NEUROLOGIA

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

EDIÇÃO VI

Capítulo 19

MANEJO TERAPÊUTICO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: ALZHEIMER, PARKINSON E ESCLEROSE MÚLTIPLA

Ana Laura Silva Nascimento[1]
Beatriz Benevente Corrêa[1]
Camille Luiza Proença Santos[1]
Emanuelle Peres Alcantara[1]
Fábio Emanuel Beirigo Carvalho[1]
Geovanna Ferraz Bizzaria[1]
Giovanna de Fátima Silva[1]
Jhony Pereira Cardoso[1]
Juan Pablo Medina Villegas[1]
Lucca de Almeida Sabatini[1]
Mariana Minante Khalil[1]
Marina Dourador Carneiro[1]
Maria Eduarda Muller Soares[1]
Maria Eduarda Nadur Varginha[1]
Rafael da Silva Clemente[1]

[1]Discente – Medicina na Universidade Federal de Alfenas

Palavras-chave: *Alzheimer; Parkinson; Esclerose Múltipla.*

DOI 10.59290/978-65-6029-185-0.19

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela perda progressiva de populações de neurônios de áreas vulneráveis do encéfalo. Isso afeta processos fisiológicos importantes e pode levar à disfunção neuronal e à morte. O Alzheimer, o Parkinson e a Esclerose Múltipla são algumas das doenças neurodegenerativas mais prevalentes. Ainda que pesquisadores do mundo inteiro estejam na busca por uma maneira de retardar o desenvolvimento das doenças neurodegenerativas, elas ainda não possuem cura.

O objetivo desse estudo foi trazer as principais discussões atuais sobre o manejo terapêutico das três doenças citadas, apontando abordagens de interesse para retardar a progressão dos sintomas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada no mês de outubro de 2024, por meio de pesquisas na base de dados PUBMED. Foram utilizados os descritores: “Alzheimer’s”, “Parkinson’s”, “Multiple Sclerosis”, “Treatment”. As referidas palavras chaves foram combinadas utilizando o operador booleano “*OR*” para garantir que fossem incluídos estudos sobre as três doenças neurodegenerativas escolhidas, enquanto o operador “*AND*” foi usado para restringir os estudos selecionados a discussões sobre o tratamento dessas doenças. Desta busca foram encontrados 1547 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: Artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2020 e 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: Artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 31 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em 3 partes, uma para cada doença, e cada uma delas contendo as estratégias de manejo terapêutico mais promissoras e comentadas nos estudos recentes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

Eficácia e segurança de olanzapina e risperidona no tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência

A demência é, atualmente, a sétima causa de morte global, e afeta mais de 55 milhões de pessoas, com cerca de 10 milhões de casos anuais. Ela é definida como uma síndrome progressiva que compromete a função cognitiva além do esperado durante o envelhecimento, afetando a memória, o julgamento, o comportamento, e podendo gerar sintomas como psicose em cerca de 70% dos pacientes. Dessa forma, antipsicóticos atípicos (AAPs) como olanzapina e risperidona podem ser prescritos para aliviar sintomas comportamentais e psicológicos da demência, apesar de estarem associados a efeitos colaterais como ganho de peso e deterioração cognitiva.

Estudos recentes comparam a eficácia e segurança de dois antipsicóticos atípicos, olanzapina e risperidona, no tratamento da DA. Os resultados sugerem que a olanzapina pode ser superior à risperidona na redução de sintomas como delírios e apresenta menor risco de agitação, distúrbios do sono e sinais extrapiramidais, embora aumente o risco de ganho de peso. A

necessidade de intervenções para os sintomas de demência é alta, tendo em vista que eles impactam intensamente a qualidade de vida dos pacientes, além de elevarem os custos com os tratamentos. Embora tanto a olanzapina quanto a risperidona sejam amplamente usadas como AAPs devido aos menores efeitos adversos, estudos mostram que seu perfil de segurança e eficácia variam. Em estudos clínicos, a olanzapina teve vantagem sobre a risperidona para os sintomas de demência, o que contradiz revisões anteriores. Entre as limitações estão o pequeno tamanho amostral e a variabilidade entre populações.

Em síntese, a olanzapina pode ser estatisticamente mais eficaz do que a risperidona na redução dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência na doença de Alzheimer, especialmente no alívio de delírios e distúrbios de comportamento noturno. Além disso, a olanzapina apresenta menor risco estatístico de agitação, distúrbios do sono e sintomas extrapiramidais, embora esteja associada a um risco maior de ganho de peso (ZHANG *et al.,* 2022).

Eficácia da modulação alostérica negativa dos receptores neuronais 5-HT2A na psicose causada por doença de Alzheimer

Dado que a DA inclui sintomas psicóticos, como delírios e alucinações, o uso de antipsicóticos contra essa doença é comum, mas requer compreensão adequada dos mecanismos neurobiológicos empregados.

O sistema 5-hidroxitriptaminérgico vem sendo destaque no manejo de transtornos psiquiátricos, sendo que estudos demonstram que a ativação exacerbada do receptor 5-hidroxitriptamina 2A (receptor 5-HT2A) é possível de ser interrompida, influenciando no funcionamento do canal dendrítico apical e nos sintomas de demência. Atualmente, moduladores alostéricos negativos de receptores 5-HT2A têm sido considerados uma estratégia de alto potencial no tratamento da DA, sendo que a supressão pode ser por antagonistas quase neutros ou por agonistas inversos completos. A principal descoberta das meta-análises recentes foi que os moduladores negativos do receptor 5-HT2A, como mirtazapina, trazodona, RG3487, donepezil, idalopirdina, masupirdina e pimavanserina, melhoraram mais as pontuações gerais de pacientes com a DA do que o placebo, sendo que a pimavanserina é considerada o tratamento mais promissor.

Seu mecanismo de ação é associado à secreção de proteínas precursoras de amiloides, que podem promover a formação de placas amiloides, de modo que a regulação negativa desse receptor poderia influenciar a base etiológica da doença ao se relacionar com a serotonina, sendo que a disponibilidade cerebral do nível plasmático de triptofano precursor de serotonina diminui junto com a ativação do sistema imunológico, que se acredita ser regulado positivamente na DA. No entanto, o alívio da psicose deve ser equilibrado com possíveis efeitos adversos neurológicos, metabólicos e cardiovasculares (CHEN *et al.*, 2023).

