

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado **INFLUÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS NATURAIS E SINTÉTICAS NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON** realizado pelo(s) aluno(s) Felipe Pola da Costa Leite, Gabriel Jin Peng Wu e Kayan Ahmed Reda El Hayek está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Me. Luciano Fernandes Santos

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Felipe Pola da Costa Leite

Gabriel Jin Peng Wu

Kayan Ahmed Reda El Hayek

**INFLUÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS NATURAIS E SINTÉTICAS NA
PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON**

São Paulo

2025

Felipe Pola da Costa Leite

Gabriel Jin Peng Wu

Kayan Ahmed Reda El Hayek

**INFLUÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS NATURAIS E SINTÉTICAS NA
PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Luciano
Fernandes Santos

São Paulo

2025

Ficha Catalográfica

L552i

Leite, Felipe Pola da Costa

Influência de substâncias naturais e sintéticas na progressão da doença de Parkinson /
Felipe Pola da Costa Leite, Gabriel Jin Peng Wu, Kayan Ahmed Reda El. - São Paulo, 2025.

17 p.

Orientador: Prof. Me. Luciano Fernandes dos Santos.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2025.

Bibliografia incluída

1. Parkinson. 2. Tratamento. 3. Métodos. I. Wu, Gabriel Jin Peng. II. El, Kayan Ahmed Reda. III. Santos, Luciano Fernandes dos. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

CDD 616.833

Felipe Pola da Costa Leite

Gabriel Jin Peng Wu

Kayan Ahmed Reda El Hayek

**INFLUÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS NATURAIS E SINTÉTICAS NA
PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Luciano Fernandes Santos

São Paulo, ____ de _____ de 2025

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa crônica e progressiva de elevada prevalência em populações idosas. Atualmente o tratamento da doença consiste apenas no controle sintomático, não possuindo ação direta nos processos patológicos associados. Apesar da sua fisiopatologia ainda ser pouco conhecida, sabe-se que a DP possui forte relação com processos degenerativos tal qual o estresse oxidativo, exposição a pesticidas e o envelhecimento. O trabalho busca elucidar e sistematizar as principais abordagens terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento da Doença de Parkinson, abrangendo fármacos e substâncias naturais. A pesquisa foi conduzida por meio de metodologias tradicionais de revisão bibliográfica, com levantamento de dados nas plataformas SciELO e PubMed, priorizando estudos relevantes e atualizados. Foram analisadas intervenções farmacológicas convencionais, como a levodopa e os agonistas dopaminérgicos, além de terapias adjuvantes e estratégias não farmacológicas, incluindo suplementação nutricional e modificações no estilo de vida com ênfase em dietas ricas em compostos antioxidantes e neuroprotetores. Embora as terapias atualmente disponíveis contribuam para o controle sintomático e a melhora da qualidade de vida dos pacientes, nenhuma delas demonstrou, até o momento, a capacidade de reverter ou interromper a progressão da doença, o que reflete a sua natureza crônica e degenerativa. De forma sintetizada, foram destacadas substâncias alternativas com vasto potencial terapêutico para o tratamento adjuvante da DP, como a naringina, acacetina, hesperidina, abissinina, homoesperidina e a sigmoidina C, destacando a importância de estratégias integrativas e alternativas aos tratamentos farmacológicos convencionais que visem retardar sua evolução clínica.

