

# DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS



# 1

**VOLUME**

**ORGANIZADORES**

PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO  
LENNARA PEREIRA MOTA



# DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS



1

**VOLUME**

**ORGANIZADORES**

PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO  
LENNARA PEREIRA MOTA





O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial do SCISAUDE. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.



#### LICENÇA CREATIVE COMMONS

A editora detém os direitos autorais pela edição e projeto gráfico. Os autores detêm os direitos autorais dos seus respectivos textos. DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS de [SCISAUDE](#) está licenciado com uma Licença [Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional](#). (CC BY-NC-ND 4.0). Baseado no trabalho disponível em <https://www.scisaude.com.br/catalogo/doencas-neurologicas-e-psiquiaticas/64>

2024 by SCISAUDE

Copyright © SCISAUDE

Copyright do texto © 2024 Os autores

Copyright da edição © 2024 SCISAUDE

Direitos para esta edição cedidos ao SCISAUDE pelos autores.

Open access publication by SCISAUDE

# DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS

## ORGANIZADORES

**Me. Paulo Sérgio da Paz Silva Filho**

<http://lattes.cnpq.br/5039801666901284>

<https://orcid.org/0000-0003-4104-6550>

**Esp. Lennara Pereira Mota**

<http://lattes.cnpq.br/3620937158064990>

<https://orcid.org/0000-0002-2629-6634>

### **Editor chefe**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

### **Projeto gráfico**

Lennara Pereira Mota

### **Diagramação:**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota

### **Revisão:**

Os Autores

## **Conselho Editorial**

Ana Flavia de Oliveira Ribeiro	Elane da Silva Barbosa	Juliane Maguetas Colombo Pazzanese
Ana Florise Morais Oliveira	Francine Castro Oliveira	Júlia Maria do Nascimento Silva
André de Lima Aires	Giovanna Carvalho Sousa Silva	Kaline Malu Gerônimo Silva dos Santos
Angélica de Fatima Borges Fernandes	Heloísa Helena Figuerêdo Alves	Laíza Helena Viana
Camila Tuane de Medeiros	Jamile Xavier de Oliveira	Leandra Caline dos Santos
Camilla Thaís Duarte Brasileiro	Jean Carlos Leal Carvalho De Melo Filho	Lenmara Pereira Mota
Carla Fernanda Couto Rodrigues	João Paulo Lima Moreira	Luana Bastos Araújo
Daniela de Castro Barbosa Leonello	Juliana Britto Martins de Oliveira	Maria Isabel Soares Barros
Dayane Dayse de Melo Costa	Juliana de Paula Nascimento	Maria Luiza de Moura Rodrigues
Maria Vitalina Alves de Sousa	Raissa Escandiusi Avramidis	Wesley Romário Dias Martins
Maryane Karolyne Buarque Vasconcelos	Renata Pereira da Silva	Wilianne da Silva Gomes
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho	Sannya Paes Landim Brito Alves	Willame de Sousa Oliveira
Mayara Stefanie Sousa Oliveira	Suellen Aparecida Patricio Pereira	Naila Roberta Alves Rocha
Michelle Carvalho Almeida	Thamires da Silva Leal	Neusa Camilla Cavalcante Andrade Oliveira
Márcia Farsura de Oliveira		

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Doenças neurológicas e psiquiátricas [livro eletrônico] : volume 1 / organizadores Paulo Sérgio da Paz Silva Filho, Lennara Pereira Mota. -- Teresina, PI : SCISAUDE, 2024.  
PDF

Vários autores.  
Bibliografia.  
ISBN 978-65-85376-50-1

1. Neurologia 2. Psiquiatria 3. Sistema nervoso - Doenças I. Silva Filho, Paulo Sérgio da Paz.  
II. Mota, Lennara Pereira.

24-234265

CDD-617.48

NLM-WL-368

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Sistema nervoso : Medicina 617.48

Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380



10.56161/sci.ed.202410221



978-65-85376-50-1



SCISAUDE  
Teresina – PI – Brasil  
scienceesaude@hotmail.com  
[www.scisaude.com.br](http://www.scisaude.com.br)



# APRESENTAÇÃO

## **Doenças Neurológicas e Psiquiátricas**

Este livro é uma contribuição essencial para a compreensão das complexidades que envolvem as doenças neurológicas e psiquiátricas. Organizado de forma clara e acessível, ele aborda uma ampla gama de condições que afetam o sistema nervoso central e a saúde mental, com foco nas interações entre fatores biológicos, psicológicos e sociais.

O conteúdo foi cuidadosamente estruturado para oferecer uma visão abrangente das principais patologias, desde distúrbios neurológicos degenerativos, como Alzheimer e Parkinson, até transtornos psiquiátricos, como depressão, esquizofrenia e transtornos de ansiedade. Cada capítulo explora as últimas descobertas científicas, tratamentos e perspectivas terapêuticas, proporcionando tanto uma base teórica sólida quanto insights práticos para profissionais de saúde, pesquisadores e estudantes da área.

Além de discutir as doenças em si, o livro também destaca a importância da prevenção, do diagnóstico precoce e da reabilitação, aspectos cruciais para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

"Doenças Neurológicas e Psiquiátricas" é um recurso valioso para quem busca aprofundar o conhecimento sobre as questões de saúde neurológica e mental, com um olhar atento para os avanços da medicina moderna e os desafios emergentes na área.

