



## **O ESTRESSE OXIDATIVO NA DOENÇA DE PARKINSON.**

## **OXIDATIVE STRESS IN PARKINSON'S DISEASE.**

ANDRESSA DE OLIVEIRA BLANKE HELLWIG,  
BACHAREL EM BIOMEDICINA, PELA FACULDADE  
ANHANGUERA DE PELOTAS, COM HABILITAÇÃO EM  
PATOLOGIA CLÍNICA E FISIOLÓGIA DO EXERCÍCIO E  
DA PRÁTICA DO EXERCÍCIO FÍSICO. E-MAIL: andressa-  
blanke@hotmail.com , ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2925-5878><sup>1</sup>.

## RESUMO

O estresse oxidativo vem sendo apontado como um importante fator na patogênese das doenças neurodegenerativas, como o Parkinson. Assim, os produtos do estresse oxidativo podem ser utilizados como biomarcadores para detecção dos estágios iniciais da doença. Com isso, o objetivo do trabalho é descrever o estresse oxidativo associado a etiologia e patogênese da doença de Parkinson e analisar dados bibliográficos sobre o potencial dos antioxidantes como possível estratégia terapêutica nesta patologia; analisar o estresse oxidativo e sua relação para início e progressão da doença neurodegenerativa; associar a fisiopatologia da doença ao estresse oxidativo e investigar a prevenção e o tratamento da doença referente ao estresse oxidativo. A pesquisa a ser realizada será uma Revisão de Literatura, onde serão pesquisados livros, dissertações e artigos científicos selecionados através de busca nas seguintes bases de dados Pubmed, Lilacs, Scielo, Capes e Google acadêmico. O período dos artigos pesquisados serão os trabalhos publicados nos últimos anos. Evidências indicam que existe uma relação estreita

entre níveis elevados de estresse oxidativo e a doença de Parkinson, inúmeros grupos de pesquisa conduziram estudos para avaliar o impacto da elevação das espécies reativas de oxigênio e o uso de antioxidantes para controlar os marcadores oxidativos e minimizar os sintomas da doença e a importância do diagnóstico precoce da doença de Parkinson pois, quanto mais cedo a doença é descoberta, mais rápido poderá ser iniciado o protocolo de tratamento, o que acarretará no retardamento do desenvolvimento da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estresse oxidativo. Doença de Parkinson.

## ABSTRACT

Oxidative stress has been pointed out as an important factor in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, such as Parkinson's. Thus, oxidative stress products can be used as biomarkers for detection of early stages of the disease. The objective of this work is to describe the oxidative stress associated with the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease and to analyze bibliographic data on the potential of antioxidants as a possible therapeutic strategy in this pathology; to analyze oxidative stress

and its relation to the onset and progression of neurodegenerative disease; to associate the pathophysiology of the disease with oxidative stress and investigate the prevention and treatment of the disease related to oxidative stress. The research to be carried out will be a Literature Review, where books, dissertations, and scientific articles selected by searching the following databases: Pubmed, Lilacs, Scielo, Capes, and Google Scholar will be researched. The period of the researched articles will be those published in the last few years. Evidence indicates that there is a close relationship between high levels of oxidative stress and Parkinson's disease; numerous research groups have conducted studies to evaluate the impact of elevated reactive oxygen species and the use of antioxidants to control oxidative markers and minimize the symptoms of the disease.

**KEYWORDS:** Oxidative Stress. Parkinson's Disease.

## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é o distúrbio neurodegenerativo do movimento mais comum. Em 2040, a prevalência global de DP está prevista para dobrar (DORSEY; BLOEM, 2018),

tornando-se o distúrbio neurodegenerativo de crescimento mais rápido antes da doença de Alzheimer (FEIGIN et al., 2017). Por perspectiva, se a DP fosse transmissível, agora seria considerada uma pandemia global (DORSEY; BLOEM, 2018).

A maioria dos casos de DP ocorre de forma esporádica, outros de forma hereditária e sua etiologia ainda não é totalmente conhecida. A incidência da DP aumenta com a idade, mas, aproximadamente 4% das pessoas com parkinson são diagnosticadas antes dos 50 anos (OLANOW; OBESO, 2015; NIEDZIELSKA et al., 2015). Estima-se que no mundo sofram de DP, cerca de 10 milhões de pessoas, sendo o mais afetado o sexo masculino (VERMA et al., 2015).

O diagnóstico de DP, atualmente, é clínico e é considerado doente quando este apresenta parkinsonismo associado a tremor de repouso assimétrico e a confirmação com uma resposta, mantida e substancial, à L-DOPA (OLANOW; OBESO, 2015). Com o objetivo de substituir a perda de dopamina, além da utilização de L-DOPA, encontram-se ainda disponíveis agonistas dopaminérgicos, inibidores da Catecol-Ometiltransferase (COMT) e da Monoamina Oxidase (MAO). O

tratamento, da DP, envolve mais do que uma abordagem medicamentosa terapêutica (ELVAS, 2017).

A etiologia da doença de Parkinson não é completamente conhecida, mesmo que existam várias teorias que tentam explicar, a teoria do estresse oxidativo continua a ser a mais importante (ELVAS, 2017).

O estresse oxidativo vem sendo apontado como um importante fator na patogênese das doenças neurodegenerativas, como o Parkinson. Sendo assim, os produtos do estresse oxidativo podem ser utilizados como biomarcadores para detecção dos estágios iniciais da doença?

O estresse oxidativo é uma condição na qual instala-se um desequilíbrio significativo entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e o nível de antioxidantes, resultando em deterioração das células pela ação das espécies reativas de oxigênio em excesso (GANDHI; ABRAMOV, 2012).

Associado as doenças neurodegenerativas, o estresse oxidativo é um fator inerente ao processo de envelhecimento, sendo fator importante na patogênese destas enfermidades. O mecanismo de geração de EROs ocorre

principalmente nas mitocôndrias, membranas celulares e citoplasma, causando oxidação das biomoléculas orgânicas, tais como proteínas, ácidos graxos, ácidos nucleicos e glicídios, alterando a estrutura e função das mesmas, levando a célula a perder sua característica homeostática.

A etiologia da doença de Parkinson não é totalmente compreendida e não há conhecimento exato sobre todos os mecanismos que existem na doença, porém há alguns fatores que implicam na morte celular como, por exemplo, as neurotoxinas ambientais, o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial, a excitotoxicidade e características genéticas.

Está bem estabelecido que a idade avançada e o sexo masculino tornam o indivíduo mais suscetível a doença, os fatores relacionados ao aparecimento do Parkinson ainda requerem esclarecimentos, porém o estresse oxidativo parece exercer um importante papel da fisiopatologia da doença. As alterações funcionais apresentadas em função da instalação da patologia podem causar grandes mudanças na qualidade de vida dos portadores.

Além disso, percebe-se que a importância de um tratamento holístico dos pacientes é vital para o acompanhamento multidisciplinar incluindo nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas, neurologistas, educadores físicos com o objetivo de reduzir os danos causados pela patologia. Vale ressaltar também a importância do diagnóstico precoce da doença de Parkinson pois, quanto mais cedo a doença é descoberta, mais rápido poderá ser iniciado o protocolo de tratamento, o que acarretará no retardamento do desenvolvimento da doença.