Palavras-chave: parkinson, tratamento, métodos.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic and progressive neurodegenerative condition with high prevalence in elderly populations. Currently, treatment is limited to symptomatic management, with no direct impact on the pathological processes involved. Although its pathophysiology is still not fully understood, PD is known to be strongly associated with degenerative processes such as oxidative stress, pesticide exposure, and aging. This study aims to elucidate and systematize the main therapeutic approaches currently available for the treatment of Parkinson's disease, including pharmacological agents and natural compounds. The research was conducted through traditional bibliographic review methodologies, with data collection from SciELO and PubMed databases, prioritizing relevant and up-to-date studies. Conventional pharmacological interventions, such as levodopa and dopaminergic agonists, were analyzed, as well as adjuvant therapies and non-pharmacological strategies, including nutritional supplementation and lifestyle modifications, with emphasis on diets rich in antioxidant and neuroprotective compounds. Although current therapies contribute to symptomatic control and improvement in patients' quality of life, none have yet demonstrated the ability to reverse or halt disease progression, reflecting its chronic and degenerative nature. In summary, alternative substances with significant therapeutic potential for adjunctive treatment of PD were highlighted, such as naringin, acacetin, hesperidin, abyssinone, homoesperidin, and sigmoidin C, underscoring the importance of integrative and alternative strategies alongside conventional pharmacological treatments aimed at slowing clinical progression.

Keywords: parkinson, treatment, methods.

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 7 |
| 2 OBJETIVO | 8 |
| 3 METODOLOGIA | 8 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 9 |
| 5 CONCLUSÃO | 15 |
| 6 REFERÊNCIAS | 16 |

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa crônica que afeta predominantemente o sistema nervoso central, resultando em uma série de sintomas motores e não motores que comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A DP é caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos na substância negra do cérebro, levando a uma deficiência de dopamina e consequentes disfunções motoras, como tremor, rigidez e bradicinesia¹.

Estima-se que a DP afeta aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 60 anos, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum após a doença de Alzheimer². No entanto, casos de início precoce também são observados, ampliando ainda mais o impacto global desta condição incapacitante. Com o envelhecimento da população e o aumento da expectativa de vida, a incidência e a prevalência da DP estão em ascensão, representando um desafio crescente para os sistemas de saúde em todo o mundo³.

Apesar dos avanços significativos na compreensão da fisiopatologia da DP e no desenvolvimento de terapias sintomáticas, como o uso de agentes dopaminérgicos e cirurgias de estimulação cerebral profunda, ainda não existem tratamentos eficazes capazes de retardar ou interromper a progressão da doença³. Portanto, há uma necessidade premente de identificar novas abordagens terapêuticas que possam modificar o curso da DP e melhorar os resultados clínicos para os pacientes³.

Nesse contexto, a investigação sobre a influência de substâncias naturais e sintéticas na progressão da doença emerge como uma área de estudo promissora. A crescente compreensão dos mecanismos moleculares e celulares subjacentes à neurodegeneração na DP tem impulsionado a busca por compostos bioativos que possam modular esses processos patogênicos e fornecer efeitos neuroprotetores⁴.

2 OBJETIVO

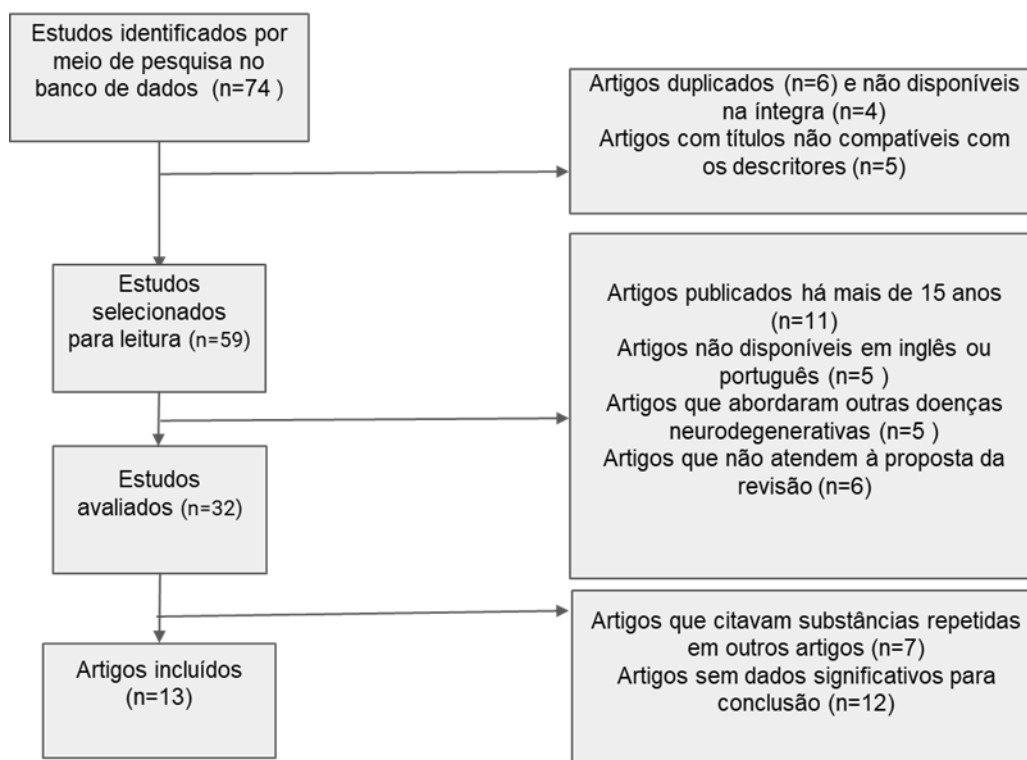
Realizar uma revisão de literatura sobre a influência de substâncias naturais e sintéticas, na progressão da Doença Parkinson, destacando suas principais diferenças, vantagens e diferentes aplicações clínicas.