**Boa Leitura!!!**

<b>CAPÍTULO 1.....</b>	<b>10</b>
<b>A RELAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO COM A PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>10</b>
10.56161/sci.ed.202410288C1 .....	10
<b>CAPÍTULO 2.....</b>	<b>19</b>
<b>AVANÇOS RECENTES NA SÍNTESE DE MOLÉCULAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON .....</b>	<b>19</b>
10.56161/sci.ed.202410288C2 .....	19
<b>CAPÍTULO 3.....</b>	<b>33</b>
<b>COLABORAÇÃO INTERDISCIPLINAR EM SAÚDE MENTAL: ABORDAGENS EFICAZES PARA O TRATAMENTO INTEGRADO .....</b>	<b>33</b>
10.56161/sci.ed.202410288C3 .....	33
<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>41</b>
<b>ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA (CTE): UMA PERSPECTIVA DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES NEUROPATOLÓGICAS E DO DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....</b>	<b>41</b>
10.56161/sci.ed.202410288C4.....	41
<b>CAPÍTULO 5.....</b>	<b>53</b>
<b>ESCLEROSE MÚLTIPLA: DA PATOGÊNESE À TERAPIA .....</b>	<b>53</b>
10.56161/sci.ed.202410288C5 .....	53
<b>CAPÍTULO 6.....</b>	<b>68</b>
<b>NEUROMODULAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS NA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA.....</b>	<b>68</b>
10.56161/sci.ed.202410288C6.....	68
<b>CAPÍTULO 7.....</b>	<b>81</b>
<b>NOVAS FRONTEIRAS: TERAPIAS CELULARES NA REABILITAÇÃO APÓS LESÃO DA MEDULA ESPINHAL .....</b>	<b>81</b>
10.56161/sci.ed.202410288C7 .....	81
<b>CAPÍTULO 8.....</b>	<b>101</b>
<b>O IMPACTO DAS TECNOLOGIAS DIGITAIS NO DESENVOLVIMENTO EMOCIONAL E COGNITIVO INFANTIL .....</b>	<b>101</b>
10.56161/sci.ed.202410288C8 .....	101
<b>CAPÍTULO 9.....</b>	<b>112</b>
<b>SÍNDROME DE BURNOUT ENTRE PROFISSIONAIS DE SAÚDE NO CONTEXTO DA COVID-19 .....</b>	<b>112</b>
10.56161/sci.ed.202410288C9 .....	112

# CAPÍTULO 2

## AVANÇOS RECENTES NA SÍNTESE DE MOLÉCULAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

RECENT ADVANCES IN THE SYNTHESIS OF MOLECULES FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

 10.56161/sci.ed.202410288C2

**Pedro César de Souza**

Universidade Federal de Pernambuco

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0005-8701-9103>)

**Thaynara Paula Warren Bezerra**

Universidade Federal de Pernambuco

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0000-0002-4000-5047>)

**Isabella Luiza Ralph de Oliveira**

Universidade Federal de Pernambuco

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0000-0003-2854-4272>)

**Maria Isabela Ferreira de Araújo**

Universidade Federal de Pernambuco

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0000-0003-0908-4661>)

**Michelle Melgarejo da Rosa**

Universidade Federal de Pernambuco

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0000-0002-0163-3833>)

### RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) continua sendo um dos maiores desafios na neurociência moderna, com suas consequências devastadoras na vida dos pacientes. Caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos e pelos sintomas motores e não motores debilitantes, a DP exige terapias que vão além do alívio sintomático. Este estudo revisa a síntese e o impacto de novas moléculas neuroprotetoras, que prometem revolucionar o tratamento da DP. Dos 40 artigos revisados, publicados entre 2020 e 2024, 12 foram selecionados a partir das bases de dados mais relevantes, como PubMed, Scopus e Web of Science. Moléculas como PA96 e derivados de benzimidazol destacaram-se por sua eficácia em modelos pré-clínicos, superando tratamentos convencionais, como a levodopa, ao não só aliviar os sintomas, mas também retardar a neurodegeneração e reduzir a neuroinflamação. Este trabalho evidencia que essas novas moléculas não apenas oferecem melhoras motoras, mas também uma proteção neuronal vital, marcando um avanço significativo para pacientes com DP. Esses compostos emergem

como alternativas terapêuticas promissoras, capazes de transformar o manejo da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Química medicinal; Derivados benzimidazol; Doenças de Parkinson.

### **ABSTRACT**

Parkinson's Disease (PD) remains one of the greatest challenges in modern neuroscience, with its devastating consequences on patients' lives. Characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons and debilitating motor and non-motor symptoms, PD requires therapies that go beyond symptomatic relief. This study reviews the synthesis and impact of new neuroprotective molecules, which promise to revolutionize the treatment of PD. Of the 40 articles reviewed, published between 2020 and 2024, 12 were selected from the most relevant databases, such as PubMed, Scopus and Web of Science. Molecules such as PA96 and benzimidazole derivatives stood out for their efficacy in preclinical models, surpassing conventional treatments such as levodopa by not only alleviating symptoms, but also delaying neurodegeneration and reducing neuroinflammation. This work shows that these new molecules not only offer motor improvements, but also vital neuronal protection, marking a significant advance for patients with PD. These compounds emerge as promising therapeutic alternatives, capable of transforming disease management and improving patients' quality of life.

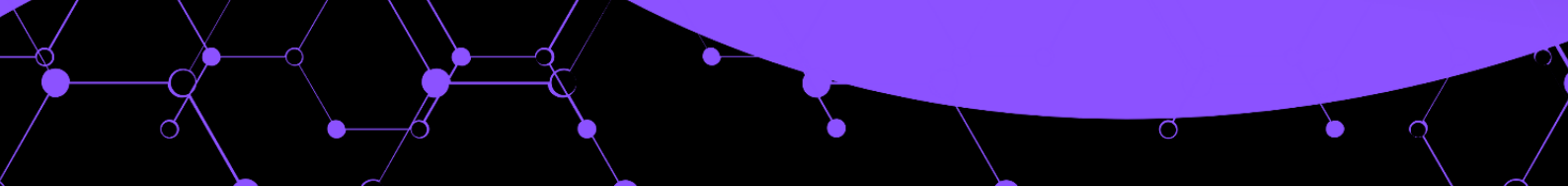
Uma tradução ao inglês do resumo feito acima.