Benefícios da suplementação de melatonina na função cognitiva

Com o avanço da idade, os desafios cognitivos da DA se tornam mais evidentes, impactando não apenas os pacientes, mas também suas famílias e cuidadores. Nesse contexto, a busca por terapias inovadoras e eficazes se tornou recorrente e, assim, o tratamento utilizando o hormônio epifisário melatonina foi amplamente discutido. Acredita-se que tal produto da pineal seja benéfico no tratamento da insônia e da DA, uma vez que os mecanismos hormonais podem estar associados ao equilíbrio da ritmicidade circadiana, à regulação do sistema imunológico e às propriedades antioxidantes (a DA

foi frequentemente associada ao aumento do estresse oxidativo). Dessa forma, as evidências disponíveis sugerem que o tratamento com melatonina por mais de 12 semanas pode ser eficaz para melhorar o funcionamento cognitivo, principalmente em pacientes com demência leve (SUMSUZZMAN *et al.*, 2021).

Outro estudo concluiu que a melatonina em baixa dose de médio prazo está associada ao maior mini-exame do estado mental (MMSE) pós-tratamento e qualidade de vida em participantes com demência de Alzheimer. Nesse aspecto, a pontuação total do MMSE pode servir como um índice de progressão da doença e sequência de declínio cognitivo em pacientes com demência de DA, pois as pontuações baixas no MMSE podem indicar comprometimento cognitivo. Sabendo disso, subentende-se que a dosagem de melatonina contribui para a não queda da avaliação mental, preservando os estados de cognição dos pacientes. Contudo, a dose e a duração da eficácia associada ao suplemento de melatonina exógena em pacientes com demência de DA ainda permanecem obscuras, o que se pode concluir é que a suplementação do hormônio epifisário é interessante para os casos de DA, mas encoraja-se futuros RCTs de tratamento para focar na eficácia de diferentes dosagens e durações de tratamento de suplementação de melatonina na disfunção cognitiva em pacientes com demência de Alzheimer (TSENG *et al.,* 2022).

Efeitos neurorestauradores da estimulação magnética transcraniana repetitiva

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) tem se destacado como uma abordagem promissora para a restauração da função neural em pacientes com DA. A rTMS é uma técnica de neuromodulação que utiliza pulsos magnéticos para induzir correntes elétricas em regiões específicas do cérebro, promovendo mudanças na excitabilidade cortical e na plasticidade sináptica. Esse mecanismo pode estimular redes neuronais comprometidas, o que é essencial na DA, já que ela compromete vias neurais cruciais para a cognição e a memória (MENARDI *et al.*, 2022).

Estudos indicam que a eficácia da rTMS depende dos parâmetros de estimulação, incluindo a frequência dos pulsos e a localização das regiões-alvo. Protocolos de alta frequência, frequentemente aplicados no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), mostram efeitos restauradores significativos em testes cognitivos globais, como o Mini-Mental State Examination (MMSE). Wei *et al.* (2023) observaram que pacientes tratados com rTMS apresentaram melhoras consideráveis no MMSE e no Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) quando comparados a grupos que receberam tratamentos farmacológicos padrão, como inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas do receptor NMDA. Esse resultado sugere que a rTMS pode ser mais eficaz em estimular a recuperação cognitiva que intervenções farmacológicas tradicionais (WEI *et al*., 2023).

A personalização dos protocolos de rTMS também tem sido apontada como um fator importante na otimização dos efeitos terapêuticos da técnica. Menardi *et al*. (2022) identificaram que a personalização, como o uso de neuroimagem para definir com precisão as áreas de estimulação em cada paciente, tende a resultar em maior melhora cognitiva em comparação com abordagens generalizadas, que utilizam apenas marcos anatômicos para definir os locais de estimulação. Essa adaptação individual do protocolo de rTMS parece potencializar os benefícios neurorestauradores ao alinhar a estimulação às características de cada paciente, abordando diferenças estruturais e funcionais indi-

viduais que podem influenciar os resultados (MENARDI *et al.*, 2022).

Além disso, há evidências de que a rTMS pode ter um efeito neuroprotetor ao induzir mudanças duradouras na plasticidade sináptica. Protocolos que combinam rTMS com atividades de treinamento cognitivo mostraram-se particularmente eficazes, sugerindo que o estímulo conjunto pode promover uma recuperação mais robusta das funções executivas e da memória associativa em pacientes com DA. Esse efeito combinado foi observado como uma vantagem na reabilitação cognitiva, pois o treinamento cognitivo durante a rTMS potencializa o efeito do estímulo magnético ao estimular simultaneamente vias neurais afetadas pela doença (MENARDI *et al*., 2022).

Papel da vitamina B12 e do ácido fólico no tratamento do Alzheimer

O manejo da DA consiste em tratamentos que apenas aliviam os sintomas dela, mas não retardam e nem interrompem a sua progressão, surgindo assim a necessidade de tratamentos alternativos que considerem esses aspectos (YING *et al.*, 2024).

A descoberta das propriedades neuroprotetoras da vitamina B12 e do ácido fólico possibilitou a associação de doenças neurodegenerativas à deficiência dessas duas vitaminas. Assim, estabeleceu-se que ambas, quando consumidas nas quantidades adequadas por meio de uma dieta balanceada ou suplementação, ajudam a combater essas doenças, sendo a DA uma delas. No entanto, evidências que comprovem a eficácia da vitamina B12 e do ácido fólico no tratamento e prevenção da doença ainda são inconclusivas (YING *et al.*, 2024).

A análise da eficiência dessas duas vitaminas baseia-se nas mudanças na função cognitivas, medidas com base no Mini Exame do Estado Mental (MMSE) ou na Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (ADAS-Cog), e no nível de homocisteína no sangue, que em altas quantidades pode resultar em doenças neuropsiquiátricas. Os resultados de estudos envolvendo essa análise revelam que o tratamento com vitamina B12 e ácido fólico melhora significativamente os escores do MMSE, mas o ADAS-Cog não é influenciado pelas duas substâncias. Outro ponto é que também houve redução dos níveis de homocisteína no sangue dos pacientes submetidos a esse tratamento, o que também reforça a hipótese da eficácia dos dois componentes no tratamento da DA. No entanto, os estudos são tidos como inconclusivos porque a semelhança entre o ADAS-Cog e o MMSE não foi observada, como em estudos anteriores, o que pode ser explicado pelo tamanho amostral dos estudos; pela variabilidade da dosagem de vitamina B12 e ácido fólico e pela duração limitada dos estudos (YING *et al.*, 2024).