3 METODOLOGIA

A metodologia deste trabalho baseia-se em uma revisão bibliográfica narrativa, cuja pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e SciELO. A estratégia de busca envolveu o uso de descritores como “Doença de Parkinson”, “fitoterápicos”, “neurodegeneração”, “antioxidantes”, “neuroproteção” e “progressão da doença”, combinados por meio de operadores booleanos (AND, OR).

Ao todo, foram encontrados 74 artigos, dos quais foram aplicados critérios de inclusão e exclusão para a seleção final. Os critérios de inclusão compreenderam artigos em português ou inglês, publicados nos últimos 20 anos, com texto completo disponível, e que abordassem fármacos tradicionais utilizados na Doença de Parkinson, substâncias naturais com potencial neuroprotetor, bem como ensaios clínicos ou pré-clínicos. Por outro lado, os critérios de exclusão englobaram artigos duplicados e não disponíveis na íntegra, artigos não compatíveis com os descritores, artigos publicados há mais de 20 anos, artigos não disponíveis em inglês ou português, artigos que abordaram outras doenças neurodegenerativas, artigos que não atendem à proposta da revisão, artigos que citavam substâncias repetidas em outros artigos e artigos sem dados significativos para conclusão.

Após a triagem, foram selecionados 13 artigos para análise qualitativa. Esses estudos foram classificados conforme o tipo de substância investigada — convencional ou alternativa — e discutidos quanto aos seus mecanismos de ação e às evidências apresentadas. Por fim, os resultados foram sistematizados com ênfase nas substâncias que demonstraram maior potencial neuroprotetor.



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

| Autor | Título | Ano | Principal Achado |
|--|--|------------|--|
| Jankovic J | An update on the treatment of Parkinson's disease (Revisão Narrativa) | 2006 | Levodopa é o tratamento mais eficaz; terapias combinadas e cirurgias são opções para casos mais avançados. |
| Li, et al. | Zonisamide for the treatment of Parkinson disease: a current update (Revisão Narrativa) | 2020 | Zonisamida é eficaz e segura na DP, com ação antiparkinsoniana e neuroprotetora multifatorial. |
| Un Ju Jung, Eunju Leem, Sang Ryong Kim | Naringin: A Protector of the Nigrostriatal Dopaminergic Projection (Estudo Pré-clínico in vivo) | 2014 | Naringina protege neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal, com potencial terapêutico para a DP. |