**KEYWORDS:** Medicinal chemistry; Benzimidazole derivatives; Parkinson's diseases.

## **1. INTRODUÇÃO**

As doenças neurológicas representam um dos maiores desafios de saúde pública mundialmente, afetando milhões de pessoas e contribuindo significativamente para a morbidade e mortalidade. Dentre as quais, destacam-se os distúrbios neurodegenerativos como Alzheimer, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e Doença de Parkinson (DP), considerados agressivos devido à sua progressão gradual e impacto severo na qualidade de vida dos pacientes. A DP, é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, com uma prevalência crescente em função do envelhecimento populacional. A patologia do Parkinson caracteriza-se pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos presentes na substância negra do cérebro, resultando em sintomas motores, como tremores, rigidez e bradicinesia, e não motores, incluindo depressão, distúrbios do sono e disfunções cognitivas (Ellis et al., 2022).

Nos últimos anos, as pesquisas sobre a DP avançaram significativamente, especialmente no campo da síntese de novas moléculas com potencial terapêutico (Fernandes et al., 2020). Entre as alternativas farmacológicas, destacam-se os inibidores do inflamassoma NLRP3, como a MCC950, que tem demonstrado eficácia em reduzir a neuroinflamação (Almeida et al., 2023). Os mecanismos de ação são embasados na inibição da ativação do inflamassoma, bloqueio a liberação de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, reduzem o dano neuronal causado pela inflamação exacerbada (Mendes et al., 2020; Oliveira et al., 2021).



Os derivados de benzimidazol e inibidores da monoamina oxidase tipo B (MAO-B), como a rasagilina e selegilina, também são compostos direcionados para o tratamento de distúrbios neurológicos, inibem a degradação da dopamina no cérebro, proporcionando um efeito neuroprotetor e aliviando os sintomas motores da DP (Fernandes et al., 2020). As disfunções mitocondriais agravam os sintomas de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, porque as mitocôndrias são essenciais para a produção de energia celular (Lima et al., 2022). Quando sua função é comprometida, aumenta o estresse oxidativo e a morte de neurônios, que dependem muito de energia. Isso acelera a degeneração neuronal, piorando os sintomas como declínio cognitivo e perda de função motora (Lima et al., 2022). Sendo assim, a mitocôndria também tem sido um alvo terapêutico importante na busca por novas moléculas. A coenzima Q10 e os derivados de piroloquinolina quinona (PQQ) representam exemplos de compostos sintéticos destinados à preservação da integridade mitocondrial, bem como à mitigação do estresse oxidativo em neurônios dopaminérgicos (Lima et al., 2022).

O inflamassoma NLRP3, foi identificada como um fator crucial na progressão da DP, devido a sua ativação excessiva que pode acarretar à liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, exacerbando a inflamação e o dano neuronal. A elevação do dano neural é uma característica observada em várias condições neurodegenerativas, entre elas a DP (Almeida et al., 2023).

O uso de RNAs não codificantes, como os microRNAs, que modulam a expressão gênica, desempenha um papel fundamental na neuroproteção. Moléculas sintéticas projetadas para regular esses RNAs têm demonstrado eficácia em estudos pré-clínicos, reduzindo a neurodegeneração em modelos experimentais da DP (Souza et al., 2022). Além disso, o desenvolvimento de novas moléculas é facilitado pelo uso de organoides tridimensionais e células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), que fornecem modelos mais realistas da patologia para a triagem de novos compostos. (Souza et al., 2022; Costa et al., 2021).

Dado o avanço constante na tecnologia de síntese e a compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares envolvidos, torna-se primordial a busca por novos candidatos a fármacos (Pereira et al., 2021). Este artigo tem como objetivo revisar os avanços mais recentes em terapias farmacológicas promissoras para o tratamento da DP, destacando seus mecanismos de ação e comparando-as com outras moléculas já existentes. O intuito é fornecer uma síntese abrangente e atualizada das principais abordagens terapêuticas, reunindo informações relevantes para aprofundar o entendimento sobre o tema.

