoras correspondem a variações cíclicas na resposta clínica, podendo

manifestar-se como períodos ON, caracterizados por um controlo motor satisfatório e resposta positiva à medicação, ou períodos OFF, nos quais ocorre a reemergência de sintomatologia de parkinsonismo (Di Luca et al., 2022). Entre as diferentes formas de flutuação, o fenómeno de *wearing-off* — definido como a redução gradual da eficácia da dose de levodopa antes da administração seguinte, com reaparecimento dos sinais motores — é o mais prevalente (Koch, 2023).

Como tal, a utilização da levodopa requer uma análise individual entre dose, frequência e conjugações, de modo a maximizar o benefício sintomático e minimizar os efeitos adversos a longo prazo. É indicado iniciar a terapêutica com doses baixas, aumentando a dose lentamente. A dose clínica eficaz da levodopa é a menor possível, que induz uma resposta clínica no doente.

Quando se inicia a terapêutica, recomenda-se a administração concomitante da levodopa com alimentos, de forma a atenuar sintomas gastrointestinais como náuseas (Pringsheim et al., 2021). Contudo, em fases mais avançadas da doença, é aconselhado a administração com o estômago vazio, de forma a otimizar a absorção e potenciar a eficácia clínica (Spears & Heston, 2025a).

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados incluem náuseas, sonolência, tonturas e cefaleias (Gandhi & Saadabadi, 2023). A terapêutica prolongada com levodopa pode estar associada à diminuição dos níveis séricos de vitamina B12 e de ácido fólico, sendo por isso aconselhada a suplementação preventiva e a monitorização regular dos níveis séricos dos mesmos (Anamnart & Kitjarak, 2021).

A levodopa apresenta diversas interações farmacológicas relevantes, as quais podem comprometer a sua eficácia ou potenciar efeitos adversos (Drugbank, 2025). Entre estas incluem-se:

- Anticolinérgicos, que podem alterar o esvaziamento gástrico e retardar a absorção;
- Sais de ferro (como o sulfato ferroso), que reduzem a absorção por formação de complexos;
- Alimentos ricos em proteínas;
- Metildopa, que pode antagonizar ou, paradoxalmente, potenciar o efeito da levodopa;
- Metoclopramida e antipsicóticos, que bloqueiam os recetores da dopamina, agravando o parkinsonismo;

- Fenitoína, que pode reduzir a resposta terapêutica;
- Vitamina B6 (piridoxina), que aumenta a descarboxilação periférica da levodopa;
- Antidepressivos tricíclicos, que podem intensificar efeitos adversos.

A tabela 2 apresenta os parâmetros farmacológicos e clínicos mais relevantes da levodopa, de forma a permitir uma consulta rápida e comparativa dos aspetos essenciais do fármaco.

Tabela 2: Principais parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da Levodopa (DrugBank, 2025; Infomed, 2025)

Indicações terapêuticas	Melhora bradicinesia, tremor e rigidez muscular; efeito limitado na instabilidade postural
Via de administração	Administração oral (mais comum), por perfusão, por via intestinal
Local de absorção	Duodeno e jejuno proximal (administração oral)
Biodisponibilidade	84% (comprimidos), 70% (libertação não imediata), 88% (gel intestinal)
Volume de distribuição	186 L (administração oral)
Tempo de semi-vida (T _{1/2})	50 minutos (em co-administração com inibidores da dopa-descarboxilase 1-1,5h) – liberação imediata
Tempo para Concentração máxima (C _{máx})	30 minutos (administração oral)
Via de eliminação	Renal (administração oral)
Associações disponíveis	Inibidores da dopa-descarboxilase (carbidopa, benserazida)
Interações relevantes	Anticolinérgicos, ferro, proteínas, metildopa, metoclopramida, antipsicóticos, fenitoína, vitamina B6, antidepressivos tricíclicos
Principais RAMs	Náuseas, sonolência, tonturas, cefaleias, discinesias
Considerações alimentares	Fase inicial: com alimentos
	Fase avançada: estômago vazio
Outras recomendações	Suplementação/monitorização vitamina B12 e ácido fólico

RAM – Reações adversas a medicamentos.

3.2. Domperidona

A domperidona é um antagonista dos recetores dopaminérgicos D2 periféricos que favorece o esvaziamento gástrico e que não atravessa a BHE. Como a levodopa é absorvida pelo intestino delgado, o esvaziamento gástrico retardado tem implicações na sua absorção (Bhidayasiri et al., 2022).

A aceleração do esvaziamento gástrico traduz-se também numa diminuição significativa de náuseas, vômitos, xerostomia e hipersialorreia, frequentemente associados à administração da levodopa. Para além disso, evidências clínicas sugerem que a coadministração de domperidona com levodopa pode aumentar a biodisponibilidade da levodopa, sem interferir com o controlo motor, contribuindo assim para uma terapêutica mais eficaz e estável (Tan et al., 2023).

Apesar de atuar sobre recetores dopaminérgicos, a domperidona não é considerada um fármaco antiparkinsoniano, sendo utilizada unicamente como adjuvante, com o objetivo de reduzir os efeitos adversos periféricos induzidos pela terapêutica dopaminérgica (Tan et al., 2023).

3.3. Agonistas dos recetores dopaminérgicos (AD)

Os agonistas dos recetores dopaminérgicos (AD) desempenham um papel crucial no tratamento da DP, ligando-se preferencialmente aos recetores da família de tipo D2 (D2, D3 e D4), que têm uma maior afinidade para a dopamina, e aos recetores da família do tipo D1, apresentando ação parcial em recetores desta família e modulando-os de forma a melhorar a função motora (Isaacson et al., 2023). Como tal, os AD podem ser vantajosos como terapêutica adjuvante em fases avançadas da DP, uma vez que ajudam na redução de flutuações motoras e discinesias, visto que, em comparação com a levodopa, a estimulação dopaminérgica é mais contínua e homogénea, o que permite maior estabilidade no controlo motor e menor risco de flutuações motoras (Ebnöther, 2022; Reichmann, 2023).

Existem duas subclasses principais dos AD:

- Ergolínicos: derivados do ergot, como a bromocriptina, pergolida, dihidroergocriptina e cabergolina. Apesar de eficazes, estão associados a efeitos adversos graves, sobretudo fibrose valvular e retroperitoneal, motivo pelo qual não são muito utilizados atualmente (Cavalcante et al., 2024);

- Não ergolínicos: pramipexol, ropinirol, rotigotina, apomorfina e piribedilo. Estes apresentam melhor perfil de segurança, sendo que os ergolínicos são a primeira escolha nesta classe, especialmente em doentes com risco cardiovascular (Rocha, 2022).

Na fase inicial da DP, os agonistas podem ser usados em monoterapia ou em combinação precoce com levodopa. Na fase avançada, são usados sobretudo em combinação com levodopa para reduzir flutuações motoras e discinesias. Contudo, a associação de vários AD entre si não é uma prática corrente, sendo preferível um único agonista associado à levodopa (Isaacson et al., 2023).

Entre os AD, os não ergolínicos apresentam um perfil de segurança mais favorável em comparação aos ergolínicos, embora também exijam monitorização clínica devido aos riscos neuropsiquiátricos e cardiovasculares (Chen et al., 2023; Jing et al., 2023). Os efeitos adversos desta classe são:

- Comuns: náuseas, vômitos, hipotensão ortostática, sonolência diurna, vertigens, cefaleias e obstipação;
- Neuropsiquiátricos: alucinações, delírios, confusão e distúrbios do controlo de impulsos, incluindo compulsão para jogos, compras, sexo ou alimentação;
- Cardiovasculares: edema periférico, particularmente associado a pramipexol e ropinirol;
- Outros efeitos observados: fadiga, desconforto abdominal e distúrbios do sono.

A introdução de um fármaco desta classe deve ser gradual com titulação lenta (aumentar a dose gradualmente até à dose ideal), para reduzir efeitos adversos. A descontinuação abrupta pode originar síndrome de abstinência de dopamina, caracterizada por apatia, fadiga, sudorese, depressão e ansiedade (Vu, 2023). Assim, recomenda-se uma redução progressiva e uma monitorização cuidadosa, sobretudo em doentes com doença cardiovascular.

A tabela 3 apresenta os principais parâmetros farmacocinéticos dos agonistas dos recetores dopaminérgicos aprovados em Portugal, permitindo uma análise comparativa entre os diferentes fármacos desta classe.