O presente estudo tem como objetivo revisar e apresentar informações sobre a relação entre a Doença de Parkinson e o estresse oxidativo e investigar os dados bibliográficos existentes sobre o potencial dos antioxidantes como viável estratégia terapêutica nesta patologia e assim analisar o estresse oxidativo e sua relação para início e progressão da doença neurodegenerativa, associar a fisiopatologia da doença ao estresse oxidativo e investigar a prevenção e o tratamento da doença referente ao estresse oxidativo.

A pesquisa realizada é uma Revisão de Literatura, onde serão

pesquisados livros, dissertações e artigos científicos selecionados através de busca nas seguintes bases de dados Pubmed, Lilacs, Scielo, Capes e Google acadêmico. O período dos artigos pesquisados serão os trabalhos publicados nos últimos anos. As palavras-chave utilizadas na busca serão: estresse oxidativo e doença de Parkinson; parkinson and oxidative stress.

## **EXTRESSE OXIDATIVO**

O organismo possui um sistema de proteção antioxidante, como mecanismo de defesa contra os radicais livres. Machado et al (2009) afirmam que os radicais livres são formados continuamente no metabolismo celular e em vários eventos patológicos e, quando em excesso, podem causar a oxidação de biomoléculas. Portanto, o estresse oxidativo é o desequilíbrio entre o desafio oxidativo e as capacidades de defesa antioxidante do organismo.

Ou seja, por meio de um desequilíbrio entre os fatores pró-oxidantes e antioxidantes, em favor dos primeiros. Deste modo, a produção excessiva de EROs com poder oxidante e a atividade/produção insuficiente de antioxidantes tem sido implicada na

patogênese de doenças neurodegenerativas, como Doença de Alzheimer, Doença de Huntington, Esclerose Lateral Amiotrófica e a Doença de Parkinson (NIEDZIELSKA et al., 2015).

O oxigênio é necessário para a sobrevivência e produção de energia nas células. É na mitocôndria que ocorre a respiração aeróbia que tem o oxigênio como aceitador de elétrons, e que num processo colateral conduz à geração do radical livre superóxido, que poderá posteriormente ser convertido noutras EROs. Existem sistemas antioxidantes, enzimáticos e não enzimáticos, cuja função é manter os níveis de EROs dentro de padrões seguros para as células (LI et al., 2013; ELVAS, 2017).

Uma parte fundamental da vida aeróbica e do metabolismo celular é a oxidação, e radicais livres são produzidos. Esses radicais, cujo elétron desemparelhado encontra-se centrado nos átomos de oxigênio ou nitrogênio, são as espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERN). Estão envolvidos, no organismo, na regulação do crescimento celular, na produção de energia, na imunidade, na fagocitose, na síntese de substâncias biológicas, na sinalização intercelular e

na defesa celular. Porém, quando em excesso, apresentam efeitos prejudiciais como a peroxidação dos lipídios de membrana e agressão às proteínas, às enzimas, carboidratos e DNA, dos tecidos e das membranas (BARREIROS et al., 2006; CELI, 2010; OLIVEIRA; SCHOFFEN, 2010).

A produção de radicais livres geralmente ocorre nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma. Os íons de ferro e cobre podem promover esse mecanismo. No processo de produção de energia a partir da glicose e do oxigênio, as mitocôndrias são a principal fonte de radicais livres através da cadeia de transporte de elétrons. Outra fonte importante de radicais livres são as enzimas NADPH oxidases, que são proteínas de membrana que transfere elétrons através das membranas celulares (BARBOSA et al., 2010).

O metabolismo energético é um importante gerador de EROs, a mitocôndria desempenha papel central neste processo, e o desequilíbrio na atividade mitocondrial e as defesas antioxidantes incrementam o estresse oxidativo (BARBOSA et al., 2010).

A produção de estresse oxidativo ocorre em células de todos os tecidos, contudo, o cérebro é especialmente

suscetível ao efeito nocivo do estresse, devido à grande abundância de mitocôndrias, (que são o principal local de produção e ação de EROs), ao alto consumo de oxigênio, ao alto teor de ácidos gordos facilmente oxidáveis e à ação menos eficaz de enzimas antioxidantes e principalmente devido à incapacidade de replicação dos neurônios, que limita a substituição das células lesadas e regeneração do tecido nervoso (NIEDZIELSKA et al., 2015; LI et al., 2013). É um fator inerente ao processo de envelhecimento e encontra-se ainda mais elevado quando associado a doenças neurodegenerativas (SANTANA et al., 2015).

Para Rang et al (2016), o estresse oxidativo é o resultado da produção excessiva de substâncias reativas de oxigênio, as quais também podem ser produzidas como subprodutos de outras vias metabólicas bioquímicas, incluindo a síntese de óxido nítrico e o metabolismo do ácido araquidônico, e a função mista do sistema citocromo P450 mono-oxidase. As espécies reativas de oxigênio oxidam biomoléculas importantes incluindo enzimas, lipídeos da membrana e ácidos nucleicos (ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA)).

Nas lesões teciduais causadas por infecções, traumas, radiações, parasitas, toxinas, exercícios extremos e hipóxia, devido a um conjunto de processos (como, por exemplo o aumento de enzimas envolvidas na formação de radicais, a ativação da fagocitose, liberação de ferro e cobre ou interrupção da cadeia transportadora de elétrons) é produzida uma grande quantidade de EROs (ROCK et al., 1996). Portanto, encontram-se relacionados com diversas doenças em humanos, como choque hemorrágico, artrite, catarata, doenças do coração, disfunções cognitivas, AIDS e neoplasias (BARREIROS et al., 2006; OLIVEIRA; SCHOFFEN, 2010).

Os radicais livres, em excesso no organismo, são combatidos pelos antioxidantes absorvidos na dieta ou produzidos pelo corpo (BARREIROS et al., 2006). Halliwell (2000) complementa que estes, quando presente em baixa concentração comparada à do substrato oxidável, podem ser definidos como qualquer substância que o regenera ou previne a sua oxidação significativamente.

Para Rang et al (2016), não surpreendentemente, existem mecanismos de defesa, como enzimas (como a catalase e o superóxido

dismutase [SOD]), e antioxidantes (como a glutatona, o  $\alpha$ -tocoferol [vitamina E] e o ácido ascórbico), que normalmente mantêm sob controle essas espécies reativas (BABIOR, 1997; BARBOSA et al., 2010).

A ação antioxidante, possui uma relação intrínseca com o sistema glicolítico e demanda gasto energético (MACHADO et al., 2009).

O acúmulo de agregados proteicos enovelados incorretamente também pode levar à neurodegeneração, sendo uma característica do Alzheimer, Parkinson, Huntington, entre outras doenças neurológicas progressivas (CHITI; DOBSON, 2006).

Os danos à mitocôndria levam à liberação de citocromo c no citosol, o que também desencadeia a apoptose, portanto, a integridade da mitocôndria é essencial para a sobrevivência neuronal, e a sua disfunção é considerada como o principal fator em muitas alterações neurodegenerativas (ITOH et al., 2013).

É possível que mutações acumuladas ou herdadas nas enzimas (como as da cadeia respiratória mitocondrial), levem a aumento congênito ou relacionado com a idade e fatores ambientais na suscetibilidade ao estresse oxidativo, que se manifesta em

diferentes tipos de doença neurodegenerativa herdada e na degeneração relacionada com a idade (RANG et al., 2016).

O estresse oxidativo é tanto causa quanto resultado da inflamação, o processo inflamatório é uma característica comum das doenças neurodegenerativas e acredita-se que contribua para o dano neuronal (SCHWAB; MCGEER, 2008).