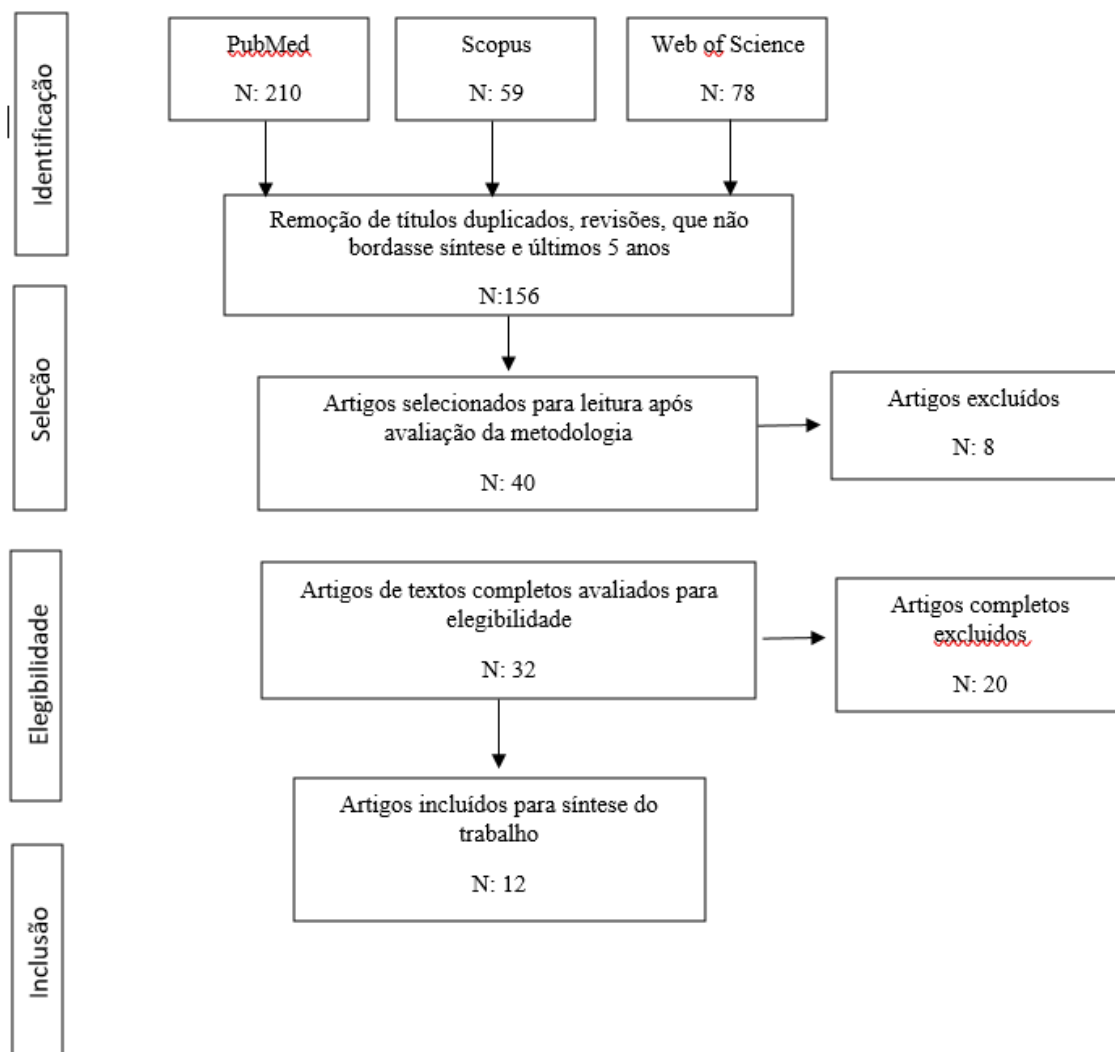
## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão integrativa reuniu e analisou pesquisas recentes (2020-2024) sobre a síntese de novas moléculas para o tratamento da DP, com ênfase em seus mecanismos de ação, eficácia e potencial clínico. Foram considerados como critério de inclusão os estudos publicados em revistas revisadas por pares que abordassem diretamente a síntese de novas moléculas para o tratamento da DP. Como critério de exclusão, foram descartadas revisões de literatura e estudos que não tratassem da síntese de molécula, além de como a possíveis omissões de estudos não publicados e a heterogeneidade nos métodos dos estudos incluídos. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science utilizando descritores específicos para identificar artigos relevantes em inglês e português.

Os descritores utilizados na busca foram "synthesized molecules", "Parkinson's disease", "neuroprotective agents", "dopaminergic drugs" e "non-dopaminergic drugs". A revisão foi conduzida conforme as diretrizes PRISMA, assegurando a qualidade e o rigor metodológico.

A extração de informações foi realizada de maneira sistemática como demonstrado na imagem 1, incluindo detalhes como os autores, ano de publicação, título do estudo, estrutura química das moléculas sintetizadas, metodologia empregada, resultados principais e conclusões. A síntese dos resultados envolveu a classificação das moléculas com base em seus mecanismos de ação e propriedades químicas, agrupando-as em categorias como dopaminérgicas, antioxidantes e anti-inflamatórias. Essa organização dos dados permitiu uma comparação aprofundada da eficácia, segurança e potencial clínico das moléculas avaliadas.

Imagem 1: Fluxograma de seleção de estudos.



Fonte: Autor (2024)

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste estudo de revisão, analisamos 12 estudos, conforme ilustrado no quadro 1, e a seguir apresentamos um resumo detalhado dos principais resultados dessas publicações.

Quadro 1: Resumo de Compostos Neuroprotetores e Seus Mecanismos de Ação em Modelos de DP.

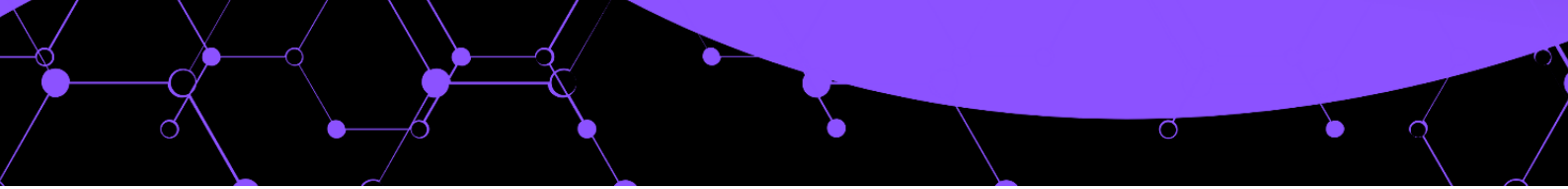
Autor	Ano	Nome da molécula	Como atua
-------	-----	------------------	-----------

Kotliarova et al.	2022	PA96	Neuroproteção, sobrevivência de neurônios dopaminérgicos, melhora da função motora, atravessa a barreira hematoencefálica, reduz ROS.
Roy et al.	2022	Derivados de benzimidazol 5-fluoro	Inibe MAO-B, enzima que degrada dopamina, menos efeitos adversos em comparação com selegilina e rasagilina.
Shen et al.	2023	Flo8 (Derivados de flavona 1,2,4-oxadiazole)	Redução de ROS, aumento de enzimas antioxidantes, melhora dos déficits motores, aumento dos níveis de dopamina.
Soliman et al.	2021	C38 (hidroxipiridona bicíclica)	Inibe COMT, melhora função motora, melhor perfil de segurança em comparação com tolcapone e entacapone.
Elmabruk et al.	2019	Derivados de carbazol	Agonistas dos receptores D2 e D3, reversão da hipolocomoção, redução da agregação de alfa-sinucleína.
Han et al.	2020	Pequenas moléculas chaperonas	Aumentam a atividade de glucocerebrosidase, estabilizam a enzima e reduzem alfa-sinucleína, retardando a progressão da DP.