Tabela 3 – Resumo das propriedades farmacocinéticas dos agonistas dos recetores dopaminérgicos, aprovados em Portugal (DrugBank, 2025; Infomed, 2025)

Fármaco	Via de administração	Absorção	Biodisponibilidade	Volume de distribuição	Tempo de semi-vida	Tempo até C _{máx}	Via de eliminação
Bromocriptina	Oral	Duodeno e jejuno proximal	6-7%	27L	2-8h	1-3h	Hepática
Apomorfina	SC, SL	Lingual	SC completa	218L (SC)	33min (SC)	0,5-1h (SL)	Renal
			SL 18%	3630L (SL)	1,7h (SL)		
Cabergolina	Oral	Duodeno e jejuno proximal	Alta* ¹	Relativamente alta* ¹	63-68h	0,5-4h	Renal
Piribedil	Oral	Duodeno e jejuno proximal	10%	33L	1,7 e 6,9h (bifásico)	1 h	Renal
Pramipexol	Oral	Duodeno e jejuno proximal	>90%	400L	8–12 h	6h LP, 1-3 h (LI)	Renal
Ropinirol	Oral	Duodeno e jejuno proximal	~50%	7L	6 h	6-10h (LP), 1,5h (LI)	Renal
Rotigotina	Adesivo transdérmico	Cutânea	37%	84L	5–7 h	1-2 dias* ²	Renal

Tempo até C_{máx}: Tempo até à concentração plasmática máxima; SC: Subcutânea, SL: Sublingual; LI: Libertação imediata; LP: Libertação prolongada

*¹ Valores não disponíveis

*² Para concentrações de estado estacionário

3.4. Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)

A monoamina oxidase (MAO) é uma enzima com a função de degradação das catecolaminas e da serotonina. Os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) prolongam o tempo de permanência da dopamina em circulação, ao inibirem a sua degradação enzimática. Esta característica torna-os agentes coadjuvantes importantes na terapêutica com levodopa, permitindo a administração de menores doses de levodopa (Kano et al., 2022). Esta classe divide-se em duas subclasses, de acordo com o tipo de ligação ao local ativo da enzima:

- IMAO-A ou reversíveis: safinamida;
- IMAO-B ou irreversíveis: selegilina, rasagilina.

Ambas as isoformas podem levar a toxicidade, sendo a mais provável os IMAO-B. Como tal, recomenda-se uma posologia cuidadosamente individualizada e monitorizada. Adicionalmente, a administração concomitante ou próxima de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como a fluoxetina, requer precaução. No caso específico do doente estar sob terapêutica de fluoxetina, recomenda-se a sua descontinuação e um intervalo mínimo de cinco semanas entre as administrações dos dois fármacos, devido à semi-vida prolongada do ISRS, que ainda estando em circulação, pode levar a um risco de síndrome serotoninérgica resultante de níveis elevados de serotonina (Edinoff et al., 2022).

Os IMAO demonstram maior utilidade nas fases iniciais da DP, especialmente em doentes com sintomatologia ligeira, sendo pouco eficazes nas fases avançadas da doença (Chang et al., 2022). O seu potencial efeito neuroprotetor continua a ser alvo de investigação, mas, até ao momento, não há evidência conclusiva que justifique a sua utilização com este objetivo. Em monoterapia, o benefício clínico é limitado para a maioria dos doentes (Binde et al., 2020).

No que respeita à tolerabilidade, os IMAO apresentam como reações adversas mais frequentes as náuseas, cefaleias e vertigens. Por potenciarem o efeito da levodopa, podem igualmente induzir as mesmas reações adversas associadas a este fármaco. A selegilina e a safinamida estão associadas a um maior risco de insónia e confusão, particularmente em idosos, além de que a rasagilina também tem sido associada a perturbações no controlo de impulsos, como jogo, sexualidade e compras (Sabri & Saber-Ayad, 2023).

A tabela 4 apresenta os principais parâmetros farmacocinéticos dos IMAO aprovados em Portugal, permitindo uma análise comparativa entre os diferentes fármacos desta classe.

Tabela 4 - Resumo das propriedades farmacocinéticas dos inibidores da monoamina oxidase, aprovados em Portugal (DrugBank, 2025; Infomed, 2025)

	Selegilina	Rasagilina	Safinamida
Via de administração	Oral	Oral	Oral
Local de absorção	Duodeno e jejuno proximal	Duodeno e jejuno proximal	Duodeno e jejuno proximal
Biodisponibilidade	73%	36%	95%
Volume de distribuição	1854 L	87 L	165 L
Tempo de semi-vida	1,2-2h	0,6-2 h	20–30 h
Tempo até C _{max}	0,5-2h	0,5h	1,8-2,8h
Via de eliminação	Renal	Renal	Renal

Tempo até C_{máx}: Tempo até à concentração plasmática máxima.

3.5. Inibidores da catecol-O-metil-transferase (ICOMT)

Os inibidores da catecol-O-metil-transferase (ICOMT) constituem uma classe farmacológica utilizada como adjuvante no tratamento da DP. Esta classe farmacológica atua inibindo a enzima periférica responsável pela metabolização da levodopa em 3-O-metildopa, o que resulta no aumento da biodisponibilidade da levodopa, prolongando a sua semi-vida plasmática (Regensburger et al., 2023). Deste modo, permitem uma maior e mais sustentada disponibilidade de dopamina no SNC, reduzindo a necessidade de doses elevadas de levodopa (Fabbri et al., 2022).

Importa salientar que os inibidores da COMT (catecol-O-metil-transferase) não apresentam eficácia em monoterapia, sendo exclusivamente utilizados em associação (Jost, 2022). A principal indicação clínica destes fármacos ocorre em doentes com DP

que desenvolveram flutuações motoras associadas à terapêutica com levodopa (Fabbri et al., 2022).

Os fármacos aprovados nesta classe são a entacapona e a opicapona, ambos administrados por via oral.

A terapêutica com inibidores da COMT pode estar associada a diversos efeitos secundários, alguns dos quais decorrentes da potenciação dos efeitos da levodopa. Os efeitos adversos abrangem diversos sistemas, sendo os mais frequentes (Mishal et al., 2023):

- Gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia ou obstipação.
- Motores: discinesias, resultantes do aumento da disponibilidade da dopamina.
- Alterações de coloração: cromatúria (coloração acastanhada da urina), alteração da cor da saliva e suor, bem como descoloração de cabelo, pele e unhas.
- Neuropsiquiátricos: confusão, tonturas, alucinações e alterações do humor.

Em suma, os inibidores da COMT representam uma estratégia terapêutica relevante aquando flutuações motoras induzidas pela levodopa, contribuindo para otimizar o controlo sintomático.

A tabela 5 apresenta os principais parâmetros farmacocinéticos e interações relevantes dos COMT aprovados em Portugal, permitindo uma análise comparativa entre os diferentes fármacos desta classe.

Tabela 5 - Resumo das propriedades farmacocinéticas dos inibidores da catecol-O-metil-transferase, aprovados em Portugal (DrugBank, 2025; Infomed, 2025)

	Entacapona	Opicapona
Via de administração	Oral	Oral
Local de absorção	Duodeno e jejuno proximal	Duodeno e jejuno proximal
Biodisponibilidade	35%	20%
Volume de distribuição	20 L	29 L
Tempo de semi-vida	0,4-0,7 h	0,7–3,2 h; metabolito: ~94–122 h
Tempo Cmáx	1h	2 h
Via de eliminação	Hepática	Hepática
Interações relevantes	↑ INR com varfarina	Fármacos metabolizados pela CYP2C8; necessário tempo de espera entre alimentos
Contraindicações	Risco de crise hipertensiva;	Risco de crise hipertensiva;
	Inibidores não-seletivos da MAO;	Inibidores não-seletivos da MAO;
	Insuficiência ou comprometimento hepático	Insuficiência ou comprometimento hepático
Outras recomendações	Diminuir dose de levodopa	Não comer 1h antes ou 1h após

Tempo até Cmáx: Tempo até à concentração plasmática máxima; INR: *International Normalized Ratio*; CYP2C8 – citocromo P 450 2C8.

3.6. Amantadina

A amantadina é um fármaco classificado como antivírico e antagonista dos recetores NMDA. É um antiparkinsoniano, apresentando efeito adjuvante à levodopa (Rascol et al., 2021).

O mecanismo de ação na DP consiste na libertação de dopamina a partir dos terminais neuronais, além de inibir a sua recaptção nas terminações nervosas. Além disso, a amantadina reduz a recaptção periférica de noradrenalina, contribuindo para o aumento da disponibilidade destas aminas biogénicas. À semelhança da levodopa, a expressão dos seus efeitos terapêuticos depende da integridade funcional dos neurónios dopaminérgicos da via nigroestriatal.

A amantadina é uma boa opção terapêutica, devido ao seu efeito clínico no controlo das flutuações motoras e das discinesias induzidas pela levodopa. O seu benefício terapêutico é geralmente transitório (Lyons & Pahwa, 2023):

- Em monoterapia, pode ser aconselhada em fases ligeiras da DP.
- Em doentes com DP avançada, apresenta utilidade na redução das flutuações motoras e das discinesias.