Embora o estresse oxidativo esteja geralmente associado à morte neuronal, não está claro o acúmulo leve e progressivo de espécies reativas durante o envelhecimento (SUBRAMANIAM; CHESSELET, 2013).

A excitotoxicidade pode ocorrer em condições patológicas com liberação excessiva de glutamato, o que também pode ocorrer quando são administradas substâncias químicas como o ácido cálnico. Os aminoácidos excitatórios podem causar morte neuronal, também estando relacionado principalmente à ativação dos receptores NMDA, mas outros tipos de receptores de aminoácidos excitatórios também contribuem (RANG et al., 2016). Afirmam ainda que a excitotoxicidade é causada pelo aumento contínuo da



concentração intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ , levando a morte celular por vários mecanismos, incluindo a ativação de proteases, a formação de radicais livres e a peroxidação lipídica.

Para Rang et al (2016) o estresse oxidativo se refere a situações em que os mecanismos protetores estão comprometidos, acarretando o acúmulo de espécies reativas de oxigênio, os neurônios são mais suscetíveis à lesão excitotóxica, por apresentarem uma defesa antioxidante menos eficiente.

A excitotoxicidade causada por substâncias químicas ambientais pode contribuir para alterações neurodegenerativas, algumas medidas destinadas a reduzir a excitotoxicidade incluem o uso de antagonistas do glutamato, fármacos bloqueadores dos canais de cálcio e removedores de radicais livres, porém nenhum ainda comprovado para uso clínico. A disfunção mitocondrial está relacionada ao envelhecimento, toxinas ambientais e anormalidades genéticas, levando ao estresse oxidativo e é uma característica comum às doenças neurodegenerativas (RANG et al., 2016).

As membranas podem ser afetadas por toxinas, agentes químicos e físicos, componentes de complemento

lítico, perforinas ou indiretamente, como por exemplo, as EROs, ativação de  $\text{Ca}^{2+}$  e de fosfolipases (ROBBINS; COTRAN, 2017).

Segundo os autores a maior permeabilidade da membrana plasmática afeta a osmolaridade intracelular e a atividade enzimática, desequilibrando a homeostasia celular, já o aumento na permeabilidade da membrana mitocondrial reduz a síntese de ATP podendo levar à apoptose, e a associação da perda da integridade da membrana lisossomal libera potentes hidrolases ácidas que podem digerir proteínas, ácidos nucleicos, lipídios e glicogênio.

O dano ao DNA que excede a capacidade normal de reparo pode levar à ativação da apoptose, o acúmulo de uma grande quantidade de proteínas mal dobradas (EROs ou mutações hereditárias) pode causar uma resposta ao estresse, ativando assim as vias apoptóticas (ROBBINS; COTRAN, 2017).

Os autores ainda indicam que dentro de um limite homeostático, todas as mudanças causadas pelas lesões celulares podem ser compensadas e as células podem retornar ao normal após o dano (lesões reversíveis). No entanto a lesão persistente ou excessiva faz com

que as células passem por um limiar de lesão irreversível associada ao extenso dano da membrana celular, à tumefação lisossomal e à vacuolização mitocondrial com síntese deficiente de ATP.

A perda da permeabilidade seletiva da membrana plasmática permite o influxo do cálcio extracelular e a liberação dos armazenamentos intracelulares deste íon, levando à ativação das enzimas que catabolizam membranas, proteínas, ATP e ácidos nucleicos. As proteínas, as coenzimas essenciais e os ácidos nucleicos são perdidos através das membranas hiperpermeáveis e as células liberam metabólitos vitais para a reconstituição de ATP (ROBBINS; COTRAN, 2017).

Além disso, a transição de uma lesão reversível para aquela irreversível é difícil de ser identificada, embora os dois fenômenos caracterizem de forma consistente a irreversibilidade, ou seja, a capacidade de reverter a disfunção mitocondrial (falta de geração de ATP) mesmo após a solução da lesão original e o desenvolvimento de distúrbios profundos na função da membrana (ROBBINS; COTRAN, 2017).

## **DOENÇA DE PARKINSON**

A doença de Parkinson (DP) é

caracterizada por uma alteração progressiva dos movimentos que ocorre principalmente no idoso (SCHAPIRA, 2009), é uma doença degenerativa que compromete os gânglios da base, causando hipocinesia, tremor em repouso e rigidez muscular, frequentemente acompanhada de demência e disfunção autônoma (CAMARGOS et al., 2012).

Os pacientes parkinsonianos apresentam a característica marcha arrastada ao andar, também demonstram dificuldade em iniciar os movimentos e, uma vez em progresso, não conseguem parar ou mudar de direção com rapidez (RANG et al., 2016), os sintomas não motores podem surgir antes dos sintomas motores e são frequentemente predominantes nas fases tardias da doença (CAMARGOS et al., 2012).

Como muitos outros distúrbios neurodegenerativos, o maior fator de risco para doença de Parkinson é a idade, sendo rara antes dos 50 anos; entretanto, a prevalência aumenta constantemente para 2% na população global com 65 anos, chegando a 5% em indivíduos com 80 anos (TYSNES; STORSTEIN, 2017). Esta associação etária sugere que as mudanças biomoleculares relacionadas à idade nas regiões do cérebro que são

vulneráveis à degeneração na DP, no sistema nervoso central (SNC), contribuem para um risco aumentado de desenvolver a doença (CAMARGOS et al., 2012).

De fato, os dados atuais demonstram alteração patológica moderada no SNC humano pós-morte saudável em comparação com outras regiões do cérebro com idade semelhante, incluindo disfunção mitocondrial leve, desregulação de cálcio e ferro e deficiências antioxidantes (JAMES et al., 2015; REEVE; SIMCOX; TURNBULL, 2014; VENKATESHAPPA et al., 2012).

A doença de Parkinson ocorre com frequência sem causa subjacente óbvia, porém pode ser o resultado de isquemia cerebral, encefalite viral ou outros tipos de lesão patológica (RANG et al., 2016).

Para os autores, está associada a agregados de  $\alpha$ -sinucleína (uma proteína normalmente envolvida com a reciclagem de vesículas) na forma de corpos de Lewy característicos, é frequentemente idiopática, porém pode ser consequente a um acidente vascular cerebral ou infecção viral, induzida por fármacos (antipsicóticos), podendo também ocorrer, raramente, formas

hereditárias, em associação a diversas mutações genéticas, incluindo a  $\alpha$ -sinucleína.

Para Rang et al (2016) está associada também à degeneração dos neurônios dopaminérgicos da via nigro-estriado que dá origem aos sintomas motores, bem como a uma neurodegeneração mais generalizada que resulta em demência e depressão. Pode ser induzida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), uma neurotoxina que afeta neurônios dopaminérgicos, neurotoxinas ambientais similares, assim como fatores genéticos, podem estar implicadas na doença de Parkinson humana.

Os autores indicam que esse tipo de distúrbio motor é observado em diversas doenças em que há perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, a depleção destes neurônios regionais provoca deficiência estriatal de dopamina, que é correlacionada à gravidade da síndrome motora.

Os sintomas podem ser induzidos por fármacos, sendo os principais envolvidos aqueles que reduzem a quantidade de dopamina no cérebro (reserpina) ou que bloqueiam os receptores de dopamina (fármacos antipsicóticos tais como a

clorpromazina) (RANG et al., 2016).

Há raros relatos de casos de DP familiar, e várias mutações gênicas foram identificadas, incluindo aquelas que codificam a sinucleína e a parquinha, as mutações do gene LRRK2 (quinase de repetição rica em leucina) também foram associadas à DP, o estudo dessas mutações gênicas forneceu pistas sobre o mecanismo subjacente ao processo neurodegenerativo (RANG et al., 2016).