A hipótese da Vitamina B12 e do ácido fólico serem eficazes no tratamento e prevenção da DA baseia-se em dois resultados desses estudos: a redução dos níveis de homocisteína no sangue e melhora nos escores do MMSE. A vitamina B12 e o ácido fólico, enquanto importantes cofatores de enzimas fundamentais para a remetilação da homocisteína em metionina por meio da metilmalonil-CoA mutase e da metionina sintase, regula o nível dessa substância do organismo. Por isso, a deficiência dessas duas vitaminas eleva os níveis de homocisteína no sangue, uma vez que gera disfunção endotelial e lesões vasculares, resultando em uma série de doenças, como as doenças neuropsiquiátricas. Todos os estudos revelaram uma redução significativa dos níveis de homocisteína após o tratamento com vitamina B12 e ácido fólico, o que foi considerado o mecanismo para melhora

da função cognitiva, medida pelos resultados do MMSE (YING *et al.*, 2024).

Outra hipótese relacionada à eficácia da vitamina B12 e do ácido fólico na melhora cognitiva, é a fisiopatologia da DA. Nesse sentido, há uma crença de que os depósitos extracelulares de beta amiloide e os emaranhados neurofibrilares em forma de chama sejam determinantes para a expressão da DA. Assim, como já demonstrado por uma série de estudos, a vitamina B12 e o ácido fólico são responsáveis pela redução da carga de beta amiloide no organismo, o que sustenta essa hipótese (YING *et al.*, 2024).

Eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais anti-β-amilóide

Estudos recentes indicam que anticorpos monoclonais anti-β-amilóide (anti-Aβ), especificamente aducanumabe e lecanemabe, recentemente aprovados pela FDA para o tratamento da DA demonstraram melhorias significativas em testes cognitivos e funcionais, como o Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB), além de marcadores neuroquímicos e neuroimagem. O lecanemabe, em particular, mostrou eficácia superior no CDR-SB, enquanto o aducanumabe apresentou impacto positivo em outras medidas cognitivas, como o Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog), e biomarcadores no fluido cerebrospinal (WU *et al.*, 2023).

A análise dos biomarcadores mostrou que os anticorpos anti-Aβ reduziram os níveis de tau fosforilada e total no fluido cerebrospinal, sugerindo efeitos positivos em cascatas patológicas subsequentes da DA. Em neuroimagem, houve uma diminuição substancial na carga amiloide cerebral, medida por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET), indicando o efeito dos anticorpos na redução de placas amiloides no cérebro. Esse efeito, mais pronunciado no lecanemabe, está associado a uma diminuição nos sintomas cognitivos ao longo do tempo, potencialmente retardando o avanço da doença (WU *et al.*, 2023).

No entanto, destaca-se que esses tratamentos estão ligados a riscos significativos de efeitos adversos, particularmente as anomalias de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), que incluem edemas e micro-hemorragias cerebrais. Esse efeito colateral foi notavelmente mais frequente no aducanumabe em comparação com o lecanemabe, que também apresentou uma taxa de ARIA, porém de menor intensidade. Essa diferença sugere uma maior segurança relativa para o lecanemabe, possivelmente devido à sua seletividade para protofibrilas solúveis de Aβ, ao contrário do aducanumabe, que afeta também formas insolúveis associadas a maiores riscos (WU *et al.*, 2023).

Comparação entre o uso da medicina tradicional chinesa e da medicina ocidental no tratamento do Alzheimer

O Cloridrato de Donepezila (DH) é amplamente utilizado no tratamento da DA, sendo um inibidor seletivo da acetilcolinesterase, capaz de interferir na expressão da acetilcolinesterase tipo AChE-S e aumentar a expressão do subtipo R, produzindo assim um efeito neuroprotetor (BERK E SABBAGH, 2011; NORDBERG, 2006). No entanto, seus efeitos limitam-se a retardar a progressão da doença e aliviar seus sintomas, sem curar ou reverter as disfunções cognitivas associadas à doença (BERK E SABBAGH, 2011).

Assim, com o objetivo de aprimorar os tratamentos para a doença, têm sido conduzidos estudos que exploram associações entre as abordagens da medicina ocidental e da medicina tradicional chinesa (TCM), avaliando a eficácia da decocção tonificante renal (TKD) e da

acupuntura (AP), combinadas com o cloridrato de donepezila.

Estudos anteriores relataram que a combinação de TKD e DH proporciona ativação significativa de vias de sinalização, promovendo o crescimento neuronal no hipocampo, em comparação ao uso de DH isolado (YANG *et al*., 2017). Na teoria da TCM, a essência do rim pode complementar a medula cerebral, potencialmente melhorando sintomas como esquecimento e demência em relação ao uso exclusivo de DH, uma vez que o rim está envolvido na depuração e concentração sérica do peptídeo amiloide Aβ, estabelecendo uma comunicação bidirecional entre o rim e o cérebro (GHISO *et al*., 1997).

A acupuntura (AP), outra técnica importante da TCM, também demonstrou eficácia no tratamento de doenças do sistema nervoso, incluindo DA, trazendo benefícios na função cognitiva e nas atividades da vida diária de pacientes com DA, superando os efeitos do DH isoladamente (TEJA *et al*., 2021; WANG *et al*., 2020). Além disso, foi comprovado que a combinação entre essas terapias melhora a aprendizagem espacial, a memória, o metabolismo cerebral de glicose e reduz os níveis de amiloide Aβ no córtex (JIANG *et al*., 2019).

Todavia, também deve-se considerar a diversidade da constituição em diferentes pacientes com DA, uma vez que o sistema digestivo gastrointestinal de alguns pacientes apresentou dificuldade em suportar o frio ou o calor da TCM, e até mesmo síndrome de síncope por agulha durante a acupuntura. Logo, a avaliação cuidadosa da combinação de TCM e medicina ocidental é essencial para garantir a eficácia e reduzir potenciais reações adversas (LIN *et al*., 2020).

Por fim, constatou-se que a TKD, isolada ou combinada com DH, pode aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com diferentes graus de DA. No entanto, para pacientes com DA moderada a grave, a combinação de TKD com DH revela-se uma abordagem mais eficaz em comparação ao tratamento exclusivo com DH (LIN *et al*., 2020; MA *et al*., 2018).