A amantadina é excretada quase exclusivamente por via renal, pelo que é necessária monitorização da função renal e ajuste posológico em doentes com insuficiência renal (deVries et al., 2019).

As principais reações adversas, de acordo com os diversos sistemas, (Spears & Heston, 2025b) deste fármaco são:

- Neurológicas: tonturas, insónia e perturbações do sono.
- Gastrointestinais/autónomicas: náuseas, vómitos e efeitos anticolinérgicos (como xerostomia, obstipação e retenção urinária).
- Cutâneas/periféricas: *livedo reticularis* (alteração reticulada da coloração cutânea nos membros inferiores) e edema maleolar.
- Neuropsiquiátricas: confusão, alucinações e pesadelos, particularmente frequentes quando a amantadina é utilizada em associação com outros fármacos antiparkinsonianos.

Tabela 6 - Resumo das propriedades farmacocinéticas da Amantadina (DrugBank, 2025; Infomed, 2025)

Local de absorção	Duodeno e jejuno proximal
Biodisponibilidade	86-90%
Volume de distribuição	3-8L
Tempo de semi-vida (T _{1/2})	10-30 horas
Tempo C _{máx}	1-4 horas
Via de eliminação	Renal

Tempo C_{máx} – Tempo até concentração plasmática máxima

3.7. Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos constituem uma classe de fármacos que diminuem a atividade colinérgica nos núcleos da base, por meio do bloqueio de recetores muscarínicos M1. A relevância desta modulação reside na restauração do equilíbrio entre o sistema dopaminérgico e colinérgico, sendo esse desequilíbrio um dos fatores que contribui para a expressão das manifestações motoras da DP (Paz & Murer, 2021).

A sua principal indicação clínica está associada ao controlo do tremor em repouso, particularmente em doentes jovens, sendo considerados uma opção terapêutica quando não existe bradicinesia acentuada nem alterações significativas da marcha. Fármacos como o biperideno e o tri-hexifenidilo são os mais utilizados nesta classe (Barrett et al., 2021).

Contudo, a administração de anticolinérgicos apresenta limitações significativas, sobretudo em função da idade. Não são recomendados em doentes com idade superior a 70 anos, devido ao perfil de efeitos adversos neuropsiquiátricos, ou centrais, desfavoráveis e devido ao risco a longo prazo do comprometimento da memória. A degeneração colinérgica no cérebro aumenta com a idade e é agravada na DP, tornando os pacientes mais vulneráveis aos efeitos negativos dos anticolinérgicos. Em indivíduos mais jovens, os efeitos adversos (como sedação, alterações de memória ou disfonia) são geralmente melhor tolerados (Barrett et al., 2021).

Para além dos efeitos centrais, existem também efeitos adversos periféricos típicos da ação dos anticolinérgicos — nomeadamente boca seca, visão turva, obstipação, retenção urinária e taquicardia — que podem prejudicar a adesão terapêutica e a tolerância, exigindo uma avaliação criteriosa entre riscos e benefícios. Esta classe farmacológica é contraindicada em doentes com défices cognitivos, glaucoma de ângulo fechado ou hiperplasia benigna da próstata (HBP) (Barrett et al., 2021; Bishara, 2023).

Sempre que se imponha a suspensão ou a redução da dose de anticolinérgicos, o processo deve ser feito de forma gradual, a fim de evitar a síndrome de abstinência colinérgica e o agravamento/reaparecimento agudo de sintomas parkinsonianos (*'rebound'*) (Cameron, 2024).

A tabela 6 apresenta os principais parâmetros farmacocinéticos e interações relevantes dos anticolinérgicos aprovados em Portugal, permitindo uma análise comparativa entre os diferentes fármacos desta classe.

Tabela 7 Resumo das propriedades farmacocinéticas dos anticolinérgicos, aprovados em Portugal (DrugBank, 2025; Infomed, 2025)

	Biperideno	Tri-hexifenidilo
Via de administração	Oral (LI e LP) e parenteral (em situações agudas)	Oral (comprimidos, solução oral)
Local de absorção	Duodeno e jejuno proximal	Duodeno e jejuno proximal
Biodisponibilidade	30%	Alta*
Volume de Distribuição	24 L	Relativamente alto*
*Tempo para C _{max}	1,5h (LI), 4,5h (LP)	1,3 h
Tempo de semi-vida (t _{1/2})	18–24 h (permitindo 1–2 tomas diárias)	3,2 h (requer doses múltiplas diárias)
Via de eliminação	Hepática	Renal
Contraindicações	Idade >70 anos, défice cognitivo, glaucoma de ângulo fechado, HBP	Idade >70 anos, défice cognitivo, glaucoma de ângulo fechado, HBP
Interações relevantes	Potenciação com outros anticolinérgicos; antagoniza fármacos pró-colinérgicos	Idem; interação com antipsicóticos e antidepressivos pode exacerbar efeitos adversos

Tempo até C_{máx}: Tempo até à concentração plasmática máxima; LI: forma farmacêutica oral de libertação imediata; LP: forma farmacêutica oral de libertação prolongada; HBP: Hiperplasia benigna da próstata; *: valores não disponíveis

4. A Polimedicação na Doença de Parkinson: Revisão terapêutica e Intervenções terapêuticas

A DP, sendo uma doença multissistêmica, porque afeta múltiplos sistemas do corpo, juntamente com o envelhecimento e outras comorbilidades, torna a polimedicação uma realidade comum e um desafio significativo na gestão da doença. A polimedicação é, muitas vezes, uma consequência inevitável da complexidade progressiva da DP, sobretudo nos estádios intermédio e avançado. Contudo, o seu controlo criterioso é essencial para maximizar benefícios, reduzir riscos e manter a qualidade de vida dos doentes (Seki et al., 2023).

Estabelecer uma relação clara entre os estádios da DP e a progressão terapêutica permite planear estratégias terapêuticas mais seguras, identificar problemas relacionados com a medicação (PRM), e melhorar o acompanhamento clínico (Silva, 2021).

4.1. Revisão terapêutica

A revisão periódica terapêutica constitui um componente essencial no acompanhamento de doentes com DP, particularmente nos idosos e em indivíduos com múltiplas comorbilidades. Estes indivíduos apresentam maior vulnerabilidade a interações medicamentosas, efeitos adversos cumulativos, alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas com a idade, como diminuição da função renal e hepática, aumento da massa gorda, diminuição da massa muscular e da água corporal total (TBW) (Ngcobo, 2025).

A polimedicação aumenta significativamente o risco de reações adversas graves, incluindo hipotensão ortostática, quedas, confusão mental, delírio e declínio cognitivo. Estudos demonstram que doentes geriátricos polimedicados apresentam maior morbilidade e menor adesão terapêutica, comprometendo os benefícios clínicos esperados do tratamento farmacológico (Nagai et al., 2025). No entanto, um estudo recente refere que de uma amostra de 7171 doentes com DP, 40% se encontram polimedicados (entre 5 e 9 medicamentos por dia) e 18% hipermedicados (10 ou mais medicamentos por dia) (Bhagavathula et al., 2022).

Neste contexto, a revisão sistemática e regular da medicação permite (Silva, 2021):

- Avaliar a necessidade contínua de cada fármaco, evitando a utilização de medicamentos desnecessários ou potencialmente prejudiciais;

- Otimizar a posologia, ajustando as doses à função renal, hepática e ao perfil clínico do doente;
- Reduzir o risco de interações medicamentosas e efeitos adversos cumulativos;
- Melhorar a adesão terapêutica, simplificando o regime terapêutico sempre que possível;
- Promover uma abordagem individualizada, centrada nas prioridades clínicas e na qualidade de vida do doente.

Na figura 1 é possível observar a sistemática da identificação de PRMs, de forma a identificar problemas e ajustar doses, descontinuar fármacos não necessários, prevenir interações medicamentosas e melhorar a adesão ao tratamento, contribuindo para uma gestão terapêutica mais segura e eficaz.