O tratamento farmacológico não diminui a progressão da doença e, com o tempo a farmacoterapia tende a ser menos eficaz, a utilização da estimulação cerebral profunda emergiu como terapia (ROBBINS; COTRAN, 2017).

As formas autossômicas dominantes da doença incluem mutações que provocam superexpressão de  $\alpha$ -sinucleína (uma proteína ligante de lipídios associada às sinapses) ou ao ganho de função no gene LRRK2 (que codifica a quinase). A forma recessiva juvenil de DP é causada por mutações com perda de função no gene parkin (que codifica E3 ubiquitina ligase), outras formas recessivas envolvem mutações em Dj-1 (uma proteína que regula as respostas redox ao estresse) e PINK1 quinase (que regula a função mitocondrial). PINK1 e parkin

normalmente eliminam mitocôndrias disfuncionais por meio de mitofagia; é interessante notar que os níveis de complexo mitocondrial I (parte da cascata de fosforilação oxidativa) são menores na DP esporádica (ROBBINS; COTRAN, 2017).

Os autores ainda complementam que há palidez da substância negra e do cerúleo, com perda de neurônios pigmentados e catecolaminérgicos e gliose; os corpos de Lewy (inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas que contêm  $\alpha$ -sinucleína) são observados nos demais neurônios.

Como nas outras alterações neurodegenerativas, a lesão neuronal na DP é causada por enoveladura proteica errada e agregação proteica, ajudadas e incitadas por outros vilões familiares, especificamente excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e apoptose (DUTY; JENNER, 2011).

A doença de Parkinson afeta os núcleos da base, e sua origem neuroquímica foi descoberta por Hornykiewicz, que mostrou que o conteúdo de dopamina da substância negra e do corpo estriado nos cérebros post-mortem dos pacientes com DP era extremamente baixo (usualmente, menos

que 10% do normal), associado à perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra e à degeneração dos terminais nervosos no estriado (RANG et al., 2016).

Segundo Langston (1985), um grupo de jovens viciados, em 1982, na Califórnia desenvolveu subitamente uma forma excepcionalmente grave de DP (conhecida como a síndrome do “viciado congelado”), e a causa foi rastreada até o composto 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), que era um contaminante na preparação ilegal de um substituto da heroína.

A MPTP causa a destruição irreversível dos neurônios dopaminérgicos nigroestriados em várias espécies, após a conversão em um metabólito tóxico, MPP+, pela enzima monoamino-oxidase (MAO, especificamente do subtipo MAO-B nas células gliais). A MPP+ é captada pelo sistema de transporte da dopamina e, age seletivamente nos receptores dopaminérgicos, inibindo as reações de oxidação mitocondrial, produzindo estresse oxidativo. A MPTP parece ser seletiva na destruição dos neurônios nigro-estriados e não afeta neurônios dopaminérgicos em nenhum outro lugar (a razão para isso ainda é desconhecida).

A selegilina, um inibidor seletivo da MAO-B, impede a neurotoxicidade induzida pela MPTP, bloqueando sua conversão a MPP+, sendo usada no tratamento da DP, inibindo a metabolização da dopamina, ela também poderia agir bloqueando a ativação metabólica de uma substância MPTP-símile putativa endógena ou ambiental, envolvida na causa da DP. Independentemente da ação da MPTP refletir ou não na patogênese natural da DP, o modelo MPTP é uma ferramenta experimental muito útil para testar possíveis tratamentos (RANG et al., 2016).

Os autores complementam ainda que o comprometimento da função mitocondrial é uma característica da doença nos seres humanos, DP em seres humanos é mais comum nas áreas agrícolas que nas cidades, sugerindo que toxinas ambientais podem ser um fator na sua causa.

A doença de Parkinson está associada ao desenvolvimento de agregados proteicos intracelulares, conhecidos como corpos de Lewy, em várias partes do cérebro, os quais consistem, na sua maior parte, em  $\alpha$ -sinucleína, uma proteína sináptica presente em grandes quantidades nos

cérebros normais. Indícios recentes sugerem que a  $\alpha$ -sinucleína pode atuar como uma proteína príon e que a DP é, na verdade, uma doença causada por príons (POEWE et al., 2012).

A  $\alpha$ -sinucleína normalmente apresenta uma estrutura em hélice  $\alpha$ , em determinadas circunstâncias, tal como uma duplicação ou triplicação genética ou mutação genética, pode sofrer uma mudança conformacional e apresentar uma estrutura em folhas  $\beta$  que é polimerizada e vai formar agregados tóxicos e placas amiloides. Ocorrem mutações em tipos raros da DP hereditária, se crê que a alteração conformacional e a agregação tornem a proteína resistente à degradação nas células, fazendo com que se acumule nos corpos de Lewy. Os pacientes de Parkinson que receberam transplantes de neurônios dopaminérgicos fetais, com o passar do tempo, desenvolveram corpos de Lewy nos neurônios transplantados, presume-se que a  $\alpha$ -sinucleína alterada tenha migrado dos tecidos originais para os tecidos transplantados (RANG et al., 2016).

É possível que a função normal da  $\alpha$ -sinucleína esteja relacionada com a reciclagem da vesícula sináptica e que a forma alterada perca essa

funcionalidade, o que resulta em comprometimento do armazenamento vesicular da dopamina. Este processo anormal pode levar ao aumento na dopamina citosólica, cuja degradação produz espécies reativas de oxigênio e, com isso, a neurotoxicidade, o que é consistente com a hipótese da  $\alpha$ -sinucleína, outra mutação associada à DP (parquína) também envolve uma proteína que participa na degradação intracelular das proteínas degeneradas (LOTHARIUS; BRUNDIN, 2002).

Outras mutações gênicas que foram identificadas como fatores de risco para a DP de início precoce codificam proteínas envolvidas na função mitocondrial, tornando as células mais suscetíveis ao estresse oxidativo. A  $\alpha$ -sinucleína com erro no enovelamento proteico, facilitada pela superexpressão, pelas mutações genéticas ou possivelmente por fatores ambientais, acumula-se na célula como resultado do comprometimento da degradação proteica (resultado da parquína defeituosa) na forma dos corpos de Lewy, os quais, por mecanismos desconhecidos, comprometem a sobrevivência da célula. Se o estresse oxidativo for aumentado, como resultado de isquemia, toxinas mitocondriais ou

mutações de certas proteínas mitocondriais, o resultado é a morte da célula (RANG et al., 2016).

## **TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON**

Os principais fármacos usados são: levodopa (em geral, em combinação com Carbidopa e Entacapona); agonistas da dopamina (p. ex., Pramipexol, Ropinirol, Bromocriptina); os inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B) (p. ex., Selegilina, Rasagilina); antagonistas dos receptores muscarínicos da acetilcolina (p. ex., Orfenadrina, Prociclidina e Trihexifenidilo) são ocasionalmente usados (RANG et al., 2016).

Os fármacos de preservação da Levodopa são medicamentos com o intuito de realizar uma neuroproteção e retardar o uso da Levodopa, como por exemplo, a amantadina, os anticolinérgicos e os agonistas de dopamina (CACABELOS, 2017; HOMAYOUN, 2018).