Vittorio et al.	2020	Inibidores de agregação de alfa-sinucleína	de	Reduz formação de fibrilas de alfa-sinucleína, promove degradação via autofagia, modificação da progressão da DP.
Tremp	2023	Derivados indanona	de	Melhora sintomas motores e déficits cognitivos associados ao estresse oxidativo e neuroinflamação.
Chochkova et al.	2022	CA(2-Me)-Am		Melhora da memória, coordenação neuromuscular, função sináptica e redução da inflamação neuronal.
Kim et al.	2021	Derivados quinolina	de	Aumento da viabilidade celular, redução do estresse oxidativo e proteção contra a neurotoxicidade.
Zhao et al.	2020	Derivados piperazina	de	Redução de ROS, melhora da função motora em modelos de DP.
Patel et al.	2021	Derivados tiazolidinona	de	Potente atividade neuroprotetora e antioxidante, foco em reduzir ROS e melhorar função motora.

Fonte: Autor (2024)

A molécula PA96, desenvolvida por Kotliarova et al. (2022), apresenta efeito neuroprotetor efetivo em modelos animais, promovendo a neuroproteção, sobrevivência de neurônios dopaminérgicos e a melhorar na função motora em modelos de DP induzidos por 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) e haloperidol. Essas funções foram garantidas em virtude da capacidade do composto em atravessar a barreira hematoencefálica, condição primordial para o desenvolvimentos de fármacos com ação neural (Kotliarova et al., 2022). Quando comparado com a levodopa, que é amplamente utilizada no tratamento da DP, mas com limitações em termos de flutuações motoras e discinesias (Pinder, 2008). A molécula PA96 se destaca por proporcionar não apenas alívio sintomático, mas também uma ação neuroprotetora em nível molecular. Ela atua preservando a sobrevivência dos neurônios

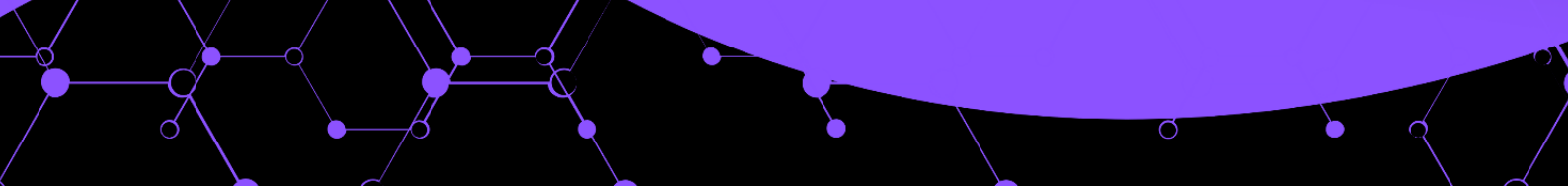


dopaminérgicos ao modular vias intracelulares envolvidas na apoptose e no estresse oxidativo. A PA96 reduz a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que estão associadas ao dano mitocondrial e à morte celular, preservando a integridade mitocondrial. Além disso, a PA96 regula positivamente proteínas antiapoptóticas, como a Bcl-2, e inibe a ativação de caspases, que são fundamentais no processo de morte celular programada. Esses mecanismos, em conjunto, retardam a degeneração neuronal. Além disso, a PA96 modula a sinalização de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), promovendo a regeneração e sobrevivência neuronal. Em contraste com a levodopa, que apenas trata os sintomas da doença, a PA96 interfere diretamente nas vias patológicas que levam à morte neuronal, tornando-a uma candidata promissora para intervenções que visam não apenas alívio sintomático, mas também modificar a progressão da doença (Szász et al., 2024; Kotliarova et al., 2022).

Roy et al. (2022) sintetizaram derivados de benzimidazol 5-fluoro, que mostraram alta afinidade pela Monoamina Oxidase Tipo B (MAO-B), enzima atuante na degradação da dopamina. Inibiram eficazmente a MAO-B, apresentando resultados favoráveis em comparação com inibidores tradicionais, como a selegilina e a rasagilina, que frequentemente estão associados a efeitos adversos a longo prazo (Roy et al., 2022; Wu, 2023).

No estudo de Shen et al. (2023), foi verificado que os derivados de flavona 1,2,4-oxadiazole, como o composto Flo8, apresentaram uma redução significativa nos níveis de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) em modelos de Parkinson induzidos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. O composto Flo8 demonstrou ser capaz de aumentar a atividade de enzimas antioxidantes endógenas como a superóxido dismutase e a catalase, além de melhorar os déficits motores e aumentar os níveis de dopamina em modelos animais (Shen et al., 2023). Quando comparado aos antioxidantes tradicionais, como a vitamina E, o Flo8 demonstrou uma eficácia superior, não apenas na redução do estresse oxidativo, mas também na melhora da coordenação motora em modelos animais. Esta combinação de neuroproteção e melhora funcional destaca-se como um avanço em relação aos tratamentos baseados em levodopa, que, embora eficazes para os sintomas motores, não abordam a neurodegeneração subjacente (Wu, 2023).

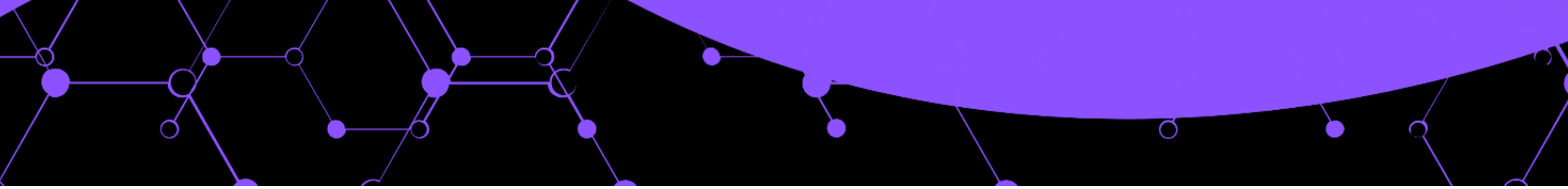
O composto c38, uma hidroxipiridona bicíclica desenvolvida por Soliman et al. (2021), apresentou uma inibição potente da COMT (Catecol-O-Metiltransferase), com eficácia superior ao tolcapone, um inibidor de COMT existente, amplamente utilizado em associação com a levodopa. O c38 apresentou uma interação mais forte com o sítio ativo da COMT e, em modelos



de DP, resultou em uma melhora significativa na função motora (Soliman et al., 2021). Enquanto tolcapone e entacapone são limitados por seu potencial hepatotóxico, o composto C38 apresenta um perfil de segurança mais favorável, emergindo como uma alternativa promissora para pacientes com Parkinson em estágio avançado que dependem de inibidores da COMT (Sherif et al., 2024).