| | | | |
|-------------------|--|------|--|
| Solanki I, et al. | Flavonoid-Based Therapies in the Early Management of Neurodegenerative Diseases (Revisão Narrativa) | 2015 | Flavonoides podem retardar o início e avanço da DP por ação antioxidante e anti-inflamatória. |
| Silva AH, et al. | Pharmacognostical analysis and protective effect of standardized extract and rizonic acid from <i>Erythrina velutina</i> against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells. (Estudo Pré-clínico in vivo) | 2016 | Extrato da erva mulungu reduziu níveis dos marcadores de estresse oxidativo e inflamação, além de promover atividade antioxidante. |
| Ren R, et al. | Neuroprotective effects of a standardized flavonoid extract of safflower against neurotoxin-induced cellular and animal models of Parkinson's disease. (Estudo Pré-clínico in vivo) | 2016 | Extrato de cártamo apresentou ação moduladora da α -sinucleína e da glia reativa. |
| Lin ZH, et al. | Quercetin protects against MPP ⁺ /MPTP-induced dopaminergic neuron death in Parkinson's disease by inhibiting ferroptosis (Estudo Pré-clínico in vivo) | 2022 | Quercetina reduz a morte celular de neurônios dopaminérgicos. |
| Morrone F, et al. | Neuroprotective effect of sulforaphane in 6-hydroxydopamine-lesioned mouse model of Parkinson's disease. (Estudo Pré-clínico in vivo) | 2013 | Sulforafano promoveu preservação dos neurônios dopaminérgicos e melhora funcional dos déficits motores. |

Tendo em vista que as terapias atuais visam melhorar a funcionalidade do paciente, mas não retardam a progressão da doença, a busca por novos e mais eficazes agentes terapêuticos tem sido objeto de intensa pesquisa. A Doença de Parkinson pode apresentar-se de forma atípica devido a defeitos genéticos herdados, como em anomalias nos genes da proteína α sinucleína. Causas da secundárias da doença podem incluir infecção (DP pósencefalítica), medicamentos (por exemplo, antipsicóticos como haloperidol e tioridazina, antieméticos como prometazina e metoclopramida), intoxicação crônica e AVC⁵. Em pacientes já com comprometimento funcional, recomenda-se a terapia de reposição de dopamina com levodopa combinada a um inibidor que não atravessa a barreira hemato-encefálica. Isso evita efeitos colaterais periféricos e a necessidade de altas doses do medicamento⁶. Dentre as opções existentes no mercado, os inibidores que mais se destacam são a carbidopa (Sinemet*) nos EUA e benserazida (Prolopa®) na Europa, não havendo evidências de superioridade entre elas⁶.

A maioria dos pacientes com Doença de Parkinson apresenta melhora clínica significativa dos sintomas motores com a administração de levodopa na dose de aproximadamente 375 mg/dia. No entanto, essa dosagem deve ser atingida de forma gradual, a fim de minimizar a ocorrência de efeitos adversos dopaminérgicos, especialmente os de origem gastrointestinal, como náuseas e vômitos. Nessa fase, o antiemético de escolha é a domperidona, com dose de até 80 mg/dia, por atuar como antagonista dopaminérgico periférico sem atravessar a barreira hematoencefálica, evitando a piora dos sintomas parkinsonianos. Além disso, uma estratégia terapêutica frequentemente adotada é o uso inicial de formulações de levodopa de liberação prolongada, uma vez que essas preparações promovem níveis plasmáticos mais constantes do fármaco, mimetizando a liberação tônica fisiológica da dopamina pelo sistema nigroestriatal⁷.

Na fase inicial da doença de Parkinson (DP) o tratamento inclui o uso de amantadina ou selegilina. A dose inicial de amantadina é de 100 mg por dia, aumentando para 100 mg duas vezes ao dia como dose de manutenção. Seus efeitos colaterais mais comuns incluem pigmentação rosa e indolor do calcanhar,