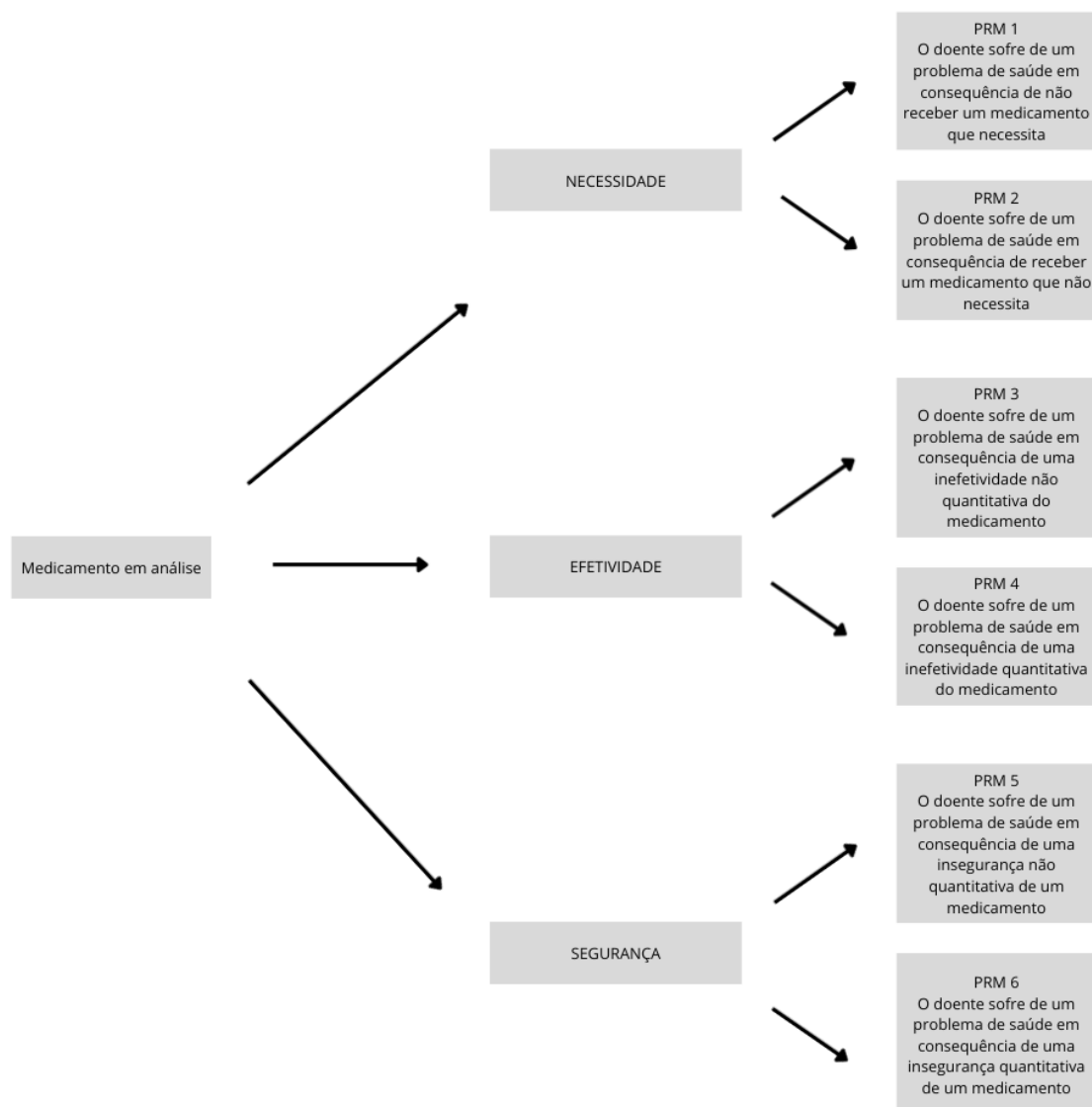


Figura 1 - Sistemática da identificação de problemas relacionados com o medicamento (PRM) adaptado de (Capoulas & Abrantes, 2024).

A implementação de revisões periódicas da terapêutica, idealmente integradas numa abordagem multidisciplinar constitui, assim, uma estratégia fundamental para a prática clínica segura e eficaz. Este processo é particularmente crítico na DP, dado o carácter progressivo da doença, a complexidade do regime farmacológico e a elevada prevalência de comorbilidades nesta população.

4.2. Comorbilidades comuns e intervenções terapêuticas

A presença de comorbilidades em doentes com DP está associada a uma maior utilização de fármacos e a um maior risco de interações medicamentosas. Esta elevada carga farmacológica aumenta o risco de efeitos adversos, diminui a adesão terapêutica e compromete a qualidade de vida do doente (Nagai et al., 2025).

4.2.1. Comorbilidades cardiovasculares

A hipertensão, a insuficiência cardíaca e as arritmias são frequentes em doentes com DP. A terapêutica antiparkinsoniana pode exacerbar sintomas cardiovasculares, como a taquicardia. A monitorização regular da pressão arterial e a avaliação da função cardíaca são essenciais. A escolha de fármacos deve privilegiar aqueles com menor impacto cardiovascular e, quando possível, utilizar medicamentos que abordem simultaneamente as necessidades terapêuticas da DP e tenham em conta as comorbilidades cardiovasculares (Cuenca-Bermejo et al., 2021).

4.2.2. Comprometimento da função renal ou hepática

A função renal e hepática tendem a diminuir com a idade, o que pode alterar o metabolismo e a eliminação de fármacos. Em doentes com DP, essas alterações podem ser exacerbadas, exigindo ajustes nas doses dos medicamentos para evitar toxicidade ou sobredosagem. A monitorização periódica da função renal e hepática é fundamental para ajustar a terapêutica de forma segura (Ngcobo, 2025).

4.2.3. Comorbilidades de comprometimento metabólico ou endócrino

Alguns fármacos utilizados na DP podem exacerbar alterações metabólicas, nomeadamente nas comorbilidades de diabetes *mellitus* e de hipotireoidismo. A escolha da terapêutica deve considerar as potenciais interações e os efeitos sobre o metabolismo, ajustando as doses conforme necessário (Aguirre-Vidal et al., 2024; Charoenngam et al., 2022).

4.2.4. Comorbilidades de doenças respiratórias

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e outras patologias respiratórias podem ser agravadas por terapêuticas antiparkinsonianas, por poderem induzir sedação, aumentando o risco de aspiração, e pelo risco de diminuição de secreções, o que pode levar a exacerbações. A monitorização da função pulmonar e a escolha de fármacos com menor risco respiratório são essenciais para evitar complicações (Ko et al., 2018).

4.2.5. Comorbilidades psiquiátricas

A depressão, a ansiedade e a demência são frequentes em doentes com DP, sobretudo em estadios mais avançados. A terapêutica deve ser cuidadosamente selecionada para evitar interações medicamentosas e efeitos adversos, como a exacerbação de sintomas psiquiátricos (Assogna et al., 2019).

5. Terapêutica não farmacológica

Como descrito anteriormente, a DP é uma condição neurodegenerativa complexa e progressiva que se caracteriza não apenas pelos sintomas motores, mas também por um conjunto de manifestações não motoras, entre as quais se incluem distúrbios do sono, alterações cognitivas, disfunções autonómicas e sintomas afetivos. Embora a terapêutica farmacológica permaneça como a principal estratégia do controlo do sistema motor, a literatura científica mais recente tem vindo a salientar a abordagem não farmacológica como um eixo fundamental de intervenção, tanto de forma complementar à terapêutica farmacológica, como da primeira linha em determinadas manifestações (Zhang et al., 2025).

A importância da terapêutica não farmacológica na DP é multifacetada. Os fármacos, embora eficazes, podem ter a sua eficácia comprometida ao longo da evolução da doença. Por outro lado, a sintomatologia da DP é multifatorial e heterogênea, exigindo uma abordagem interdisciplinar. As intervenções não farmacológicas permitem potenciar a autonomia, a qualidade de vida e a participação ativa do doente na sua abordagem terapêutica (Zhang et al., 2025).

De seguida, destacam-se múltiplas estratégias não farmacológicas validadas nos últimos anos:

1. Terapia Ocupacional – Foca-se na aptidão para as atividades do quotidiano e na adaptação do ambiente físico e social do doente. A sua importância reside em promover a independência e a funcionalidade, elementos cruciais para a manutenção da autoestima e da qualidade de vida em estadios iniciais e avançados da doença (Tofani et al., 2020);
2. Fisioterapia – É considerada uma das bases da intervenção não farmacológica. Tem como alvo a intervenção sobre o equilíbrio, a força muscular, a mobilidade e a marcha, reduzindo o risco de quedas e outras complicações secundárias. A fisioterapia não otimiza apenas a função motora, como também contribui para a manutenção da capacidade funcional a longo prazo (Guidetti et al., 2025);
3. Higiene do sono – O sono fragmentado e os períodos de insónias são altamente prevalentes na DP. Estratégias de higiene do sono, como a regularização dos horários, a otimização do ambiente noturno e a redução da exposição a ecrãs antes de deitar, têm impacto direto na qualidade do repouso, repercutindo-se