DOENÇA DE PARKINSON (DP)

Utilização da acupuntura para o tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos da doença de Parkinson

As opções de tratamento eficazes para a DP são limitadas, mesmo assim, a acupuntura pode ter benefícios clínicos em sintomas neuropsiquiátricos (NPS) em pacientes com DP, como a qualidade de sono melhorada (de acordo com a Escala do Sono da Doença de Parkinson (PDSS)). A pesquisa sobre depressão e ansiedade não teve resultados significativos por conta da alta quantidade de estudos, enfatizando a importância de pesquisas contínuas nessa área (ZHANG *et al*., 2024).

Pacientes com DP necessitam fazer terapias iniciais como levodopa, medicamentos anticolinérgicos e agonistas de receptores de dopamina, porém isso causa efeitos colaterais a longo prazo, como vômitos e inchaços. Por isso, o tratamento deve ser individualizado (ZHANG *et al*., 2024).

A acupuntura é simples, barata, quase sem efeitos colaterais e possui efeitos terapêuticos relatados por vários acadêmicos, todavia não há comprovações necessárias para solidificar seu uso em pacientes com DP (ZHANG *et al*., 2024).

Os NPS nesses pacientes surgem em qualquer momento de progressão da doença, impactando negativamente na qualidade de vida deles (ZHANG *et al*., 2024).

Agentes farmacológicos são utilizados por esses acometidos (já que não há terapia definitiva para essa condição), mas a eficácia deles vai diminuindo à medida em que a doença avança. Por isso a importância de se fazer um acompanhamento individualizado (ZHANG *et al*., 2024).

O distúrbio do sono em pacientes com DP é associado à uma queda na depuração metabólica do sistema nervoso, resultando no excesso de ÿ-sinucleína e perda neuronal, culminando na progressão da DP. A acupuntura alivia o crescimento de ÿ-sinucleína, modulando SGK-1, e com isso melhora-se a qualidade do sono (ZHANG *et al*., 2024).

Em suma, nota-se que a acupuntura permite a personalização de acordo com cada paciente com DP, de modo a amenizar os sintomas e minimizar a dependência farmacológica. Isso melhora subjetivamente atividades diárias, fadiga e humor. Em relação à sonolência diurna, nenhuma diferença estatística foi identificada, sugerindo que o efeito da acupuntura nesse caso permanece incerto (ZHANG *et al*., 2024).

Agentes Antidiabéticos no tratamento da doença de Parkinson

Estudos epidemiológicos e clínicos sugerem que duas das doenças geriátricas mais comuns (diabetes tipo 2 e DP) estão relacionadas. Uma meta-análise mostrou que a intervenção com exenatida conseguiu significativas melhoras no quesito das pontuações da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson Parte I, portanto esse estudo sugere que o uso de exenatida alivia sintomas cognitivos, motores e não motores, embora seja necessário estudos de longo prazo e com maior quantidade de gravidade variável de pacientes com DP (WANG *et al*., 2020).

As abordagens terapêuticas da DP objetificam a reposição de dopamina e com isso a restauração da atividade dopaminérgica para regular os sintomas motores (WANG *et al*., 2020).

Foi descoberto que o receptor-γ ativado por proliferador de peroxissoma, GLP-1 e dipeptidil peptidase-4 são alvos terapêuticos importantes para DP. Estudos in vivo e in vitro evidenciaram efeitos neuroprotetores de agonistas de GLP1R em modelos experimentais de DP. Nesse caso, os agonistas de GLP1R diminuíram a expressão de citocinas pró-inflamatórias e a degeneração de neurônios dopaminérgicos, preveniram o comprometimento cognitivo e prolongaram a vida útil. Isso explica parcialmente porque os agonistas do GLP1R levaram a melhorias nas pontuações na Escala de Avaliação de Demência de Mattis para função cognitiva em pacientes com DP (WANG *et al*., 2020).

Uma análise secundária do ensaio clínico com exenatida em dados de DP identificou alterações nas moléculas liberadas por neurônios, detectáveis em amostras de sangue. Os neurônios expelem pequenas vesículas que contêm diversas proteínas mensageiras, facilitando a comunicação entre células. Os exossomos, um tipo dessas vesículas extracelulares, conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e transportar proteínas pelo sangue. Essa análise sugere que a administração periférica de exenatida pode regular a sinalização da insulina cerebral, ativando as cascatas de proteína quinase B (Akt) e do alvo mecanicista da rapamicina (mTOR) na DP. Outrossim, as moléculas de sinalização nas vias da insulina estão ligadas à promoção da sobrevivência neuronal (WANG *et al*., 2020).

Algumas limitações do estudo foram a carência de variedade da gravidade da DP nos pacientes (eram de leve a moderada), o curto período de tempo de análise, a variedade de idades dos pacientes e a concomitância de diferentes medicamentos para DP. Essas características

podem influenciar na atuação do receptor GLP-1 (WANG *et al*., 2020).

A eficácia comparativa dos agonistas da dopamina e dos inibidores da monoamina oxidase tipo B para a doença de Parkinson

A maioria dos estudos utilizou o uso de quatro agonistas de dopamina (cabergolina, pramipexol, ropinirol, rotigotina) e três inibidores da monoamina oxidase tipo B (MAO-B) (selegilina, rasagilina, safinamida) no tratamento da DP (BINDE *et al*., 2020).

Em estudos recentes, encontrou-se que as terapias com agonistas de dopamina, com inibidores MAO-B e com levodopa todas se mostram mais eficazes que o placebo, com exceção apenas da safinamida. Destaca-se que o ropinirol se mostrou como o mais eficaz, seguido de levodopa e pramiexol, rotigotina, selegilina e rasagilina, os quatro com efeitos similares e, por último, cabergoline, sendo o menos eficaz nessa comparação. A adição da duração da doença não trouxe alterações significativas na classificação, mas, ao acrescentar o tempo de estudo, a rasagilina se mostrou mais eficaz que os outros agonistas de dopamina, posicionando-se como a terceira droga mais efetiva, atrás do ropinirol e levodopa. Pontua-se ainda que foi encontrado um risco elevado de eventos adversos para pramipexol, mas não foram encontrados riscos elevados de descontinuação para nenhum dos tratamentos.