com edema discreto, mas pacientes mais velhos podem experimentar confusão mental e alucinações. No entanto, em muitos pacientes, sua eficácia diminui após três meses de uso. A selegilina, por sua vez, é um inibidor da monoaminoxidase B (MAO-B) e também pode ser uma opção inicial de tratamento. Inicialmente, acreditava-se que a selegilina pudesse retardar a necessidade de levodopa em pacientes com estágios iniciais de DP, possivelmente devido a uma ação neuroprotetora sugerida em alguns estudos⁸. No entanto, essa ação ainda carece de comprovação definitiva, e seu uso permanece mais consolidado como terapia sintomática. A dosagem recomendada é de 5 mg ao acordar por uma semana, aumentando para 5 mg ao acordar e durante o almoço. É de extrema importância evitar exceder o uso de 10 mg por dia para evitar o "cheese effect" e não há benefício terapêutico adicional comprovado acima desse limite⁶. Se a levodopa não é uma opção, então abre-se a possibilidade do uso de outros fármacos, tais quais a selegilina, anticolinérgicos (biperideno ou triexifenidila), amantadina e agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida, pramipexol). A selegilina é uma opção útil para pacientes com sintomas leves, independentemente de ter ou não um efeito neuroprotetor. Seu efeito colateral mais comum é a insônia, portanto, é recomendado evitar tomá-la à noite⁹.

A selegilina inibe irreversivelmente a enzima monoaminoxidase B (MAO-B), que degrada a dopamina no cérebro, aumentando então a disponibilidade de dopamina nas células, possivelmente contribuindo para seus efeitos terapêuticos no tratamento da doença de Parkinson⁹. Além disso, a selegilina pode ser metabolizada em derivados anfetamínicos, o que pode ter atividade antiparkinsoniana e explicar seus efeitos colaterais, como a insônia⁹. Estas drogas, porém, requerem muita cautela ao serem usadas em pacientes idosos pela possibilidade de aparecimento de efeitos colaterais neuropsiquiátricos⁶. Pacientes com tremor de repouso leve são bons candidatos a anticolinérgicos, enquanto a amantadina pode ser útil para bradicinesia e rigidez leves. Efeitos colaterais podem ser observados em pacientes mais idosos, incluindo pigmentação no calcanhar com amantadina e alucinações com selegilina⁹.

Dentre alguns fármacos mais recentes e menos tradicionais utilizados no tratamento da DP, a zonisamida possui grande relevância, com evidências sólidas de eficácia no tratamento adjuvante à levodopa, especialmente em fases

mais avançadas da doença, onde flutuações motoras são mais comuns¹⁰. Foi comprovada e estabelecida uma dose eficaz de 25mg a 50mg por dia. A zonisamida se destaca por ser um fármaco com múltiplos mecanismos de ação, atuando na inibição reversível da MAO-B, modulação do metabolismo levodopa dopamina e bloqueio de canais de cálcio tipo T. Outras propriedades importantes foram observadas como aumento de BDNF, inibição de vias apoptóticas e do estresse oxidativo por redução de espécies reativas de oxigênio e inibição da ativação microglial e neuroinflamação¹⁰.

Em contraste ao tratamento medicamentoso já amplamente utilizado, estudos recentes fornecem evidências que apontam a eficácia da naringina, um flavonóide glicosídico como agente protetor em doenças degenerativas através de não apenas suas propriedades antioxidantes, mas também na indução de fatores neurotróficos, tais como BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) e fator de crescimento vascular endotelial, além da ativação de vias anti apoptóticas¹¹. Todavia, é incerto o efeito da naringina em pacientes com a Doença de Parkinson, apesar do crescimento e evolução de pesquisas mais recentes em modelos de camundongo¹¹. A acacetina (5,7-di-hidroxi-4'-metoxiflavona), um flavonoide presente em diversas plantas, demonstrou eficácia em modelos murinos de DP induzida por MPTP. Em estudo, sua administração oral na dose de 10 mg/kg/dia inibiu significativamente a degeneração de neurônios dopaminérgicos e a depleção de dopamina na substância negra e no corpo estriado¹². Além disso, observou-se redução da ativação microglial e da liberação de mediadores inflamatórios como óxido nítrico e prostaglandina E2, sugerindo um mecanismo anti-inflamatório associado à proteção neuronal¹². A quercetina, outro flavonoide amplamente distribuído em frutas e vegetais, também demonstrou efeito neuroprotetor em diferentes modelos experimentais. Em culturas mesencefálicas ventrais mistas, ela atenuou a toxicidade induzida pelo íon 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP+), reduzindo a morte neuronal¹³. Além disso, foi observada supressão significativa da ativação de microglias e da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α . Em estudos adicionais, a quercetina mostrou-se eficaz na inibição da ferroptose e na ativação da via Nrf2, indicando uma atuação antioxidante considerável¹³.