Os derivados de carbazol estudados por Elmabruk et al. (2019) demonstraram alta afinidade pelos receptores dopaminérgicos D2 e D3, localizados principalmente no sistema nervoso central. Esses receptores são responsáveis pela modulação da atividade motora e cognitiva. Ao atuarem como agonistas eficazes nesses receptores, os compostos foram capazes de reverter a hipolocomoção, que é caracterizada pela diminuição dos movimentos voluntários, comumente observada em modelos animais de Parkinson. Além disso, esses derivados reduziram a agregação de alfa-sinucleína, um marcador patológico central na DP. (Elmabruk et al., 2019). Quando comparados aos agonistas dopaminérgicos convencionais, como o pramipexol, que têm sido eficazes no controle dos sintomas motores (García de Yébenes, 2000), os derivados de carbazol oferecem uma vantagem adicional por suas propriedades neuroprotetoras. Ao abordar tanto os sintomas motores quanto a neurodegeneração, esses compostos podem representar um avanço no tratamento de DP (Elmabruk et al., 2019).

No estudo de Han et al. (2020), as pequenas moléculas chaperonas, desenvolvidas para o tratamento da doença de Gaucher e da DP associada ao GBA1, demonstraram um aumento significativo na atividade da glucocerebrosidase (GCCase) em modelos celulares e animais. Essas moléculas ajudam a estabilizar a enzima GCCase, promovendo seu correto dobramento e transporte até os lisossomos, onde ela pode desempenhar sua função. Além disso, esses compostos reduziram significativamente os níveis de alfa-sinucleína, uma proteína cujo acúmulo está fortemente associado à neurodegeneração na DP. Esses efeitos mostraram-se promissores tanto na redução da toxicidade celular quanto na potencial desaceleração da progressão da doença, o que tratamentos convencionais, como a levodopa, não conseguem alcançar de maneira tão eficaz. Essas moléculas também demonstraram ser eficazes em aumentar os níveis de GCCase no sistema nervoso, que é crucial para a degradação de substratos lipídicos, e apresentaram potencial de translação para o uso clínico na DP, especialmente em pacientes com mutações no gene GBA1 (Han et al., 2020). Comparado com os tratamentos atuais que focam exclusivamente no alívio sintomático, as chaperonas têm o potencial de modificar o curso da doença, retardando ou revertendo a neurodegeneração (Müller et al., 2013).

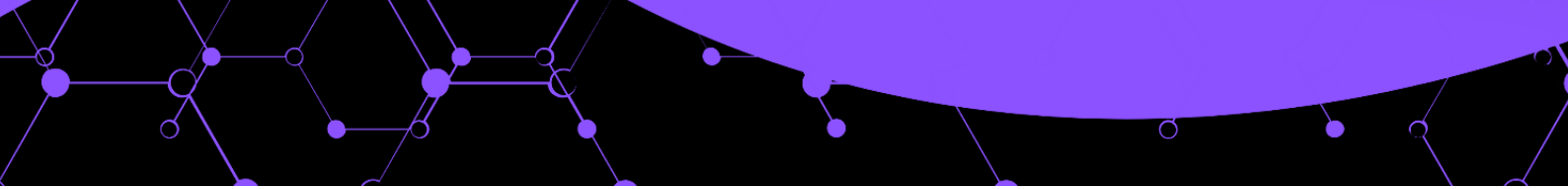


Assim como as pequenas moléculas chaperonas (Han et al., 2020), os inibidores de agregação de alfa-sinucleína desenvolvidos por Vittorio et al. (2020) mostraram-se altamente eficazes na redução da formação de fibrilas de alfa-sinucleína e na mitigação da toxicidade associada à agregação proteica. Além de interromper o processo de agregação, esses inibidores também promovem a degradação de oligômeros tóxicos através da ativação da autofagia, um mecanismo de limpeza celular. Dessa forma, esses inibidores oferecem uma abordagem terapêutica inovadora, atuando diretamente na modificação do curso da DP e na proteção dos neurônios contra a degeneração (Vittorio et al., 2020). Em comparação com a , a levodopa, que não afetam a progressão da doença (Pinder, 2008 e Wu, 2023).), os inibidores de alfa-sinucleína podem representar uma nova perspectiva no tratamento da DP, direcionando a causa subjacente da neurodegeneração (Vittorio et al., 2020).

Os derivados de indanona desenvolvidos por Tremp (2023) se destacaram pela melhora dos sintomas motores, associados ao estresse oxidativo e a neuroinflamação, e nos déficits cognitivos em modelos de DP e Alzheimer, que podem estar relacionados a preservação da memória (Tremp, 2023). Enquanto a levodopa continua sendo eficaz para o controle dos sintomas motores, sua eficácia em relação às comorbidades cognitivas é limitada (Pinder, 2008), colocando os derivados de indanona como candidatos promissores para terapias combinadas que abordem múltiplos aspectos da DP.

Paralelamente aos avanços no uso de inibidores de agregação de alfa-sinucleína para o tratamento de DP (Vittorio et al., 2020), o híbrido CA(2-Me)-Am, sintetizado por Chochkova et al. (2022), demonstrou eficácia na restauração da memória e da coordenação neuromuscular em modelos de DP. Este composto, ao melhorar a função sináptica e reduzir marcadores de inflamação neuronal, oferece uma abordagem multifacetada em comparação aos tratamentos atuais, como os agonistas dopaminérgicos (Chochkova et al., 2022; Shiraliyeva et al., 2021).