Quanto à segunda linha de análise, encontraram que todas as combinações de agonistas de dopamina com levodopa e de inibidores MAO-B com levodopa se mostraram mais eficazes que o placebo. Nesse contexto, a selegilina foi a opção mais efetiva, seguida por pramipexol e rotigotina, cabergolina e rasagilina e safinamida. Tal investigação não apontou riscos elevados de efeitos adversos nem de descontinuação do tratamento para nenhuma das drogas quando comparadas com placebo.

Ressalta-se ainda que, com exceção da selegilina, nenhum outro inibidor de MAO-B se mostrou mais efetivo que um agonista de dopamina usado junto com levodopa e, em monoterapias, nenhum inibidor se mostrou mais efetivo que os agonistas testados. Contudo, por mais que tenham se mostrado mais efetivos, os agonistas de dopamina também estão mais associados a efeitos colaterais, sendo encontrado um risco elevado de efeitos adversos em pacientes tratados com pramipexol. Tal adversidade, entretanto, não se reflete no risco de abandono do tratamento deste fármaco, sugerindo que os benefícios dele possivelmente compensam os potenciais danos. Por fim, identificou-se um risco reduzido de abandono nos grupos tratados com pramipexol, ropinirol e rotigotine combinados com levodopa comparados a placebo com levodopa. Isso pode sugerir que pacientes toleram o tratamento bem mesmo que possa haver efeitos colaterais.

Dessa forma, conclui-se que, no tratamento da DP, o uso do agonista de dopamina ropinirol entre as monoterapias e o uso combinado do inibidor MAO-B selegilina com levodopa entre as combinações se mostraram como os mais eficazes. Essas opções de tratamento devem ser individualizadas e adaptadas às necessidades e realidades de cada paciente (BINDE *et al*., 2020).

Tratamento da Apatia na doença de Parkinson

A apatia permanece como um dos mais complexos e menos compreendidos sintomas da DP. Isso decorre da dificuldade em se chegar a um diagnóstico e da falta de estudos específicos sobre o sintoma, levando a um comprometimento na obtenção de tratamentos eficazes que tenham a apatia como foco primário.

Em relação aos tratamentos da apatia em pacientes com a DP não houve nenhum achado conclusivo quanto a drogas que tratassem de forma específica esse sintoma. A maioria dos achados associava a melhora da apatia como efeito secundário em tratamentos da depressão associada, por exemplo. Já em relação aos tratamentos não farmacológicos, as atividades físicas demonstraram efeitos positivos no tratamento do sintoma, além de apresentarem benefícios também na melhora de outros sintomas motores da doença.

Em suma, conclui-se que ainda é necessário focar no desenvolvimento de um processo específico de diagnóstico da apatia para pacientes com DP, garantindo também que os médicos saibam das formas atuais de rastreio desse sintoma. Deve-se desenvolver pesquisas focadas em analisar tratamentos que sejam efetivos ou não para a apatia tendo ela como foco primário no estudo (MELE *et al*., 2020).

Imunomodulação como tratamento para a Doença de Parkinson

Muitos pesquisadores buscam formas de reduzir a neuroinflamação nos pacientes com Parkinson. O processo neuroinflamatório se deve à menor quantidade de células T reguladoras imunossupressoras e à maior quantidade de células T efetoras nos afetados pela doença. Esse desequilíbrio faz com que as respostas inflamatórias neurotóxicas ocorram em excesso, já que são causadas pelas células efetoras. Além disso, o fato de não haver células reguladoras para minimizar o processo de inflamação agrava este cenário, levando a manifestações clínicas mais graves.

Diante disso, a terapia imunomodeladora busca modificar a intensidade das respostas inflamatórias no sistema nervoso dos pacientes. Essa abordagem de tratamento pode ser aplicada por diversos mecanismos, como a promoção de um equilíbrio entre a ativação e supressão das células imunes, inibição das células gliais, atenuação do acúmulo de substâncias neurotóxicas e aumento da quantidade de células T reguladoras.

Assim, é possível afirmar que a aplicação da terapia imunomodeladora é uma ideia promissora, pois os estudos mais recentes mostraram resultados positivos, com reações adversas não tão graves. Atualmente, os pacientes com Parkinson receberam tratamentos sintomáticos, ou seja, para amenizar as manifestações clínicas da doença. No entanto, os tratamentos relacionados a essa abordagem terapêutica continuam sendo explorados, na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e impedir a progressão da doença (VEGA-ANGELES *et al.*, 2024).

Mavoglurant (AFQ056) para o tratamento da discinesia induzida por levodopa em pacientes com doença de Parkinson

Um medicamento padrão que costuma ser utilizado para tratar a DP é a levodopa, um precursor da dopamina que ajuda a aliviar os sintomas motores da doença.

No entanto, muitos pacientes em acompanhamento sofrem de discinesia induzida por levodopa (movimentos involuntários e anormais como efeito colateral desse medicamento).

Na busca pela causa desses efeitos colaterais, pesquisadores notaram um aumento na sinalização glutamatérgica, que tem como importante receptor mGluR5.

Sendo assim, o tratamento da DIL se dá pela modulação dessa sinalização, principalmente na via estriatal, que é crucial para a coordenação e execução de movimentos.

Para isso, pode ser utilizado o mavoglurant (AFQ056), um inibidor do mGluR5, que ajuda a diminuir a atividade glutamatérgica excessiva

e atenua os sintomas da discinesia induzida por levodopa.

Ao analisar os estudos existentes a respeito da eficácia desse medicamento, percebe-se um controle dos sintomas motores da DIL nos pacientes que receberam o AFQ056.

Referente à segurança do mavoglurant, é possível notar uma boa tolerância dos indivíduos em tratamento à droga experimental, mas ainda se mostram necessárias mais pesquisas sobre os efeitos colaterais e as respostas ao inibidor (AHMED NEGIDA *et al*., 2021).

Exercícios físicos e fisioterapia como um potencial tratamento da fadiga na doença de Parkinson

A fadiga é um sintoma não motor extremamente prevalente entre os pacientes com doença de Parkinson, podendo estar relacionado a fatores físicos, emocionais ou cognitivos. Nesse sentido, percebe-se que tal sintoma é responsável por prejudicar a realização de atividades diárias e a participação social dos afetados. Além disso, esse sintoma foi definido como uma sensação de diminuição do nível de energia ou de aumento da percepção de esforço de maneira desproporcional à atividade realizada. A maioria dos pacientes experimenta mais de uma forma de fadiga por dia e percebe significativa redução de sua qualidade de vida (FOLKERTS *et al*., 2023).