A Amantadina tem a função de atuar aumentando a liberação de dopamina nos sítios de armazenamento e bloquear a receptação de dopamina pelas terminações pré-sinápticas. Há comprovações que, nos estágios iniciais

da doença, esse medicamento é eficaz em 2/3 dos pacientes. É considerado seguro para ser usado, mas, em alguns casos, a sua administração pode causar alucinações visuais ou até efeitos colaterais mais brandos (HOMAYOUN, 2018).

A administração do medicamento é de 100 mg, duas vezes ao dia. Em alguns casos, pode ser necessária a administração de uma dose mais alta de até 200 mg, duas vezes ao dia. Além disso, sabe-se que esse fármaco pode ser utilizado em outros estágios da doença, como nos avançados, sendo adjuvante da Levodopa e dos agonistas da dopamina. Também, é considerado medicamento de escolha para atenuar as discinesia induzidas pela Levodopa, utilizando o mecanismo de ação antilutamatérgico (SPINDLER; TARSY, 2020).

Para Bie et al. (2020), também podem ser usados os agonistas de dopamina, nos estágios iniciais da doença ou como coadjuvantes ao tratamento com a Levodopa para potencializar o efeito antiparkinsoniano e tentar minorar as reações adversas provocadas. Os agonistas são menos eficazes que a Levodopa como fármacos antiparkinsonianos, visto que a maioria

dos pacientes precisa acrescentar Levodopa alguns anos depois.

Nesse grupo, encontram-se o Bromocriptina, a Pergolida, a Lisurida e a Cabergolina que são derivados do esporão de centeio. Entretanto, sabe-se que até um terço dos pacientes tratados com pergolida pode desenvolver valvopatia cardíaca fibrótica restritiva, em razão de seu efeito agonista nos receptores de 5HT<sub>2B</sub> das valvas cardíacas (BIE et al., 2020).

Existem os agonistas dopaminérgicos como os não ergolínicos, pramipexol e Ropinirol. Esses fármacos podem causar edema na pele, anorexia, náuseas, hipotensão ortostática, no início do tratamento e sonolência intensa, no período diurno. Também podem causar ataques de sonolências em momentos improváveis, sendo imprescindível deixar o paciente em alerta sobre o perigo de dirigir ou praticar atividades que demandam cuidado e atenção redobrada. Já em pacientes com presença de disfunção cognitiva, os agonistas de dopamina têm mais tendência de causar alucinações (CACABELOS, 2017; ARMSTRONG; OKUN, 2020).

Segundo Poewe e Mahlkecht (2020), a dose diária pode ser aumentada

progressivamente, a intervalos semanais, de forma a evitar efeitos adversos, até alcançar um resultado benéfico. É recomendada também uma dose de manutenção (Bromocriptina: 5 mg, 3 vezes/dia; Pramipexol: 0,5 mg, 3 vezes/dia; Ropirinol: 1 mg, 3 vezes/dia).

A Rotigotina é um agonista dopaminérgico fraco, mas a aplicação de um adesivo dérmico por dia é conveniente, permitindo alcançar níveis plasmáticos estáveis do agonista ao longo de todo o dia. O medicamento mostrou eficácia na dor associada à DP e melhorou o humor dos pacientes (REKTOROVA, 2019; EDINOFF et al., 2020).

Também há conhecimento das drogas anticolinérgicas, que são úteis como monoterapia para pacientes com idade  $\leq 65$  anos e tremor perturbador, mas sem bradicinesia significativa ou distúrbio da marcha. Todos os pacientes devem ser aconselhados exaustivamente e monitorados de perto quanto a efeitos colaterais, incluindo prejuízo cognitivo, constipação e retenção urinária (ARMSTRONG; OKUN, 2020).

Dentre estas, temos a Trihexifenidil e Benztropina, que são drogas anticolinérgicas de ação central. A dosagem indicada do Trihexifenidil



inicial é de 0,5 a 1 mg, duas vezes ao dia, com um aumento gradual para 2 mg, três vezes ao dia. Os pacientes mais jovens toleram doses mais altas, caso seja necessário, para tremor, mas devem estar vigilantes para o desenvolvimento de efeitos colaterais. A Benztropina, é tradicionalmente mais usada por psiquiatras para o tratamento do parkinsonismo induzido por medicamentos antipsicóticos. A dose usual é de 0,5 a 2 mg, duas vezes ao dia (HAYES, 2019).

Para Sveinbjornsdottir (2016) o fármaco mais eficaz para redução dos sintomas é a Levodopa, mas é pouco tolerado por pacientes jovens e pode provocar complicações motoras. Deve ser usado quando o paciente já não responde aos fármacos de preservação da Levodopa ou em pacientes acima de 70 anos que apresentam alguma disfunção cognitiva, pois é mais eficaz e tem risco menor de causar efeitos adversos psiquiátricos.

A Levodopa, precursora da síntese de dopamina, é considerada a droga mais eficaz para o tratamento sintomático da DP. Seus efeitos são significativos na função motora, nas atividades da vida diária e na qualidade de vida do paciente. Porém, a Levodopa

está associada a maior risco de discinesia do que outros medicamentos (POEWE; MAHLKNECHT, 2020).

No Brasil, as formulações da Levodopa que encontramos disponíveis para serem comercializadas vem associada a inibidores da dopa descarboxilase periférica, com o intuito de impedir a conversão em dopamina na corrente sanguínea. Temos disponível a Levodopa associada à Benserazida, mais conhecido pelo nome comercial Prolopa® e a Carbidopa, conhecida por Sinemet®. Esses medicamentos são disponibilizados em diferentes apresentações, que permitem uma liberação gradual da droga no tubo digestivo com uma duração maior do seu efeito (KANG; FANG, 2018; SPINDLER; TARSY, 2020).

Spindler e Tarsy (2020) afirmam que, o medicamento que associa a Benserazida/Levodopa, estão disponíveis em comprimidos de 25mg/100mg e 50mg/200mg, respectivamente. A dose inicial indicada para o tratamento é 62,5mg, via oral, de três a quatro vezes ao dia, aumentando lentamente, até atingir uma dosagem ideal de 300mg a 600mg de Levodopa + 75mg a 150mg de Benserazida, via oral, dividida em três ou mais administrações.

Lembrando que o ideal é sempre ser administrado trinta minutos antes ou uma hora após as refeições.

Já o medicamento combinado Carbidopa/Levodopa está disponível em comprimidos de 10/100, 25/100 e 25/250 mg, com o numerador se referindo à Carbidopa e o denominador, à dose de Levodopa. As doses iniciais do tratamento devem ser feitas com 25/100 mg, meio comprimido, duas a três vezes ao dia com as refeições. A tolerância para a dosagem precisa ser avaliada individualmente (ARMSTRONG; OKUN, 2020). Quando o tratamento for iniciado sem efeitos colaterais, a dose diária total de Carbidopa/Levodopa pode ser titulada cuidadosamente, ao longo de várias semanas, para um comprimido completo de 25/100 mg, três vezes ao dia, com um espaçamento de quatro a seis horas de cada tomada conforme tolerado. Os pacientes idosos que apresentam demência devem começar com doses menores em detrimento de sua maior suscetibilidade aos efeitos colaterais psiquiátricos. A administração deve ser individualizada, mas é tipicamente usual, no início do tratamento, dosagem próxima a 300 a 600 mg de Levodopa por dia

(BRESSMAN; SAUNDERS - PULLMAN, 2019).

Nenhum dos fármacos usados para tratar a DP afeta a progressão da doença (SCHAPIRA, 2009; POEWE et al., 2012), os fármacos agem contrabalançando a deficiência de dopamina nos núcleos da base ou bloqueando os receptores muscarínicos, nenhum dos fármacos disponíveis afeta a neurodegeneração subjacente (RANG et al., 2016).