Em consonância com outras abordagens neuroprotetoras, os derivados de quinolina sintetizados por Kim et al. (2021) demonstraram significativa atividade neuroprotetora, aumentando a viabilidade celular e reduzindo o estresse oxidativo em modelos de DP. Esses compostos são especialmente promissores quando comparados com antioxidantes tradicionais, pois oferecem uma proteção contra a neurotoxicidade (Kim et al., 2021; Sherif et al., 2024). Esta abordagem neuroprotetora destaca-se como uma vantagem significativa em relação às terapias que apenas tratam os sintomas (Kim et al., 2021).



Por fim, os derivados de piperazina desenvolvidos por Zhao et al. (2020) e os derivados de tiazolidinona sintetizados por Patel et al. (2021) de uma potente atividade neuroprotetora e antioxidante. Esses compostos melhoraram significativamente a função motora em modelos de DP e reduziram os níveis de ROS, o que os classifica como potenciais agentes terapêuticos que podem superar os antioxidantes tradicionais, como a vitamina E (Zhao et al., 2020; Patel et al., 2021). A inclusão de efeitos antioxidantes e neuroprotetores em uma única molécula pode proporcionar uma abordagem terapêutica mais eficaz e abrangente, abordando tanto os sintomas quanto os mecanismos subjacentes da neurodegeneração (Wu, 2023). A associação dessas abordagens com os tratamentos tradicionais pode oferecer um tratamento mais eficaz e personalizado para os pacientes com DP, possibilitando alívio dos sintomas (Robinson, 2024).

#### **4. CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Doença de Parkinson representa um desafio contínuo no campo da neurociência, dada a complexidade de sua patogênese e a limitação dos tratamentos atuais. Os avanços recentes na síntese de novas moléculas, representam um progresso significativo em direção a terapias mais eficazes e abrangentes. Enquanto a levodopa permanece como o tratamento padrão-ouro, as limitações associadas a seu uso prolongado, como a instabilidade no sistema motor e os efeitos adversos, destacam a necessidade de alternativas. Moléculas como PA96 e c38 não apenas aliviam os sintomas motores, mas também oferecem uma neuroproteção acentuada, uma área onde os tratamentos convencionais falham. Além disso, os novos inibidores da MAO-B e da COMT, juntamente com os agentes antioxidantes e anti-inflamatórios, apresentam perfis de segurança e eficácia que podem superar os tratamentos atuais, oferecendo aos pacientes uma melhora na qualidade de vida.

A integração dessas novas abordagens terapêuticas com os tratamentos existentes promete revolucionar o manejo da DP. Inibidores de agregação de alfa-sinucleína e chaperonas moleculares, tratam diretamente as causas principais da DP, representam uma mudança de paradigma, movendo o foco do tratamento dos sintomas para a progressão da doença. Com a continuação das pesquisas e a eventual validação clínica dessas moléculas, há um potencial de que esses tratamentos mais eficazes e menos invasivos possam ser disponibilizados no mercado, proporcionando uma esperança renovada para os pacientes com DP e seus cuidadores.

#### **REFERÊNCIAS**

Blagov A, Postnov A, Sukhorukov V, Popov M, Uzokov J, Orekhov A. Significance of Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(1):36. doi:10.31083/j.fbl2901036

Cabreira, V., & Massano, J. (2019). Parkinson's Disease: Clinical Review and Update. *Acta Médica Portuguesa*, 32(10), 661–670. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>

CHOCHKOVA, Maya et al. Synthesis, Molecular Docking, and Neuroprotective Effect of 2-Methylcinnamic Acid Amide in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP). An Induced Parkinson's Disease Model. *Crystals*, v. 12, n. 11, p. 1518, 2022.

Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 2021; 11(4):612. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>

DE YEBENES, Justo Garcia. Introduction: pramipexole: a novel dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, v. 7, 2000.

Ellis TD, Colón-Semenza C, DeAngelis TR, et al. Evidence for Early and Regular Physical Therapy and Exercise in Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2021;41(2):189-205. doi:10.1055/s-0041-1725133

Elsworth JD. Parkinson's disease treatment: past, present, and future. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(5):785-791. doi:10.1007/s00702-020-02167-1

Feng T, Zheng H, Zhang Z, Fan P, Yang X. Mechanism and therapeutic targets of the involvement of a novel lysosomal proton channel TMEM175 in Parkinson's disease. *Ageing Res Rev*. Published online July 2, 2024. doi:10.1016/j.arr.2024.102373

HAN, Y. et al. Small molecule chaperones for the treatment of Gaucher disease and GBA1-associated Parkinson disease. *Journal of Molecular Biology*, v. 432, p. 4671-4690, 2020. DOI: 10.1016/j.jmb.2020.05.009.

HUANG, Guang et al. Discovery of fast-acting dual-stage antimalarial agents by profiling pyridylvinylquinoline chemical space via copper catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *European journal of medicinal chemistry*, v. 209, p. 112889, 2021.

Kalinderi K, Papaliagkas V, Fidani L. GLP-1 Receptor Agonists: A New Treatment in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(7):3812. <https://doi.org/10.3390/ijms25073812>

KIM, S. et al. Synthesis and biological evaluation of novel quinoline derivatives as neuroprotective agents for Parkinson's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 31, p. 5672-5679, 2021. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127856.

Li Y, Yu C, Jiang X, Fu J, Sun N, Zhang D. The mechanistic view of non-coding RNAs as a regulator of inflammatory pathogenesis of Parkinson's disease. *Pathol Res Pract*. 2024;258:155349. doi:10.1016/j.prp.2024.155349

LI, Xin et al. Chemical conversion of nicotinamide into type I positive allosteric modulator of  $\alpha 7$  nAChRs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 29, n. 15, p. 1928-1933, 2019.