Em relação a esse cenário, avaliou-se os impactos de intervenções não-farmacológicas na melhoria da fadiga causada pela doença de Parkinson. Foram analisados 16 ensaios clínicos randomizados, a maioria deles relacionada com o efeito do exercício físico, envolvendo estratégias que incluíam comparar grupos controle a indivíduos submetidos a treinamentos de resistência, de força muscular e flexibilidade, além de intervenções de dança. Os resultados apontam que, em relação às intervenções farmacêuticas, o uso de atividade física possui vantagem, uma vez que os efeitos colaterais graves dessa abordagem são raros e outros efeitos positivos na saúde são frequentemente associados a tal método. Ademais, estudos anteriores acerca do tratamento de fadiga em pacientes com esclerose múltipla possibilitaram duas meta-análises que apontam intervenções não-farmacológicas como alternativas cujos efeitos favoráveis são mais fortes e significativos, em relação a vias medicamentosas. Assim, embora o tamanho das amostras dos ensaios clínicos randomizados seja pequeno e os tipos de abordagens para exercícios sejam heterogêneos, o exercício físico pode ser considerado uma estratégia promissora para o tratamento da fadiga na doença de Parkinson (FOLKERTS *et al*., 2023).

Foi analisado também o papel de abordagens fisioterapêuticas - como treinamento convencional, treinamento de resistência, treinamento em esteira, hidroterapia, exergaming, entre outras - no tratamento de pacientes com a doença de Parkinson. A partir de diferentes intervenções da fisioterapia, analisou-se os efeitos em sintomas motores, no equilíbrio, na marcha e na qualidade de vida dos pacientes. Desse modo, foi demonstrado que a fisioterapia convencional e o exergaming levaram indivíduos com o diagnóstico de doença de Parkinson a melhorar sua qualidade de vida. Contudo, outras formas de fisioterapia também podem auxiliar no tratamento de fadiga para esse grupo, visto que a melhoria de sintomas motores - promovida por terapias como a caminhada nórdica e o treino de equilíbrio e marcha - pode favorecer o desenvolvimento de atividades diárias com menor percepção de esforço associada. Portanto, a fisioterapia pode ser benéfica para o tratamento dos fatores físicos relacionados à fadiga em pacientes portadores da doença de Parkinson (RADDER *et al*., 2020).

A eficácia e segurança das injeções de toxina botulínica para o tratamento da sialorreia em pacientes com doença de Parkinson

A sialorreia é uma condição comum em pacientes com doença de Parkinson, presente em cerca de 80% dos casos, e se caracteriza pelo excesso de saliva na boca sobre a borda dos lábios. Esse quadro pode acarretar o desenvolvimento de patologias, como pneumonia e infecção de pele, devido ao acúmulo da saliva, além de ocasionar constrangimento e isolamento nos indivíduos afetados. Acredita-se que a sialorreia em tais pacientes seja uma consequência da disfagia, que prejudica a remoção eficaz da saliva, haja vista que os portadores da doença de Parkinson possuem produção salivar menor que o normal (YANG *et al*., 2023).

A injeção de toxina botulínica é um método promissor de controle da sialorreia e seu mecanismo de ação é explicado pelo bloqueio da acetilcolina nas glândulas salivares, reduzindo, assim, a produção de saliva. Além disso, a toxina botulínica é uma alternativa com efeitos colaterais menos significativos em relação a outros anticolinérgicos orais. Entretanto, ainda assim devem ser observados os efeitos adversos da injeção de toxina botulínica, dado que a ocorrência de tais efeitos foi mais comum no grupo de tratamento do que no grupo controle e o efeito adverso mais comum observado foi de boca seca. (YANG *et al*., 2023)

Os efeitos da terapia com paroxetina nos sintomas depressivos e na função motora no tratamento da depressão em pacientes com doença de Parkinson

Em pacientes portadores da doença de Parkinson, é muito comum o desenvolvimento da depressão, um transtorno psiquiátrico não motor, que se manifesta por meio da ansiedade, de distúrbios do sono e de prejuízos cognitivos. Uma depressão de alta intensidade pode afetar negativamente a capacidade motora já prejudicada dos pacientes, de forma que um tratamento eficaz contra a depressão pode melhorar não só os sintomas não motores, como também os motores (JIANG *et al*., 2023).

Uma das causas da depressão é a disfunção da 5-hidroxitriptamina (5-HT), a serotonina, sendo associada à diminuição dos neurônios 5-HTérgicos ou à diminuição da atividade sináptica da 5-hidroxitriptamina. A paroxetina, um medicamento antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibe a recaptação pré-sináptica de 5-HT e aumenta a atividade neurotransmissora de 5-HT, aumentando o nível de serotonina na fenda sináptica, podendo ser capaz de aliviar o transtorno depressivo, a ansiedade e a função motora (JIANG *et al*., 2023).

Estudos revelaram que, comparar com o grupo controle, o grupo de pacientes medicados com paroxetina tiveram uma redução maior na pontuação das escalas de classificação de depressão (HAMD) e de ansiedade de Hamilton (HAMA), além da escala unificada de classificação da doença de Parkinson (UPDRS), indicando que o medicamento pode melhorar tanto a função motora dos pacientes portadores da doença de Parkinson, quanto a função neurológica, aliviando a depressão e ansiedade, sendo capaz de retardar a progressão da doença (JIANG *et al*., 2023).

A segurança e eficácia da imunoterapia com α-sinucleína para o tratamento da doença de Parkinson

A doença de Parkinson é marcada pelo acúmulo de corpos de Lewy, que são acúmulos anormais de α-sinucleína (α-syn), uma proteína cerebral que auxilia as células nervosas a se comunicarem, na pars compacta da substância negra. Dessa forma, a imunoterapia no tratamento da doença de Parkinson consiste no uso de anticorpos α-sinucleína, com o objetivo de elimi-

nar a agregação anormal de α-syn, considerada a principal alteração patológica da condição (FANGQI *et al*., 2022).

Apesar de estudos recentes demonstrarem que a imunoterapia possui um amplo e promissor espectro de atuação para a resolução da doença de Parkinson, os resultados revelam que a imunoterapia baseada no uso de anticorpos anti-α-sinucleína não apresenta efeitos significativos na resolução da doença de Parkinson, em razão da qualidade e quantidade dos estudos analisados, sendo necessário estudos clínicos mais complexos e em larga escala, melhorando a qualidade e estudando uma grande amostra (FANGQI *et al*., 2022).

ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)

Dalfampridina no tratamento da esclerose múltipla

O dalfampridina é uma forma de liberação prolongada de 4-aminopiridina (4-AP), um bloqueador de canais de potássio lipofílico de amplo espectro que se liga preferencialmente ao estado aberto do canal de potássio no SNC. Seus alvos farmacológicos são os canais de potássio expostos em pacientes com EM; portanto, pode restaurar a condução em axônios desmielinizados de forma focal. O 4-AP também aumenta o influxo de cálcio (Ca^{2+}) nos terminais pré-sinápticos, melhorando a transmissão neurônio-neurônio ou neuromuscular em neurônios normalmente mielinizados. Essas propriedades levaram a investigações extensas de seu potencial terapêutico para o manejo de sintomas em distúrbios de transmissão neuromuscular e em doenças desmielinizantes, como a espasticidade na paraparesia espástica hereditária.

Em 2010, o FDA aprovou o dalfampridina como tratamento para melhorar a marcha, e muitos ensaios clínicos demonstraram sua eficácia positiva. O dalfampridina também pode ser usado como medicamento para outros sintomas da EM e comorbidades, como comprometimento dos membros superiores e fadiga cognitiva. Como não interage com os TMDs, o dalfampridina pode ser visto como um complemento aos TMDs (ZHANG *et al*., 2021).

Estudos recentes mostraram que a dalfampridina tem um efeito positivo na capacidade de marcha percebida e medida objetivamente, no uso das mãos e nas funções mentais. Com uma incidência ligeiramente maior de eventos adversos, a dalfampridina deve ser administrada sob a supervisão médica (ZHANG *et al*., 2021).

Terapia com natalizumabe para o tratamento da esclerose múltipla recorrente altamente ativa na população de pacientes em "terapia subótima"

A esclerose múltipla recorrente remissiva (EMRR) é caracterizada por ataques agudos de sintomas neurológicos seguidos de um período de recuperação parcial a total antes da recaída. Dentro da EMRR, existe um subgrupo altamente ativo (HA), onde os pacientes experimentam recaídas frequentes e alta carga da doença. Dentro do HA EMRR, há um subgrupo classificado como rapidamente evolutiva severa (RES), definido como pacientes com duas ou mais recaídas incapacitantes em um ano, uma ou mais lesões Gd+ ou um aumento significativo na carga de lesões T2 em comparação a uma ressonância magnética anterior (CHAPPELL *et al*., 2024).

O grupo de pacientes que apresentam uma terapia subótima (SOT) é um subgrupo de pacientes HÁ EMRR e é definido como aqueles que tiveram pelo menos uma recaída no ano anterior, apesar de terem feito um curso completo e adequado de tratamento com pelo menos uma terapia modificadora da doença (TMD) (CHAPPELL *et al*., 2024).

A intervenção farmacológica inclui TMDs "plataforma" (por exemplo, interferon [IFN]-β, fumarato de dimetila, acetato de glatirâmer ou teriflunomida) e TMDs de "maior eficácia" (por exemplo, alemtuzumabe, ocrelizumabe, cladribina, Ofatumumabe, Ponesimod ou fingolimode). No Reino Unido, o natalizumabe tem autorização de comercialização como um único TMD para pacientes adultos com EMRR HA, cobrindo tanto as subpopulações RES quanto SOT. No entanto, o natalizumabe é recomendado pelo Instituto Nacional de Saúde e Cuidados Excelentes (NICE) apenas para o tratamento da EMRR RES. Consequentemente, pacientes SOT não têm acesso rotineiro ao natalizumabe (CHAPPELL *et al*., 2024).

Estudos recentes fornecem evidências de que o natalizumabe é mais eficaz do que as TMDs de plataforma e mais eficaz do que o fingolimode no tratamento de pacientes com EMRR HA SOT (CHAPPELL *et al*., 2024).

Eficiência do Nabiximols como tratamento adicional para pacientes com espasticidade da esclerose múltipla refratária ao tratamento padrão

A espasticidade é um sintoma comum da EM, afetando cerca de 54% dos pacientes no início da doença e até 87-91% dos pacientes 20 anos após o diagnóstico. A espasticidade resistente ao tratamento afeta um terço dos pacientes com EM. Uma gama muito mais ampla de sintomas pode estar associada à espasticidade, incluindo espasmos musculares, dor, distúrbios do sono, fadiga, controle motor prejudicado, movimento lento e função da bexiga comprometida, entre outros (KLEINER *et al*., 2023).

A eficácia dos canabinoides na espasticidade de várias causas foi investigada diversas vezes, com resultados contraditórios. O nabiximols (Nome comercial: Sativex®) é um spray oromucosal contendo um extrato bem definido de *Cannabis sativa* L. (27 mg de delta-9-tetrahidrocanabinol e 25 mg de canabidiol por ml). Embora o nabiximols esteja comercializado como medicamento em vários países, ele é considerado apenas como a última opção de tratamento antes do baclofeno intratecal (KLEINER *et al*., 2023).

Estudos recentes destacam que os nabiximols aliviam a espasticidade associada à EM quando administrados como complemento em pacientes que não respondem bem ao tratamento padrão (KLEINER *et al*., 2023).

Estimulação magnética transcraniana repetitiva para o tratamento da espasticidade dos membros após esclerose múltipla

Um dos sintomas mais comuns da EM é a espasticidade muscular, que está diretamente relacionada à progressão da doença. Esse sintoma contribui para a perda da funcionalidade do indivíduo, tendo desdobramentos que envolvem a deficiência de controle postural, dificuldade na coordenação motora, comprometimento cognitivo, dor e fadiga. Esse quadro tem como consequência o retraimento social, a piora progressiva na capacidade de autocuidado e de realizar atividades rotineiras.

O tratamento usual para esse sintoma inclui principalmente fármacos antiespasmódicos, cuja melhora é apenas parcial ao passo que os efeitos colaterais como redução do estado de vigília e fraqueza muscular são recorrentes. Além do uso de medicamentos, também existe a opção de realizar neurocirurgia naqueles indivíduos que são resistentes ao tratamento farmacológico, que é extremamente invasivo.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) tem sido utilizada no manejo da espasticidade decorrente da esclerose múltipla por ter o potencial de modular a excitabilidade neural tanto regional quanto em locais distantes, reduzindo assim a hiperatividade muscular. Esse

processo se dá por meio da estimulação do córtex motor, levando a uma adaptação fisiológica que resulta na redução dos estímulos enviados para os membros de forma involuntária.