Ainda uma substância natural, o sulforafano, composto organossulfurado encontrado principalmente em vegetais crucíferos como os brócolis demonstrou efeitos neuroprotetores relevantes em modelos animais de DP induzida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) e rotenona. Em estudo com camundongos, o tratamento com sulforafano (5 mg/kg, duas vezes por semana) por quatro semanas promoveu preservação dos neurônios dopaminérgicos e melhora funcional dos déficits motores. Os efeitos benéficos foram atribuídos à indução de enzimas antioxidantes e ao aumento dos níveis de glutathiona, além da modulação positiva da via de sinalização ERK1/2¹⁴.

Estudos recentes também apresentaram evidências significativas do efeito do extrato etanólico padronizado de *Erythrina velutina* (também conhecida como suinã, ou mulungu) em modelos induzidos da DP, com redução dos níveis de marcadores de estresse oxidativo e inflamação, além de atividade antioxidante decorrente de flavonoides presentes em sua composição, tais como a hesperidina, abissinina, homoesperidina e a sigmoidina C. Tais achados sustentam o potencial desenvolvimento de fitoterápicos neuroprotetores à base de *E. velutina*, para doenças degenerativas como Parkinson¹⁵.

Em estudo conduzido sobre extratos flavonoides padronizados do cártamo (SAFE), foi encontrada evidência de ação moduladora da α -sinucleína e da glia reativa e ação antitóxica contra modelo de toxicidade induzida (rotenona e 6-OHDA). Além disso, foi demonstrada as suas capacidades anti-inflamatórias e antioxidantes, também revelando potencial terapêutico para DP¹⁶.

A análise integrada dos tratamentos tradicionais e das substâncias naturais emergentes evidencia que estas vias compartilham pontos de convergência importantes sobretudo na modulação de processos fisiopatológicos relacionados à Doença de Parkinson, tais quais o estresse oxidativo, neuroinflamação e vias de morte celular. Enquanto terapias tradicionais amplamente utilizadas, como levodopa, inibidores de MAO-B e agonistas dopaminérgicos, concentram-se no controle sintomático da doença⁶⁻¹⁰ compostos naturais como a naringina, quercetina, sulforafano e flavonoides diversos apresentam mecanismos complementares inéditos, incluindo indução de BDNF, redução da ativação microglial e atenuação de vias apoptóticas¹¹⁻¹⁶. Estes achados revelam um potencial terapêutico para atuar de maneira

adjuvante às terapias convencionais, oferecendo uma vertente adicional voltada à modulação de processos neurodegenerativos até hoje não abordados pelos fármacos convencionais. A integração entre estratégias tradicionais e alternativas configura um campo promissor dentro das abordagens terapêuticas para a Doença de Parkinson, reforçando a necessidade de estudos clínicos que avaliem seu potencial sinérgico e sua aplicabilidade em cenários reais de tratamento¹⁷.

5 CONCLUSÃO

A revisão abordou variados compostos, incluindo polifenóis, antioxidantes e compostos organossulfurados, demonstrando seu potencial neuroprotetor em modelos experimentais da doença, além dos tratamentos medicamentosos convencionais tradicionalmente utilizados. Foram destacadas diversas substâncias de ampla disponibilidade e fácil acesso, sendo um detalhe de extrema importância no contexto clínico do tratamento. O destaque entre as diferenças entre mecanismos de ação revela a possibilidade de abordar a Doença de Parkinson de forma menos nociva, integrativa e de menor custo aos pacientes. Os resultados apresentados sugerem que tanto os compostos flavonoides quanto os não flavonoides têm o potencial de serem agentes neuroprotetores contra a patologia associada à DP, ampliando a possibilidade de terapias preventivas e adjuvantes.