- positivamente na função cognitiva, no humor e no controlo motor durante o dia (Suzuki et al., 2025);
4. Dietéticas – deve-se evitar ao máximo carnes vermelhas, laticínios com baixo teor de gordura, alimentos fritos e processados, que estão associados a um aceleração do estadiamento ou risco da doença. Por outro lado, é crucial ingerir abundantemente frutas e vegetais frescos, azeite, peixe e nozes. Estes alimentos, como parte de dietas como a Mediterrânica ou como a *mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay* (MIND), podem reduzir o risco, abrandar a progressão da doença e melhorar a função motora e cognitiva na DP (Knight et al., 2022);
 5. Terapia da Fala – A hipofonia e a disartria comprometem a comunicação e a integração social. A terapia da fala centra-se na amplificação da voz e na clareza da articulação, com impacto funcional significativo no dia a dia. Ao melhorar a comunicação, promove-se também o bem-estar emocional e social (Yuan et al., 2020);
 6. Higiene postural e técnicas respiratórias – Melhoram a força muscular respiratória, a segurança na deglutição e a fonética. Estas intervenções são importantes para mitigar a disfunção respiratória e prevenir complicações graves, como a pneumonia por aspiração, que são riscos significativos para a mortalidade em estadios avançados da doença (Van De Wetering-Van Dongen et al., 2020);
 7. *Cueing* auditivo, visual ou tátil – Estratégias de sinalização externa, como o uso de metrónomos, pistas visuais no chão ou estímulos vibratórios, têm eficácia demonstrada na redução do congelamento da marcha (*freezing of gait*). A sua relevância prende-se com a melhoria da segurança e da autonomia na marcha, que serve como um ‘atalho’ neuronal (Gao et al., 2020)
 8. Tai Chi, Qi Gong e Yoga – Estas práticas de corpo e mente, de tradição oriental, têm sido estudadas como complementos eficazes para o equilíbrio, a coordenação e o bem-estar geral. A sua importância advém não apenas do impacto motor, mas também da promoção da concentração, da redução da ansiedade e da melhoria do sono (Deuel & Seeberger, 2020);
 9. Musicoterapia e massagem terapêutica – Ambas atuam de forma transversal sobre sintomas motores e não motores. A musicoterapia estimula o ritmo e a expressão emocional, favorecendo a marcha e a interação social. A massagem, por sua vez, contribui para a redução da rigidez e para o relaxamento muscular, além de

melhorar a qualidade do sono (Deuel & Seeberger, 2020; Machado Sotomayor et al., 2021);

10. Terapia de luz (*bright light therapy*) – Intervenção emergente para distúrbios do sono e da sonolência diurna excessiva. Ao regular os ritmos circadianos, melhora a arquitetura do sono, a vigília diurna e, indiretamente, o desempenho cognitivo e motor (Fifel & Videnovic, 2018).

Em síntese, as intervenções não farmacológicas representam um complemento indispensável na terapêutica da DP, uma vez que abordam aspetos sobre melhoria da qualidade de vida, que os fármacos não conseguem atingir plenamente. As terapêuticas não farmacológicas atuam assim sobre sintomas motores, não motores, aspetos psicossociais e funcionais. Ao integrar estas abordagens em programas terapêuticos personalizados, promove-se uma visão mais holística do cuidado, que vai ao encontro das necessidades reais dos doentes com DP e dos seus cuidadores.

6. O futuro da Doença de Parkinson

O desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a DP constitui um dos principais focos de investigação neurológica. Embora as terapêuticas atuais sejam eficazes no controlo sintomático, não existe, até ao momento, nenhum método ou fármaco modificador da neurodegenerescência (Cabreira & Massano, 2019). As estratégias de investigação visam tanto a reposição funcional dopaminérgica, como a proteção neuronal e a intervenção nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Entre as abordagens emergentes, destacam-se as terapias genéticas e celulares, que procuram restaurar ou impedir a degenerescência dos neurónios dopaminérgicos. Ensaaios clínicos com vetores virais para promover a síntese enzimática da dopamina e a utilização de fatores neutróficos (proteínas sinalizadoras que promovem a sobrevivência, crescimento, diferenciação e manutenção dos neurónios) demonstraram resultados promissores em fases iniciais, ainda que com desafios relativos à segurança e durabilidade do efeito (Christine et al., 2022). Paralelamente, terapias com células-estaminais pluripotentes induzidas (iPSC) estão a ser estudadas para regeneração neuronal, com os primeiros ensaios clínicos a reportarem viabilidade e integração celular no estriado (Parmar et al., 2020).

Outra linha de investigação centra-se na modulação da agregação da α -sinucleína, proteína cuja deposição anómala está implicada na patogénese da DP. Estratégias de imunoterapia, como vacinas e anticorpos monoclonais, têm sido desenvolvidas para promover a depuração da proteína patológica, com resultados encorajadores em modelos pré-clínicos e em ensaios clínicos de fase inicial (Eijsvogel et al., 2024; Pagano et al., 2022).

Adicionalmente, terapias farmacológicas dirigidas a vias moleculares específicas, como inibidores da LRRK2, agonistas de GLP-1 e agentes mitocondriais, têm visto a sua relevância aumentada enquanto potenciais moduladores da progressão da doença (Bloem et al., 2021). O desenvolvimento de agonistas dopaminérgicos seletivos de nova geração, como o tavapadon, procuram oferecer controlo sintomático eficaz com menor incidência de efeitos adversos (Fernandez et al., 2025).

As terapias não farmacológicas também têm evoluído: a estimulação cerebral profunda (DBS) adaptativa, assistida por algoritmos de inteligência artificial, permite ajustar automaticamente os parâmetros da estimulação em função da atividade neuronal em tempo real, o que reduz complicações e melhora a resposta motora (Opri et al., 2020).

Em conjunto, estas linhas de investigação apontam para uma transição gradual de um modelo estritamente sintomático para um enquadramento terapêutico combinado, que articula o controlo dos sintomas com tentativas de abrandamento da progressão da doença e do restauro de circuitos neuronais. A sua aplicação na prática clínica dependerá de demonstrações sólidas da sua eficácia em ensaios controlados e pragmáticos, da confirmação da sua segurança a longo prazo, da definição de biomarcadores de estratificação, e da normalização de resultados clinicamente significativos.

7. Conclusão

A DP é uma patologia cuja abordagem terapêutica se centra, atualmente, no controlo sintomático, uma vez que não existe, até à data, terapêutica modificadora comprovada da evolução da doença. Esta realidade clínica, bem como o envelhecimento e a possibilidade de outras comorbilidades, traduz-se num percurso farmacoterapêutico cada vez mais complexo ao longo dos estadios da DP, onde a polimedicação é frequente e existem desafios acrescidos de segurança e adesão.

A síntese da literatura recente evidencia que a complexidade farmacológica aumenta com a progressão clínica, exigindo decisões individualizadas sobre classe, dose e forma farmacêutica, e uma vigilância ativa de interações e eventos adversos. A revisão periódica da terapêutica emerge como um eixo fundamental de qualidade e segurança: permite reavaliar a necessidade de cada fármaco, ajustar posologias de forma individualizada, simplificar esquemas e reduzir a iatrogenia, especialmente nos estadios intermédio e avançado.

Para além da farmacoterapia, as intervenções não farmacológicas constituem um complemento indispensável, atuando em dimensões que os fármacos não atuam, e contribuem para autonomia e qualidade de vida.

Em suma, alinhar a terapêutica farmacológica, com foco na necessidade, efetividade e segurança, com a evolução da doença é essencial nestes doentes. O papel do farmacêutico na farmacovigilância e na revisão terapêutica, assim como outros profissionais de saúde pertencentes a equipas multidisciplinares, são fundamentais na preservação da qualidade de vida dos doentes com DP.

Referências Bibliográficas

- Aguirre-Vidal, Y., Montes, S., Mota-López, A. C., & Navarrete-Vázquez, G. (2024). Antidiabetic drugs in Parkinson's disease. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 11, 100265. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2024.100265>
- Anamnat, C., & Kitjarak, R. (2021). Effects of vitamin B12, folate, and entacapone on homocysteine levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: A randomized controlled study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 88, 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.03.047>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA*, 323(6), 548–560 <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Assogna, F., Pellicano, C., Savini, C., Macchiusi, L., Pellicano, G. R., Alborghetti, M., Caltagirone, C., Spalletta, G., & Pontieri, F. E. (2019). Drug choices and advancements for managing depression in Parkinson's disease. *Current Neuropharmacology*, 18(4), 277–287. <https://doi.org/10.2174/1570159x17666191016094857>
- Atterling Brolin, K., Schaeffer, E., Kuri, A., Rumrich, I. K., Schumacher Schuh, A. F., Darweesh, S. K. L., Kaasinen, V., Tolppanen, A. M., Chahine, L. M., & Noyce, A. J. (2025). Environmental risk factors for Parkinson's disease: A critical review and policy implications. *Movement Disorders*, 40(2), 204–221. <https://doi.org/10.1002/mds.30067>
- Barrett, M. J., Sargent, L., Nawaz, H., Weintraub, D., Price, E. T., & Willis, A. W. (2021). Antimuscarinic anticholinergic medications in Parkinson disease: To prescribe or deprescribe? *Movement Disorders Clinical Practice*, 8(8), 1181. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13347>
- Beckers, M., Bloem, B. R., & Verbeek, M. M. (2022). Mechanisms of peripheral levodopa resistance in Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 8, 126 <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00321-y>
- Bhagavathula, A. S., Tesfaye, W., Vidyasagar, K., & Fialova, D. (2022). Polypharmacy and hyperpolypharmacy in older individuals with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Gerontology*, 68(10), 1081–1090. <https://doi.org/10.1159/000521214>,
- Bhidayasiri, R., Phuenpathom, W., Tan, A. H., Leta, V., Phumphid, S., Chaudhuri, K. R., & Pal, P. K. (2022). Management of dysphagia and gastroparesis in Parkinson's disease in real-world clinical practice: Balancing pharmacological and non-pharmacological approaches. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 979826. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.979826>