Esse tratamento possui embasamento teórico, mas o benefício clínico tem sido observado apenas imediatamente após a aplicação da técnica. A sua vantagem é que os efeitos adversos são extremamente raros, não é um procedimento invasivo e contribui para o alívio a curto prazo dessa condição (SU *et al*., 2023).

O uso de modafinil para o tratamento da fadiga na esclerose múltipla

O modafinil, ou difenilmetil-sufinil acetamida, é um fármaco estimulante não anfetamínico eficiente contra a sonolência excessiva diurna causada por disfunções do sono, como a narcolepsia e apneia obstrutiva do sono. Seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado, porém, ele tem propriedades inibitórias da recaptação de dopamina e norepenefrina, aumentando a atividade cortical.

Devido aos seus efeitos estimulantes, o modafinil tem sido usado para combater a fadiga, que é um sintoma complexo e limitador da qualidade de vida dos portadores de esclerose múltipla. O objetivo do uso desse medicamento é reduzir a sensação de falta de energia que impede o indivíduo de realizar as atividades que almeja, prejudicando também a sua motivação. Os efeitos adversos mais comuns do modafinil são relacionados ao trato gastrointestinal e a insônia (GHAZANFAR *et al*., 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BINE, C.D. *et al*. 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, v. 76, p. 79-89, 2020.

CHAPPELL, M. *et al*. Literature review and meta-analysis of natalizumab therapy for the treatment of highly active relapsing remitting multiple sclerosis in the 'suboptimal therapy' patient population. Journal of Neurological Sciences, v. 464, p. 123172, 2024.

CHEN, Y. *et al*. Efficacy and safety of negative allosteric modulators of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in the treatment of Alzheimer's disease psychosis: A systematic review and meta-analysis. Advances in Clinical and Experimental Medicine, v. 32, p. 1089-1098, 2023.

FOLKERTS, A.K. *et al*. Physical exercise as a potential treatment for fatigue in Parkinson's disease? A systematic review and meta-analysis of pharmacological and non-pharmacological interventions. Journal of Parkinson's Disease, v. 13, p. 659-679, 2023.

GHAZANFAR, S. *et al*. The use of modafinil for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Brain and Behavior, v. 14, p. e3623, 2024.

HILL, M.A. & GAMMIE, S.C. Alzheimer's disease large-scale gene expression portrait identifies exercise as the top theoretical treatment. Scientific Reports, v. 12, p. 17189, 2022.

HU, F. *et al*. The safety and effectiveness of α-synuclein immunotherapy vs. placebo for the treatment of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Annals of Palliative Medicine, v. 11, p. 3764-3774, 2022.

JIANG, L.L. *et al*. The effects of paroxetine therapy on depressive symptom and motor function in the treatment of depression with Parkinson's disease: A meta-analysis. Medicine, v. 102, p. e34687, 2023.

JIN, S. *et al*. Evidence of clinical efficacy and pharmacological mechanisms of resveratrol in the treatment of Alzheimer's disease. Current Alzheimer Research, v. 20, p. 588-602, 2023.

KLEINER, D. *et al*. Nabiximols is efficient as add-on treatment for patients with multiple sclerosis spasticity refractory to standard treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Current Neuropharmacology, v. 21, p. 2505-2515, 2023.

LEE, C.Y. *et al*. Role of vitamin B12 and folic acid in treatment of Alzheimer's disease: A meta-analysis of randomized control trials. Aging, v. 16, p. 7856-7869, 2024.

MELE, B. *et al*. Diagnosis, treatment and management of apathy in Parkinson's disease: A scoping review. BMJ Open, 2020.

MENARDI, A. *et al*. Transcranial magnetic stimulation treatment in Alzheimer's disease: A meta-analysis of its efficacy as a function of protocol characteristics and degree of personalization. Journal of Neurology, v. 269, p. 5283-5301, 2022.

NEGIDA, A. *et al*. Mavoglurant (AFQ056) for the treatment of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. Neurological Sciences, v. 42, p. 3135-3143, 2021.

RADDER, D.L.M. *et al*. Physiotherapy in Parkinson's disease: A meta-analysis of present treatment modalities. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2020.

SU, D. *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of limb spasticity following multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Brazillian Journal of Medical and Biological Research, v. 56, p. e12708, 2023.

SUMSUZZMAN, D.M. *et al*. Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2021.

TSENG, P.T. *et al*. The dose and duration-dependent association between melatonin treatment and overall cognition in Alzheimer's dementia: A network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Current Neuropharmacology, v. 20, p. 1816-1833, 2022.

VEGA-ANGELES, V.T. *et al.* Immunomodulation as a treatment for Parkinson's disease in current trials: A systematic review and meta-analysis. Revista de Investigación Clínica, v. 76, p. 159-169, 2024.

WANG, S.Y. *et al*. Antidiabetic agents for treatment of Parkinson's disease: A meta-analysis. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, p. 4805, 2020.

WANG, X.C. *et al*. The role of tonifying kidney decoction and acupuncture in the treatment of Alzheimer's disease: A network meta-analysis. Medicine, v. 101, p. e31243, 2022.

WEI, N. *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation may be superior to drug therapy in the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. CNS Neuroscience & Therapeutics, v. 29, p. 2912-2924, 2023.

WU, W. *et al*. The FDA-approved anti-amyloid-β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European Journal of Medical Research, 2023.

YANG, C.L. *et al*. The effectiveness and safety of botulinum toxin injections for the treatment of sialorrhea with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. BMC Pharmacology and Toxicology, v. 24, p. 52, 2023.

ZHANG, A. *et al*. Acupuncture for the treatment of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Complementary Therapies in Medicine, v. 80, p. 103020, 2024.

ZHANG, E. *et al*. Dalfampridine in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 16, p. 87, 2021.

ZHANG, Z. *et al*. Comparative efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of psychiatric and behavioral symptoms of Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. Medicine, v. 103, p. e35663, 2024.

ZIVADINOV, R. *et al*. Brain volume loss in relapsing multiple sclerosis: Indirect treatment comparisons of available disease-modifying therapies. BMC Neurology, v. 24, p. 378, 2024.