Os estudos forneceram evidências promissoras sobre a eficácia de compostos alternativos às já conhecidas terapias medicamentosas na proteção dos neurônios dopaminérgicos e na modulação dos processos patogênicos subjacentes à DP, oferecendo formas alternativas de tratamento e de lidar com a progressão da doença, sugerindo também alterações em hábitos de vida e alimentação. No entanto, é necessário realizar mais pesquisas clínicas para avaliar sua eficácia e segurança em pacientes com DP.

REFERÊNCIAS

1. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(4):461–91.
2. World Health Organization. Global report on ageing and health. Geneva: WHO; 2016.
3. Schapira AH, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2021;21(3):151–70.
4. Singh N, Pillay V, Choonara YE. Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2007;81(1):29–44.
5. Jankovic J. An update on the treatment of Parkinson's disease. *Mt Sinai J Med*. 2006;73(4):682–9.
6. Cardoso F. Tratamento da doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53(2):262–271.
7. Olanow CW, Stocchi F. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 2025 Out 8].
8. Chen JJ, Swope DM. *Monoamine oxidase-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: past, present, and future*. *Front Pharmacol*. 2022;13:892510. doi:10.3389/fphar.2022.892510
9. Wang X, Liu J, Zhang Y, Chen P, Zhao W. *Efficacy and safety of selegiline for the treatment of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1134472. doi:10.3389/fnagi.2023.1134472.
10. Li C, Xue L, Liu Y, Yang Z, Chi S, Xie A. Zonisamide for the treatment of Parkinson disease: a current update. *Front Neurosci*. 2020 Dec 21;14:574652. doi: 10.3389/fnins.2020.574652. PMID: 33424537; PMCID: PMC7781767.
11. Jung UJ, Leem E, Kim SR. Naringin: a protector of the nigrostriatal dopaminergic projection. *Exp Neurobiol*. 2014;23(2):124–9.
12. Solanki I, Parihar P, Mansuri ML, Parihar MS. Flavonoid-based therapies in the early management of neurodegenerative diseases. *Adv Nutr*. 2015;6(1):64–72.
13. Lin ZH, Liu Y, Xue NJ, Zheng R, Yan YQ, Wang ZX, et al. Quercetin protects against MPP⁺/MPTP-induced dopaminergic neuron death in

- Parkinson's disease by inhibiting ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:7769355.
14. Morroni F, Tarozzi A, Sita G, Bolondi C, Zolezzi Moraga JM, Cantelli-Forti G, Hrelia P. Neuroprotective effect of sulforaphane in 6-hydroxydopamine lesioned mouse model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 2013;36:63– 71. doi:10.1016/j.neuro.2013.03.004.
 15. Silva AH, Fonseca FN, Pimenta ATA, et al. Pharmacognostical analysis and protective effect of standardized extract and rizonic acid from *Erythrina velutina* against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells. *Pharmacogn Mag*. 2016;12(48):307–312. doi:10.4103/0973-1296.192200
 16. Ren R, Shi C, Cao J, Sun Y, Zhao X, Guo Y, Wang C, Lei H, Jiang H, Ablat N, Xu J, Li W, Ma Y, Qi X, Ye M, Pu X, Han H. Neuroprotective effects of a standardized flavonoid extract of safflower against neurotoxin-induced cellular and animal models of Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2016;6:22135. doi:10.1038/srep22135.
 17. Aktaş E, Hanağası HA, Özdemir Özgentürk N. Levodopa and Plant-Derived Bioactive Compounds in Parkinson's Disease: Mechanisms, Efficacy, and Future Perspectives. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2025;31(8):e70540. doi:10.1111/cns.70540