- Binde, C. D., Tvette, I. F., Gåsemyr, J. I., Natvig, B., & Klemp, M. (2020). Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: A multiple treatment comparison meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(12), 1731. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02961-6>
- Bishara, D. (2023). Anticholinergic action is rarely a good thing. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 13, 20451253231195264. <https://doi.org/10.1177/20451253231195264>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00218-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00218-x)
- Cabreira, V., & Massano, J. (2019). Parkinson's disease: Clinical review and update. *Acta Medica Portuguesa*, 32(10), 661–670. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>
- Cahill, C., & Huang, X. (2021). Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *biomolecules*, 11(4), 612. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>
- Calabresi, P., Mechelli, A., Natale, G., Volpicelli-Daley, L., Lazzaro, G. Di, & Ghiglieri, V. (2023). Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: From overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death & Disease*, 14, 506. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05672-9>
- Cameron, C. (2024). Anticholinergic burden in older people. *bpacnz better medicine* Retrieved August 2, 2025, from <https://bpac.org.nz/2024/anticholinergic.aspx>
- Cao, S., Cui, Y., Jin, J., Li, F., Liu, X., & Feng, T. (2023). Prevalence of axial postural abnormalities and their subtypes in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 270(1), 139–151. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11354-x>
- Capoulas, M., & Abrantes, C. (2024). Boletim do CIM (ABR/JUN' 2024). *cim - Ordem Dos Farmacêuticos*, 1–8. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim/boletim-do-cim-abr-jun-2024/>
- Cavalcante, B. H., Silva, D., Furtado, P., Branco, C., Ponte, L., Melo, D., Valente, G., & Oliveira, D. (2024). A influência dos agonistas dopaminérgicos na psicose em pacientes com doença de Parkinson: Revisão dos efeitos e mecanismos. Retrieved June 20, 2025, from <https://www.unichristus.edu.br/>
- Chang, H. Y., Li, Y. Y., Hong, C. T., & Kuan, Y. C. (2022). Efficacy of rasagiline monotherapy for early Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*, 36(6), 704–714. <https://doi.org/10.1177/02698811221093795>

- Charoenngam, N., Rittiphairoj, T., Ponvilawan, B., & Prasongdee, K. (2022). Thyroid dysfunction and risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 863281. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.863281>
- Chen, X. T., Zhang, Q., Chen, F. F., Wen, S. Y., & Zhou, C. Q. (2023). Comparative efficacy and safety of six non-ergot dopamine-receptor agonists in early Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, *14*, 1183823. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1183823>
- Cheng, G., Liu, Y., Ma, R., Cheng, G., Guan, Y., Chen, X., Wu, Z., & Chen, T. (2022). Anti-Parkinsonian therapy: Strategies for crossing the blood–brain barrier and nano-biological effects of nanomaterials. *Nano-Micro Letters*, *14*(1), 1–49. <https://doi.org/10.1007/S40820-022-00847-z>
- Cherian, A., Divya, K. P., & Vijayaraghavan, A. (2023). Parkinson's disease: Genetic cause. *Current Opinion in Neurology*, *36*(4), 292–301. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000001167>
- Christine, C. W., Richardson, R. M., van Laar, A. D., Thompson, M. E., Fine, E. M., Khwaja, O. S., Li, C., Liang, G. S., Meier, A., Roberts, E. W., Pfau, M. L., Rodman, J. R., Bankiewicz, K. S., & Larson, P. S. (2022). Safety of AADC gene therapy for moderately advanced Parkinson disease: Three-year outcomes from the Pd-1101 trial. *Neurology*, *98*(1), 40. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012952>
- Costa, H. N., Esteves, A. R., Empadinhas, N., & Cardoso, S. M. (2023). Parkinson's disease: A multisystem disorder. *Neuroscience Bulletin*, *39*(1), 113–124. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00934-6>,
- Cuenca-Bermejo, L., Almela, P., Navarro-Zaragoza, J., Villalba, E. F., González-Cuello, A. M., Laorden, M. L., & Herrero, M. T. (2021). Cardiac changes in Parkinson's disease: Lessons from clinical and experimental evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(24), 13488. <https://doi.org/10.3390/ijms222413488>
- Deuel, L. M., & Seeberger, L. C. (2020). Complementary therapies in Parkinson disease: A review of acupuncture, tai chi, qi gong, yoga, and cannabis. *Neurotherapeutics*, *17*(4), 1434–1455. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00900-y>
- deVries, T., Dentiste, A., Di Lea, C., Pichette, V., & Jacobs, D. (2019). Effects of renal impairment on the pharmacokinetics of once-daily amantadine extended-release tablets. *CNS Drugs*, *33*(8), 783–789. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00651-1>

- Di Luca, D. G., Reyes, N. G. D., & Fox, S. H. (2022). Newly approved and investigational drugs for motor symptom control in Parkinson's disease. *Drugs*, 82(10), 1027. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01747-7>
- Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, D. B. R. (2018). The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(1), 3–8. https://doi.org/10.3233/jpd-181474/asset/615f5d95-1cec-4bcb-aebd-d1cd9dff5bd2/assets/graphic/10.3233_jpd-181474-fig3.jpg
- DrugBank Online | Database for Drug and Drug Target Info. (2025). Retrieved July 5, 2025, from <https://go.drugbank.com/>
- Ebnöther, E. (2022). Terapia à medida para flutuações motoras. *Medizin online*. Retrieved July 12, 2025 from <https://medizinonline.com/pt-pt/terapia-a-medida-para-flutuacoes-motoras/>
- Edinoff, A. N., Swinford, C. R., Odisho, A. S., Burroughs, C. R., Stark, C. W., Raslan, W. A., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2022). Clinically relevant drug interactions with monoamine oxidase inhibitors. *Health Psychology Research*, 10(4), 39576. <https://doi.org/10.52965/001c.39576>
- Eijsvogel, P., Misra, P., Concha-Marambio, L., Boyd, J. D., Ding, S., Fedor, L., Hsieh, Y. T., Sun, Y. S., Vroom, M. M., Farris, C. M., Ma, Y., de Kam, M. L., Radanovic, I., Vissers, M. F. J. M., Mirski, D., Shareghi, G., Shahnawaz, M., Singer, W., Kremer, P., ... Dodart, J. C. (2024). Target engagement and immunogenicity of an active immunotherapeutic targeting pathological α -synuclein: A phase 1 placebo-controlled trial. *Nature Medicine*, 30(9), 2631–2640. <https://doi.org/10.1038/S41591-024-03101-8>
- Fabbri, M., Ferreira, J. J., & Rascol, O. (2022). COMT Inhibitors in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 36(3), 261–282. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00888-9>
- Fernandez, H., Isaacson, S., Hauser, R., Agarwal, P., Ondo, W., Park, A., Elmer, L., Kremens, D., Leoni, M., Duvvuri, S., Combs, C., Koenig, E., Chang, I., Pastino, G., Tringali, S., Golonski, N., & Sanchez, R. (2025). Efficacy and safety of tavapadon, an orally administered, once-daily, selective D1/D5 partial dopamine agonist, adjunctive to levodopa for treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations. *Neurology*, 104, 258. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000208468>
- Fifel, K., & Videnovic, A. (2018). Light Therapy in Parkinson's Disease: Towards mechanism-based protocols. *Trends in Neurosciences*, 41(5), 252–254. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.03.002>