Os novos potenciais tratamentos da DP incluem antagonistas dos receptores A2A de adenosina (p. ex., Istradefilina e Preladenant), antagonistas dos receptores 5-HT1A (p. ex., Sarizotan) e antagonistas do receptor do glutamato ou moduladores alostéricos negativos (que atuam nos receptores mGluR5, AMPA ou NMDA), bem como os novos inibidores de COMT (POEWE et al., 2012).

Tendo como base os sinais e sintomas é evidente o benefício que eles trazem para com o paciente. Diante disso, faz-se necessário o atendimento multidisciplinar, na busca de uma melhora das condições de vida desse paciente como um todo (EDINOFF et al., 2020).

O atendimento multidisciplinar associa a medicina à outras áreas, como a fonoaudiologia e a fisioterapia. A fisioterapia deve visar capacitar e adequar o paciente para desafios impostos pela doença, principalmente nas tarefas corriqueiras do dia a dia, como por exemplo, levantar da cama, apoiar-se ao corrimão para caminhar de forma segura, subir e descer escadas, até mesmo o autocuidado durante o banho ou as atividades diárias (FLEISHER; TARSY, 2020).

As abordagens cirúrgicas utilizadas atualmente são direcionadas a pacientes que se apresentam em estágios mais desenvolvidos da DP. Normalmente são pacientes que melhoram com o uso da Levodopa, mas acabam apresentando efeitos motores incontroláveis em função do uso desse fármaco (KANG; FANG, 2018).

Anteriormente à introdução do tratamento com a Levodopa, a cirurgia mais utilizada era a esteroestática. Esse procedimento provocava lesões no globo pálido ou no tálamo e, assim, reduzia, principalmente, o tremor, em vista das outras manifestações da DP. Após o surgimento da Levodopa, tal recurso cirúrgico caiu em desuso. Entretanto, com os efeitos motores causados por esse

tipo de fármaco, ainda há um grande interesse em relação aos tratamentos cirúrgicos (KANG; FANG, 2018).

A estimulação cerebral profunda (ECP) consiste na implantação cirúrgica de um eletrodo, que pode ser uni ou bilateral. Um gerador é colocado na região subclavicular e conectado aos eletrodos, por meio de cabos, objetivando a aplicação de corrente elétrica de baixa intensidade às estruturas nervosas no interior do encéfalo, permitindo, assim, uma neuromodulação. A ECP atua recuperando o equilíbrio fisiológico nos núcleos da base sem a necessidade de restabelecer os níveis de dopamina, sendo métodos mais seguros. (FERREIRA, 2014).

A ECP se mostra eficaz apenas no tratamento de pacientes que obtiveram melhora com o uso da Levodopa. Esse tipo de cirurgia, em geral, permite a redução das discinesias e o controle dos sintomas do parkinsonismo, apresentando melhores resultados nos pacientes mais jovens (KANG; FANG, 2018).

A cirurgia mais utilizada hoje em dia, é a estimulação elétrica do núcleo subtalâmico, que apresenta redução do tremor, da bradicinesia e da rigidez,

permitindo minimizar, de forma gradativa as doses dos fármacos dopaminérgicos (KANG; FANG, 2018).

Kang e Fang (2018) afirmam que a estimulação do globo pálido possui como alvo a parte póstero-lateral da GPi (parte interna do globo pálido), que apresenta como foco a região das fibras glutamatérgicas excitatórias aferentes, provenientes do núcleo subtalâmico hiperativo na DP, sendo o método mais eficaz para tratar distonia e coreia contralaterais induzidas pela Levodopa.

A doença de Parkinson foi a primeira doença neurodegenerativa na qual o transplante neural foi tentado, várias abordagens com transplantes foram tentadas, baseadas na injeção de células fetais dissociadas (neuroblastos) diretamente no estriado. Os ensaios clínicos nos pacientes com DP envolveram principalmente injeção de neurônios do mesencéfalo de fetos humanos abortados, embora tenha sido demonstrado que tais transplantes sobreviveram e estabeleceram ligações dopaminérgicas funcionais, recentemente essa abordagem deixou de ser utilizada. Alguns pacientes desenvolveram sérias discinesias, possivelmente pela superprodução de

dopamina, o uso de material fetal é, com certeza, bastante difícil (usualmente, células de cinco ou mais fetos são necessárias para um transplante), e as esperanças para o futuro repousam principalmente na possibilidade de se desenvolverem transplantes de células-tronco (LINDVALL; KOKAIA, 2009; NISHIMURA; TAKAHASHI, 2013).

A terapia genética na DP tem como objetivo o aumento da síntese de fatores neurotransmissores e neurotróficos, tais como: dopamina no nível do estriado – através da estimulação da tirosina hidroxilase ou dopa-descarboxilase; GABA no núcleo subtalâmico – através da sobre-estimulação da descarboxilase do ácido glutâmico (para reduzir a expressão excitatória na substância negra; fatores neurotróficos como o neurturin, um análogo do gene para a linha da célula glia derivado do fator neurotrófico (GDNF) (RANG et al., 2016).

A estimulação elétrica do núcleo subtalâmico com eletrodos implantados (os quais inibem a atividade neural, equivalente à remoção reversível) é utilizada em casos graves e pode melhorar a disfunção motora na DP, porém não melhora os sintomas cognitivos ou outros e não interrompe o

processo neurodegenerativo (OKUN, 2012).

O neurotransplante, ainda em fase experimental, pode ser eficaz, porém os resultados são variáveis, e pode ocorrer discinesia de desenvolvimento lento (RANG et al., 2016).

Com o avanço das ciências, a busca por tratamentos alternativos se intensificou, visando a promover o conforto e o bem-estar do enfermo, sem a necessidade de aumentar a quantidade de fármacos. Dessa forma, fisioterapias alternativas, o uso de canabidiol e a homeopatia podem ser utilizados como forma de ajudar na recuperação cognitiva (PEREIRA et al., 2019).

O exercício físico é atualmente defendido como uma intervenção com melhora das disfunções neurológicas, impedindo a perda neuronal de doenças neurodegenerativas, sendo proposto como um dos possíveis benéficos terapêuticos (YOON et al., 2007).

Fisioterapias alternativas estão sendo adotadas pelos pacientes com DP, como dança, prática de yoga e a musicoterapia, junto com o tratamento farmacológico, para atenuar os sintomas e as disfunções da doença. Esses exercem o papel de neuroprotetor celular, atuando tanto nos sintomas

motores como também nos não motores. A prática de dança como atividade de baixo impacto, pode facilitar a ativação de áreas que normalmente estão reduzidas na DP, diminuindo a progressão da doença. A yoga pode ser adaptada aos pacientes, auxiliando no alinhamento postural e nos movimentos, além de promover relaxamento, flexibilidade e fortalecimento muscular. Dessa forma haverá melhora em relação a marcha, a fadiga, a qualidade de vida e a independência funcional dos pacientes (PEREIRA et al., 2019; EDINOFF et al., 2020).

Evidências mostram os benefícios da atividade física no que se refere a prevenção e tratamento aos danos cerebrais, em doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer e a DP. Estudos demonstram neurogênese e plasticidade cerebral na região hipocampal e tem se sugerido que muitas dessas mudanças ocorrem em áreas cerebrais específicas de funções importantes como a memória a longo prazo e prevenção do declínio cognitivo durante o envelhecimento. (ALESSIO; GOLDFARB, 1988; LIU et al., 2000; ARIDA et al., 2004; MATSON, 2000; HUANG et al., 2006; NUNES et al., 2002).