Makarious MB, Lake J, Pitz V, et al. Large-scale rare variant burden testing in Parkinson's disease. *Brain*. 2023;146(11):4622-4632. doi:10.1093/brain/awad214

MATUCCI, Rosanna et al. Carbachol dimers with primary carbamate groups as homobivalent modulators of muscarinic receptors. *European Journal of Pharmacology*, v. 883, p. 173183, 2020.

MÜLLER, Thomas et al. Efficacy of Tolcapon on Parkinson's Disease Associated Non Motor Symptoms: The TANIMOS Study (P01. 066). 2013.

Pajares M, I. Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020; 9(7):1687. <https://doi.org/10.3390/cells9071687>

PATEL, M. et al. Synthesis and pharmacological evaluation of new thiazolidinone derivatives for Parkinson's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 39, p. 567-578, 2021. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.116258.

PINDER, Roger M. Editorial Foreword: Drugs for Parkinson's disease: Levodopa is still the gold standard. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 4, n. 1, p. 0, 2008.

Qi R, Sammler E, Gonzalez-Hunt CP, et al. A blood-based marker of mitochondrial DNA damage in Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2023;15(711):eabo1557. doi:10.1126/scitranslmed.abo1557

RÍSQUEZ-CUADRO, Rocío et al. Pharmacological Chaperones for the Treatment of  $\alpha$ -Mannosidosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 62, n. 12, p. 5832-5843, 2019.

ROBINSON, Gina. Prescribing medications for Parkinson's: part two. *Journal of Prescribing Practice*, v. 6, n. 4, p. 166-172, 2024.

Romero-Zerbo SY, Valverde N, Claros S, et al. New molecular mechanisms to explain the neuroprotective effects of insulin-like growth factor II in a cellular model of Parkinson's disease. *J Adv Res*. Published online February 8, 2024. doi:10.1016/j.jare.2024.01.036

ROY, Subarna et al. Design, synthesis and molecular docking studies of 5-fluoro 1-aryl/alkyl sulfonyl benzimidazole derivatives for treatment of Parkinson's disease. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, v. 198, n. 4, p. 336-344, 2023.

SAKO, Wataru et al. Comparative efficacy and safety of adjunctive drugs to levodopa for fluctuating Parkinson's disease-network meta-analysis. *npj Parkinson's Disease*, v. 9, n. 1, p. 143, 2023.

Santos-Rebouças CB, Cordovil Cotrin J, Dos Santos Junior GC. Exploring the interplay between metabolomics and genetics in Parkinson's disease: Insights from ongoing research and future avenues. *Mech Ageing Dev*. 2023;216:111875. doi:10.1016/j.mad.2023.111875

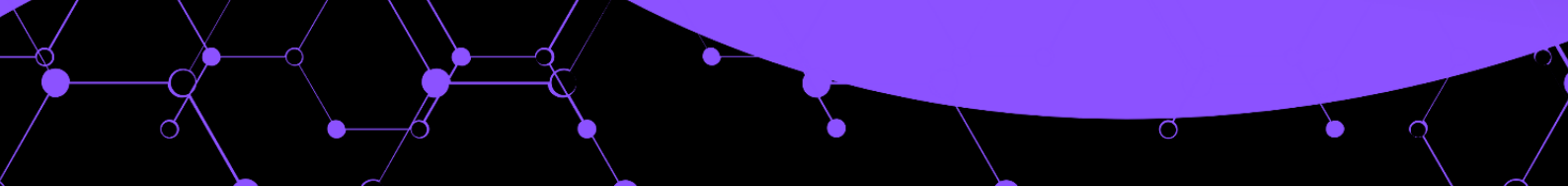
SELLBACH, A.; SILBURN, P.A. Management of Parkinson's disease. *Australian Prescriber*, v. 35, n. 4, p. 113-118, 2012. DOI: 10.18773/AUSTPRESCR.2012.084.

SHEN, Zhen-Bao et al. Design, synthesis, and SAR study of novel flavone 1, 2, 4-oxadiazole derivatives with anti-inflammatory activities for the treatment of Parkinson's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 255, p. 115417, 2023.

SHERIF, Salma et al. DFT and QSAR study of Catechol-O-methyltransferase (COMT) as inhibitors for Parkinson's disease treatment. *Optical and Quantum Electronics*, v. 56, n. 4, p. 633, 2024.

SHIRALIYEVA, R. et al. Features of drug treatment for Parkinson's disease. *Milli nevrologiya jurnalı*, v. 2, n. 21, p. 54-62, 2021. DOI: 10.61788/njn.v2i21.03.

STOCCHI, Fabrizio et al. Advanced Parkinson's disease treatment patterns in Italy: an observational study interim analysis. *Annals of Medicine*, v. 56, n. 1, p. 2315226, 2024.



Sun Q, Li YJ, Ning SB. Investigating the molecular mechanisms underlying the co-occurrence of Parkinson's disease and inflammatory bowel disease through the integration of multiple datasets. *Sci Rep.* 2024;14(1):17028. Published 2024 Jul 24. doi:10.1038/s41598-024-67890-1

SZÁSZ, József Attila et al. Levodopa–carbidopa–entacapone intestinal gel in advanced parkinson disease: a multicenter real-life experience. *American Journal of Therapeutics*, p. 10.1097, 2022.

Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(5):385-397. doi:10.1016/S1474-4422(21)00030-2

VITTORIO, S. et al. Rational design of small molecules able to inhibit  $\alpha$ -synuclein amyloid aggregation for the treatment of Parkinson's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 192, p. 112678, 2020. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112678.

WU, W. Analysis of treatment methods for Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences*, v. 437, p. 1-8, 2023. DOI: 10.54254/2753-8818/17/20240646.

Zeng N, Wang Q, Zhang C, Zhou Y, Yan J. A review of studies on the implication of NLRP3 inflammasome for Parkinson's disease and related candidate treatment targets. *Neurochem Int.* 2023;170:105610. doi:10.1016/j.neuint.2023.105610

ZHAO, Y. et al. Design, synthesis, and evaluation of novel piperazine derivatives as potential therapeutic agents for Parkinson's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 188, p. 112789, 2020. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112789.