- Frequin, H. L., Schouten, J., Verschuur, C. V. M., Suwijn, S. R., Boel, J. A., Post, B., Bloem, B. R., Van Hilten, J. J., Van Laar, T., Tissingh, G., Munts, A. G., Dijk, J. M., Deuschl, G., Lang, A., Dijkgraaf, M. G. W., De Haan, R. J., & De Bie, R. M. A. (2023). Levodopa response in patients with early Parkinson disease: Further observations of the LEAP study. *Neurology*, 100(4), 367–376. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000201448>
- Gallagher, J., Gochanour, C., Caspell-Garcia, C., Dobkin, R. D., Aarsland, D., Alcalay, R. N., Barrett, M. J., Chahine, L., Chen-Plotkin, A. S., Coffey, C. S., Dahodwala, N., Eberling, J. L., Espay, A. J., Leverenz, J. B., Litvan, I., Mamikonyan, E., Morley, J., Richard, I. H., Rosenthal, L., ... Razzaque, J. (2024). Long-term dementia risk in Parkinson disease. *Neurology*, 103(5), 209699. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209699>
- Gandhi, K. R., & Saadabadi, A. (2023). Levodopa (L-Dopa). *Encyclopedia of Psychopharmacology*, 898–899. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-36172-2>
- Gao, C., Liu, J., Tan, Y., & Chen, S. (2020). Freezing of gait in Parkinson's disease: Pathophysiology, risk factors and treatments. *Translational Neurodegeneration*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00191-5>
- Guidetti, M., Marceglia, S., Bocci, T., Duncan, R., Fasano, A., Foote, K. D., Hamani, C., Krauss, J. K., Kühn, A. A., Lena, F., Limousin, P., Lozano, A. M., Maiorana, N. V., Modugno, N., Moro, E., Okun, M. S., Oliveri, S., Santilli, M., Schnitzler, A., ... Priori, A. (2025). Is physical therapy recommended for people with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation? A delphi consensus study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 22(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12984-025-01616-w>
- Heng, N., Malek, N., Lawton, M. A., Nodehi, A., Pitz, V., Grosset, K. A., Ben-Shlomo, Y., & Grosset, D. G. (2023). Striatal dopamine loss in early Parkinson's disease: Systematic review and novel analysis of dopamine transporter imaging. *International Parkinson and Movement Disorder Society*, 10(4), 539–546. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13687>
- Höglinger, G., Trenkwalder, C., & Bähr, M. (2024). Diagnosis and treatment of Parkinson's disease (guideline of the german society for neurology). *Neurological Research and Practice*, 6(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s42466-024-00325-4>
- Hopfner, F., Höglinger, G., Zeuner, K., Woitalla, D., Witt, K., Winkler, C., Wegner, F., Warnecke, T., Wächter, T., Walter, U., Tönges, L., Storch, A., Sixel-Döring, F., Seppi, K., Schnitzler, A., Schrader, C., Schneider, A., Ruf, V., Rieß, O., ... Trenkwalder, C. (2024). Definition and diagnosis of Parkinson's disease: guideline "Parkinson's disease"

- of the german society of neurology. *Journal of Neurology*, 271(11), 7102. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12687-5>
- Hu, L., Shi, Y., Zou, X., Lai, Z., Lin, F., Cai, G., & Liu, X. (2024). Association of time spent outdoors with the risk of Parkinson's disease: A prospective cohort study of 329,359 participants. *BMC Neurology*, 24(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03499-7/tables/3>
- Huang, B., Chau, S. W. H., Liu, Y., Chan, J. W. Y., Wang, J., Ma, S. L., Zhang, J., Chan, P. K. S., Yeoh, Y. K., Chen, Z., Zhou, L., Wong, S. H., Mok, V. C. T., To, K. F., Lai, H. M., Ng, S., Trenkwalder, C., Chan, F. K. L., & Wing, Y. K. (2023). Gut microbiome dysbiosis across early Parkinson's disease, REM sleep behavior disorder and their first-degree relatives. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38248-4>
- Infomed. (2025). Retrieved July 5, 2025, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
- Isaacson, S. H., Hauser, R. A., Pahwa, R., Gray, D., & Duvvuri, S. (2023). Dopamine agonists in Parkinson's disease: Impact of D1-like or D2-like dopamine receptor subtype selectivity and avenues for future treatment. *Clinical Parkinsonism and Related Disorders*, 9. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2023.100212>
- Jing, X.-Z., Yang, H.-J., Taximaimaiti, R., & Wang, X.-P. (2023). Advances in the therapeutic use of non-ergot dopamine agonists in the treatment of motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Current Neuropharmacology*, 21(5), 1224. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220915091022>
- Jost, W. H. (2022). Evaluating opicapone as add-on treatment to levodopa/DDCI in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 1603–1618. <https://doi.org/10.2147/ndt.s279362>
- Kano, O., Tsuda, H., Hayashi, A., & Arai, M. (2022). Rasagiline as adjunct to levodopa for treatment of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinson's Disease*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/4216452>
- Knight, E., Geetha, T., Burnett, D., & Babu, J. R. (2022). The role of diet and dietary patterns in Parkinson's disease. *Nutrients*, 14(21). <https://doi.org/10.3390/nu14214472>
- Ko, P. W., Kang, K., & Lee, H. W. (2018). Levodopa-induced respiratory dysfunction confirmed by levodopa challenge test: A case report. *Medicine (United States)*, 97(41). <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012488>
- Koch, J. (2023). Management of OFF condition in Parkinson disease. *The Mental Health Clinician*, 13(6), 289. <https://doi.org/10.9740/mhc.2023.12.289>

- Kulisevsky, J. (2022). Pharmacological management of Parkinson's disease motor symptoms: Update and recommendations from an expert. *Revista de Neurologia*, 75(4), 1–10. <https://doi.org/10.33588/rn.75s04.2022217>
- Lauretani, F., Giallauria, F., Testa, C., Zinni, C., Lorenzi, B., Zucchini, I., Salvi, M., Napoli, R., & Maggio, M. G. (2024). Dopamine pharmacodynamics: New insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5293. <https://doi.org/10.3390/ijms25105293>
- Leroy, T., Baggen, R. J., Lefeber, N., Herssens, N., Santens, P., De Letter, M., Maes, L., Bouche, K., & Van Bladel, A. (2023). Effects of oral levodopa on balance in people with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 13(1), 3–23. <https://doi.org/10.3233/jpd-223536>
- Lyons, K. E., & Pahwa, R. (2023). Amantadine. *Parkinson's Disease*, 2, 819–824. <https://doi.org/10.1201/b12948>
- Machado Sotomayor, M. J., Arufe-Giráldez, V., Ruíz-Rico, G., & Navarro-Patón, R. (2021). Music therapy and Parkinson's disease: A systematic review from 2015-2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21). <https://doi.org/10.3390/ijerph182111618>
- Masaya, K., Kinoshita, A., Kodera, Y., Koyanagi, T., & Maruyama, T. (2020). Discovery of levodopa prodrug ONO-2160. *Medchem News*, 30(3), 126–132. https://doi.org/10.14894/medchem.30.3_126
- Mehanna, R., Smilowska, K., Fleisher, J., Post, B., Hatano, T., Pimentel Piemonte, M. E., Kumar, K. R., McConvey, V., Zhang, B., Tan, E. K., Savica, R., Mehanna, R., Smilowska, K., Marras, C., Ross, O., Fleisher, J., McConvey, V., Wu, Y. R., Zhang, B., ... Salari, M. (2022). Age cutoff for early-onset Parkinson's disease: Recommendations from the international Parkinson and movement disorder society task force on early onset Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(7), 869. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13523>
- Metta, V., Batzu, L., Leta, V., Trivedi, D., Powdleska, A., Mridula, K. R., Kukle, P., Goyal, V., Borgohain, R., Chung-Faye, G., & Ray Chaudhuri, K. (2021). Parkinson's disease: Personalized pathway of care for device-aided therapies (DAT) and the role of continuous objective monitoring (COM) using wearable sensors. *Journal of Personalized Medicine*, 11(7), 680. <https://doi.org/10.3390/jpm11070680>
- Mishal, B., Shetty, A., & Wadia, P. (2023). Adverse effects of medications used to treat motor symptoms of Parkinson's disease: A narrative review. *Annals of Movement Disorders*, 6(2), 45–57. https://doi.org/10.4103/aomd.aomd_37_22