A musicoterapia vem sendo estudada recentemente, porém, é utilizada como forma preventiva, paliativa e terapêutica. É uma terapia não verbal que possibilita elevar a autoestima do paciente, promover as interações em grupo e auxiliar no tratamento, proporcionando uma melhor qualidade de vida. Pesquisas norte-americanas realizadas em pacientes com DP relataram melhora na orientação tempo e espaço, insegurança, ansiedade, potencialização das funções físicas e mentais, reforçando a autonomia pessoal. Assim, é possível perceber os benefícios dessa terapia no bem-estar dos idosos, visto que minimiza os problemas dos pacientes com Parkinsonismo (PEREIRA et al., 2019).

Existe ainda a possibilidade do uso terapêutico dos fitocannabinóides (delta-9-tetraidrocanabinol, THC, canabidiol, CBD) no tratamento de sintomas motores e não motores desta patologia. Sabe-se que os receptores canabinóides (receptor canabinóide 1 e 2 ou CB1 e CB2) e compostos endocannabinóides (N-aracdonoil etanolamina ou anandamida, e 2-aracdonoil glicerol ou 2-AG) podem ser encontrados em grandes quantidades nas áreas cerebrais envolvidas no

processamento e execução de movimentos corporais, como os gânglios da base. Durante a evolução da doença, o sistema encocanabinóide passa por modificações, incluindo a redução no número de receptores CB1, nas fases iniciais, e aumento dos receptores CB1, CB2 e endocanabinóide nas fases intermediárias e avançadas da DP. Entretanto, ainda não foi totalmente esclarecido o mecanismo de ação sobre o efeito antiparkinsoniano (FAGAN; CAMPBELL, 2014; FERREIRA-JUNIOR et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que há uma estreita relação entre níveis elevados de estresse oxidativo e a doença de Parkinson, inúmeros grupos de pesquisa conduziram estudos para avaliar o impacto da elevação das espécies reativas de oxigênio e o uso de antioxidantes para controlar os marcadores oxidativos e minimizar os sintomas da doença e a importância do diagnóstico precoce da doença de Parkinson pois, quanto mais cedo a doença é descoberta, mais rápido poderá ser iniciado o protocolo de tratamento, o que acarretará no retardamento do desenvolvimento da doença.

## REFERÊNCIAS

- ALESSIO, H. M.; GOLDFARB, A. H. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training. **J Appl Physiol**, 64:1333-6, 1988.
- ARIDA, R. M.; SCORZA, C. A.; SILVA, A. V.; SCORZA, F. A.; CAVALHEIRO, E. P. Differential effects of spontaneous versus forced exercise in rats on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation. **Neurosc Lett**, 364(3):135-8, 2004.
- ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. **Jama Neurology**, v. 323, n. 6, p. 548-560, 2020.
- BABIOR, B. M. Superoxide: a two-edged sword. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, p. 141-155, 1997.
- BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. de C. G.; PAULA, S. O. de; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre gerações de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
- BIE, R. M. A.; CLARKE, C. E.; ESPAY, A. J.; FOX, S.H.; LANG, A. E. Initiating pharmacotherapy in early Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 19, p. 643-644, 2020.
- BRESSMAN, S.; SAUNDERS-PULLMAN, R. When to start Levodopa Therapy for Parkinson's Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p.380- 389, 2019.
- CACABELOS, R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, v.18, n. 3, p. 551, 2017.
- CAMARGOS, S. et al. **Manual para o diagnóstico dos distúrbios de movimento**. 1 ed. São Paulo:Omnifarma, 2012.
- CELI, P. O papel do estresse oxidativo na saúde e produção de pequenos ruminantes. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39 (suplemento especial), p. 348-363, 2010.
- CHITI, F.; DOBSON, C. M. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. **Annu. Rev. Biochem.** v. 75, p. 333-366, 2006.
- CHOI, W. S.; KRUSE, S. E.; PALMITER, R. D.; XIA, Z. Mitochondrial complex I inhibition is not required for dopaminergic neuron death induced by rotenone, MPP+, or paraquat. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 105:15136–15141, 2008.
- DORSEY, E. R.; BLOEM, B. R. The Parkinson pandemic-a call to action. **JAMA Neurology**, 75(1), 9–10, 2018.
- DUTY, S.; JENNER, P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. **Br. J. Pharmacol.** 164:1357–1391, 2011.

EDINOFF, A.; SATHIVADIVEL, N.; MCBRID, T.; PARKER, A.; OKEAGU, C.; KAYE, A. D. et al. Chronic Pain Treatment Strategies in Parkinson's Disease. **Neurology international**, v. 12, n. 3, p. 61-73, 2020.

ELVAS, H. J. R. M. M. **Stress Oxidativo e Doença de Parkinson**. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina (ciclo de estudos integrado), UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR Ciências da Saúde, 2017.

FAGAN, S. G.; CAMPBELL, V. A. The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration. **British Journal of Pharmacology**, v. 171, n. 6, p. 1347-1360, 2014.

FEIGIN, V. L.; ABAJOBIR, A. A.; ABATE, K. H.; ABD-ALLAH, F.; ABDULLE, A. M.; ABERA, S. F.; ... VOS, T. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Neurology**, 16(11), 877–897, 2017.

FERREIRA A. G. Deep Brain Stimulation: New Frontier in the Treatment of CNS Disorders. **Acta Médica Portuguesa**, v. 27, n. 5, p. 641-648, 2014.

FERREIRA-JUNIOR, N. C.; CAMPOS, A. C.; GUIMARÃES, F. S.; DEL-BEL, E.; ZIMMERMANN, P. M. R.; BRUM JUNIOR, L. et al. Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 2, p. 218 – 224, 2020.

FLEISHER, D.; TARSY, D. Nonpharmacologic management of Parkinson disease. **UpToDate**, 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/non-pharmacologic-management-of-parkinson-disease?search=parkinson%20e%20fisioterapia&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6#H1](https://www.uptodate.com/contents/non-pharmacologic-management-of-parkinson-disease?search=parkinson%20e%20fisioterapia&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H1). Acesso em: 25 de outubro de 2021.

GANDHI, S.; ABRAMOV, A. Y. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. **Oxidative medicine and cellular longevity**. 2012:428010, 2012.

GANDHI, S.; VAARMANN, A.; YAO, Z.; DUCHEN, M. R.; WOOD, N. W.; ABRAMOV, A. Y. Dopamine induced neurodegeneration in a PINK1 model of Parkinson's disease. **PloS one**, 7:e37564, 2012.

HALLIWELL, B.; CLEMENT, M. V.; LONG, L. H. Hydrogen peroxide in the human body. **Febs Letters**, v. 486, n. 1, p. 10-13, 2000.

HAYES, M. T. Parkinson's Disease and Parkinsonism. **The American Journal of Medicine**, v. 132, n. 7, p. 802-807, 2019.

HOMAYOUN, H. I Parkinson Disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 5, p. 33-51, 2018.

HUANG, A. M.; JEN, C. J.; CHEN, H. F.; YU, L.; KUO, Y. M.; CHEN, H. I. Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain-derived neurotrophic factor. **J Neural Transm**, 113(7):803-811, 2006.

ITOH, K.; NAKAMURA, K.; IJIMA,



- M.; SESAKI, H. Mitochondrial dynamics in neurodegeneration. **Trends Cell Biol.** 23:64–71, 2013.
- JAMES, S. A.; ROBERTS, B. R.; HARE, D. J.; DE JONGE, M. D.; BIRCHALL, I. E.; JENKINS, N. L.; MCCOLL, G. Direct in vivo imaging of ferrous iron dyshomeostasis in ageing *Caenorhabditis elegans*. **Chemical Science**, 6(5), 2952–2962, 2015.
- KANG, U. J; FANG, S. (Org.). Doença de Parkinson. In: LOUIS, E. D.; MAYER, S. A.; ROWLAND, L. P. **Tratado de Neurologia**. 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 702-720, 2018.
- LANGSTON, W. J. MPTP and Parkinson's disease. **Trends Neurosci.** 8:79–83, 1985.
- LI, J. O. W.; LI, W.; JIANG, Z. G.; GHANBARI, H. A. Oxidative stress and neurodegenerative disorders. **International journal of molecular sciences**. 14(12):24438-75, 2013.
- LINDVALL, O.; KOKAIA, Z. Prospects of stem cell therapy for replacing dopamine neurons in Parkinson's disease. **Trends Pharmacol. Sci.** 30:260–267, 2009.
- LIU, J.; YEO, H. C.; OVERVIK-DOUKI, E.; HAGEN, T.; DONIGER, S. J.; CHU, D. W.; BROOKS, G. A. et al. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. **J Appl Physiol**, 89(1):21-8, 2000.
- LOTHARIUS, J., BRUNDIN, P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and  $\alpha$ -synuclein. **Nat. Rev. Neurosci.** 3:833–842, 2002.
- MACHADO, L. P.; KOHAYAGAWA, A.; SAITO, M. E.; SILVEIRA, V.F. da; YONEZAWA, L. A. Lesão oxidativa eritrocitária e mecanismos antioxidantes de interesse em Medicina Veterinária. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 8, n. 1, p. 84-94, 2009.
- MATSON, M. P. Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. **Brain Resp**, 886(1-2):47-53, 2000.
- MCDOWELL, K.; CHESSELET, M. F. Animal models of the non-motor features of Parkinson's disease. **Neurobiology of disease**. 46:597–606, 2012.
- NIEDZIELSKA, E.; SMAGA, I.; GAWLIK, M.; MONICZEWSKI, A.; STANKOWICZ, P.; PERA, J. et al. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. **Molecular neurobiology**, 53(6):4094-125, 2015.
- NISHIMURA, K.; TAKAHASHI, J. Therapeutic application of stem cell technology toward the treatment of Parkinson's disease. **Biol. Pharm. Bull.** 36:171–175, 2013.
- NUNES, P. V.; WACKER, P.; FORLENZA, O. V.; GATTAZ, W. F. O uso do lítio em idosos: evidências de sua neuroproteção. **Rev Psiq Clin**, 29:248-55, 2002.
- OKUN, M. S. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. **N. Engl. J. Med.** 367:1529–1538, 2012.
- OLANOW, C. W. AHVS; OBESO, J. A. Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. In: Dennis L. Kasper SLH, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo,

Joseph Loscalzo, editor. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC, p. 2609 – 19, 2015.

OLIVEIRA, M. C. de; SCHOFFEN, J. P. F. Oxidative stress action in cellular aging. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 53, n. 6, p. 1333-1342, 2010.

PEREIRA, A. P. S.; MARINHO, V.; GUPTA, D.; MAGALHÃES, F.; AYRES, C.; TEIXEIRA, S. Music Therapy and Dance as Gait Rehabilitation in Patients With Parkinson Disease: A Review of Evidence. **Journal of Geriatric psychiatry and neurology**, v. 32, n. 1, p. 49-56, 2019.

PEREZ, F. A.; PALMITER, R. D. Parkin-deficient mice are not a robust model of parkinsonism. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 102:2174–2179, 2005.

POEWE, W.; MAHLKNECHT, P. Pharmacologic Treatment of Motor Symptoms Associated with Parkinson Disease. **Neurologic Clinics**, v. 38, n. 2, p. 255-267, 2020.

POEWE, W.; MAHLKNECHT, P.; JANKOVIC, J. Emerging therapies for Parkinson's disease. **Curr. Opin. Neurol.** 25:448–459, 2012.

RANG, H. P et al. RANG & DALE: **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro:Elsevier, 2016.

REEVE, A.; SIMCOX, E.; TURNBULL, D. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor?. **Ageing**

**Research Reviews**, 14, 19–30, 2014.

REKTOROVA, I. Current treatment of behavioral and cognitive symptoms of Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 59, p. 65-73, 2019.

ROBBINS & COTRAN / MITCHELL, R et al. **Fundamentos de Patologia**. 9 ed. Rio de Janeiro:Elsevier Editora LTDA, 2017.

ROCK, C. L.; JACOB, R. A.; BOWEN, P. E. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrientes: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 96, p. 693-702, 1996.

SANTANA, I.; FARINHA, F.; FREITAS, S.; RODRIGUES, V.; CARVALHO, Á. Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal : Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. **Acta Medica Portuguesa**, 28(2), 182– 189, 2015.

SCHAPIRA, A. H. V. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. **Trends Pharmacol. Sci.** 30:41–47, 2009.

SCHWAB, C.; MCGEER, P. L. Inflammatory aspects of Alzheimer disease and Other neurodegenerative disorders. **J. Alzheimer Dis.** 13:359–369, 2008.

SPINDLER, A.M; TARSY, D. Tratamento farmacológico inicial da doença de Parkinson. **UpToDate**, set. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-pharmacologic-treatment-of-parkinson>

disease?search=parkinson%20treatment  
&source=search\_result&selectedTitle=1  
~150&usage\_type=default&display\_ran  
k=1#H1753702916. Acesso em: 25 de  
outubro de 2021.

SUBRAMANIAM, S. R.;  
CHESSELET, M-F. Mitochondrial  
dysfunction and oxidative stress in  
Parkinson's disease. **Prog Neurobiol**, 0:  
17–32, 2013.

SVEINBJORNSDOTTIR, S. The  
clinical symptoms of Parkinson's  
disease. **Journal of Neurochemistry**, v.  
139, n. 1, p. 318-324, 2016.

TYSNES, O. B.; STORSTEIN, A.  
Epidemiology of Parkinson's disease.  
**Journal of Neural Transmission**,  
124(8), 901–905, 2017.

VENKATESHAPPA, C.; HARISH, G.;  
MYTHRI, R. B.; MAHADEVAN, A.;  
BHARATH, M. M.; SHANKAR, S. K.  
Increased oxidative damage and  
decreased antioxidante function in aging  
human substantia nigra compared to  
striatum: Implications for Parkinson's  
disease. **Neurochemical Research**,  
37(2), 358–369, 2012.

VERMA, A. K.; RAJ, J.; SHARMA,  
V.; SINGH, T. B.; SRIVASTAVA, S.;  
SRIVASTAVA, R. Plasma Prolidase  
Activity and Oxidative Stress in  
Patients with Parkinson's Disease.  
**Parkinson's disease**, 2015:598028,  
2015.

YOON, M. C.; SHIN, M. S.; KIM, T.  
S.; KIM, B. K.; KO, I. G.; SUNG, Y.  
H., et al. Treadmill exercise suppresses  
nigrostriatal dopaminergic neuronal loss  
in 6 hydroxydopamine-induced  
Parkinson's rats. **Neurosci Lett**,  
423:12-7, 2007.