- Montanari, M., Imbriani, P., Bonsi, P., Martella, G., & Peppe, A. (2023). Beyond the microbiota: Understanding the role of the enteric nervous system in Parkinson's disease from mice to Human. *Biomedicines*, *11*(6), 1560. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061560>
- Nagai, M., Koebis, M., Sasaki, K., Kobayashi, C., Daidoji, K., & Ishida, T. (2025). Persistence and adherence to levodopa adjunct medications in elderly patients with Parkinson's disease: A retrospective cohort study using a Japanese claims database. *Frontiers in Neurology*, *16*, 1560431. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1560431>
- Ngcobo, N. N. (2025). Influence of ageing on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of chronically administered medicines in geriatric patients: A review. *Clinical Pharmacokinetics*, *64*(3), 335. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01466-0>
- Nieto-Escamez, F., Obrero-Gaitán, E., & Cortés-Pérez, I. (2023). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain Sciences*, *13*(8), 1173. <https://doi.org/10.3390/brainsci13081173>
- Opri, E., Cernera, S., Molina, R., Eisinger, R. S., Cagle, J. N., Almeida, L., Denison, T., Okun, M. S., Foote, K. D., & Gunduz, A. (2020). Chronic embedded cortico-thalamic closed-loop deep brain stimulation for the treatment of essential tremor. *Science Translational Medicine*, *12*(572). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay7680/suppl_file/aay7680_sm.pdf
- Orphanet. (2025). Retrieved September 5, 2025, from <https://www.orpha.net/pt>
- Pagano, G., Taylor, K. I., Anzures-Cabrera, J., Marchesi, M., Simuni, T., Marek, K., Postuma, R. B., Pavese, N., Stocchi, F., Azulay, J.-P., Mollenhauer, B., López-Manzanares, L., Russell, D. S., Boyd, J. T., Nicholas, A. P., Luquin, M. R., Hauser, R. A., Gasser, T., Poewe, W., ... Bonni, A. (2022). Trial of prasinezumab in early-stage Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, *387*(5), 421–432. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202867>
- Parmar, M., Grealish, S., & Henchcliffe, C. (2020). The future of stem cell therapies for Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *21*(2), 103–115. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0257-7>
- Paz, R. M., & Murer, M. G. (2021). Mechanisms of antiparkinsonian anticholinergic therapy revisited. *Neuroscience*, *467*, 201–217. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.05.026>
- Pringsheim, T., Day, G. S., Smith, D. B., Rae-Grant, A., Licking, N., Armstrong, M. J., De Bie, R. M. A., Roze, E., Miyasaki, J. M., Hauser, R. A., Espay, A. J., Martello, J. P.,

- Gurwell, J. A., Billingham, L., Sullivan, K., Fitts, M. S., Cothros, N., Hall, D. A., Rafferty, M., ... Lang, A. E. (2021). Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice guideline summary: A report of the AAN guideline subcommittee. *Neurology*, 97(20), 942. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012868>
- Radhakrishnan, D. M., & Goyal, V. (2018). Parkinson's disease: A review. *Neurology India*, 66(7), 26–35. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.226451>
- Rascol, O., Fabbri, M., & Poewe, W. (2021). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *The Lancet Neurology*, 20(12), 1048–1056. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00249-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00249-0)
- Regensburger, M., Ip, C. W., Kohl, Z., Schrader, C., Urban, P. P., Kassubek, J., & Jost, W. H. (2023). Clinical benefit of MAO-B and COMT inhibition in Parkinson's disease: practical considerations. *Journal of Neural Transmission*, 130(6), 847–861. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02623-8>
- Reichmann, H. (2023). Otimização da terapia L-dopa no início das flutuações de efeito. *MedizinOnline*. Retrieved July 28, 2025 from <https://medizinonline.com/pt-pt/optimizacao-da-terapia-l-dopa-no-inicio-das-flutuacoes-de-efeito/>
- Riederer, P., Strobel, S., Nagatsu, T., Watanabe, H., Chen, X., Löschmann, P. A., Sian-Hulsmann, J., Jost, W. H., Müller, T., Dijkstra, J. M., & Monoranu, C. M. (2025). Levodopa treatment: Impacts and mechanisms throughout Parkinson's disease progression. *Journal of Neural Transmission*, 132(6), 743–779. <https://doi.org/10.1007/s00702-025-02893-4>
- Rocha, N. (2022). *Atenção humanizada da enfermagem a pacientes idosos com diagnóstico da doença de Parkinson* [Dissertação de Mestrado, Instituição Anhanguera]. Repositório Cogna. <https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/51122/1/NAYARA+JAMILE+ROCHA.pdf>
- Roos, D. S., Klein, M., Deeg, D. J. H., Doty, R. L., & Berendse, H. W. (2022). Prevalence of prodromal symptoms of Parkinson's disease in the late middle-aged population. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(3), 967. <https://doi.org/10.3233/jpd-213007>
- Sabri, M. A., & Saber-Ayad, M. M. (2023). MAO inhibitors. *Nursing*, 3(9), 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk557395/>
- Schaffner, S. L., & Kobor, M. S. (2022). DNA methylation as a mediator of genetic and environmental influences on Parkinson's disease susceptibility: Impacts of alpha-

- Synuclein, physical activity, and pesticide exposure on the epigenome. *Frontiers in Genetics*, 13, 971298. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.971298/full>
- Seki, M., Kawata, Y., Hayashi, A., Arai, M., & Fujimoto, S. (2023). Prescribing patterns and determinants for elderly patients with Parkinson's disease in Japan: A retrospective observational study using insurance claims databases. *Frontiers in Neurology*, 14, 1162016. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1162016>
- Silva, R. F. (2021). Problemas relacionados com a medicação num doente polimedicado: Um estudo de caso. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 9(2), 16–29. <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/219>
- Sivanandy, P., Leey, T. C., Xiang, T. C., Ling, T. C., Wey Han, S. A., Semilan, S. L. A., & Hong, P. K. (2021). Systematic review on Parkinson's disease medications, emphasizing on three recently approved drugs to control Parkinson's symptoms. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1), 364. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010364>
- Spears, C., & Heston, A. (2025a). Amantadine. *Parkinson's Foundation*. <https://www.parkinson.org/living-with-parkinsons/treatment/prescription-medications/amantadine>
- Spears, C., & Heston, A. (2025b). Levodopa. *Parkinson's Foundation*. <https://www.parkinson.org/living-with-parkinsons/treatment/prescription-medications/levodopa?utm>
- Suzuki, K., Fujita, H., & Kobayashi, S. (2025). Managing sleep issues in Parkinson's disease: An up-to-date review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 25(2), 211–226. <https://doi.org/10.1080/14737175.2025.2450789>
- Swinnen, B. E. K. S., Frequin, H. L., Wiggerts, Y., Espay, A. J., Beudel, M., & de Bie, R. M. A. (2025). Tremor is highly responsive to levodopa in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 12(1), 76–81. <https://doi.org/10.1002/mdc3.14262>
- Tan, A. H., Chuah, K. H., Beh, Y. Y., Schee, J. P., Mahadeva, S., & Lim, S. Y. (2023). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: Neuro-gastroenterology perspectives on a multifaceted problem. *Journal of Movement Disorders*, 16(2), 138–151. <https://doi.org/10.14802/jmd.22220>
- Tofani, M., Ranieri, A., Fabbrini, G., Berardi, A., Pelosin, E., Valente, D., Fabbrini, A., Costanzo, M., & Galeoto, G. (2020). Efficacy of occupational therapy interventions on quality of life in patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-

- analysis. *Movement Disorders Clinical Practice*, 7(8), 891–901.
<https://doi.org/10.1002/mdc3.13089>
- Van De Wetering-Van Dongen, V. A., Kalf, J. G., Van Der Wees, P. J., Bloem, B. R., & Nijkrake, M. J. (2020). The effects of respiratory training in Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(4), 1315–1333.
<https://doi.org/10.3233/jpd-202223>
- Van Laar, T., Chaudhuri, K. R., Antonini, A., Henriksen, T., & Trošt, M. (2023). Infusion therapies in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 13(5), 641–657. <https://doi.org/10.3233/jpd-225112>
- Vidović, M., & Rikalovic, M. G. (2022). Alpha-synuclein aggregation pathway in Parkinson's disease: Current status and novel therapeutic approaches. *Cells*, 11(11). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/cells11111732>
- Vu, A.-T. N. (2023). Pharmacotherapy for Parkinson disease. *Practical Neurology*, 15-19.
<https://practicalneurology.com/diseases-diagnoses/movement-disorders/pharmacotherapy-for-parkinson-disease/32038>
- Waller, S., Williams, L., Morales-Briceño, H., & Fung, V. S. (2021). The initial diagnosis and management of Parkinson's disease. *Australian journal of general practice*, 50(11), 793–800. <https://doi.org/10.31128/ajgp-07-21-6087>
- Xu, K., Sheng, S., & Zhang, F. (2023). Relationship Between Gut Bacteria and Levodopa Metabolism. *Current Neuropharmacology*, 21(7), 1536–1547.
<https://doi.org/10.2174/1570159x21666221019115716>
- Yuan, F., Guo, X., Wei, X., Xie, F., Zheng, J., Huang, Y., Huang, Z., Chang, Z., Li, H., Guo, Y., Chen, J., Guo, J., Tang, B., Deng, B., & Wang, Q. (2020). Lee silverman voice treatment for dysarthria in patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 27(10), 1957–1970.
<https://doi.org/10.1111/ene.14399>
- Zhang, P., Su, X., Han, X., Zhao, D., Wang, J., Yang, Y., & Ye, H. (2025). Comparative efficacy of non-pharmacological interventions for Parkinson's disease with constipation: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 16, 1579556.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1579556/full>