

DISTÚRBIOS MOTORES RELACIONADOS AO MAL DE PARKINSON E A DOPAMINA

MOTOR DISORDERS RELATED TO PARKINSON AND DOPAMINE EVIL

GESSICA MONIQUE ROCHA DE BRITO. Fisioterapeuta graduada pelo Centro Universitário de Maringá. Pós-graduanda em Bases Morfofuncionais do Corpo Humano pela Universidade Estadual de Maringá.

SARA RAQUEL GARCIA DE SOUZA. Professora Doutora do Departamento de Farmácia no Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas na Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

Rua Afonso Pena, 16, Centro, CEP 86790-000, Lobato-PR. E-mail: moniqueebrito@hotmail.com

RESUMO

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela depleção da dopamina, morte dos neurônios dopaminérgicos da substância negra da via nigroestriatal e presença de inclusão neurofibrilares nos neurônios ativos. A substância negra esta interconectada com todas as regiões do cérebro, estas recebem inervações glutamatérgicas e enviam projeções diretas e indiretas, modulando a atividade dos neurônios dopaminérgicos, assim, a perda de dopamina no estriado causa alterações químicas monoaminérgicas levando ao aumento e diminuição da atividade neuronal nas áreas motoras do córtex cerebral. Este estudo tem por objetivo compreender a relação dos neurônios dopaminérgicos com os sintomas clínicos na doença de Parkinson, investigar a disfunção fisiológica e apontar as alterações morfológicas do sistema nervoso central. Foi realizada uma pesquisa descritiva do tipo revisão bibliográfica, através de documentos disponíveis nas bases de dados: LILACS, SCIELO, PUBMED e Google Acadêmico, utilizando-se os seguintes descritores: doença de Parkinson, dopamina, gânglios da base e neurônios dopaminérgicos. Foram selecionados documentos que incluíssem: dissertações, teses, artigos e livros que abordassem o tema, entre os anos de 2008 a 2018, disponíveis na integra nos idiomas português e inglês. Revisamos como a dopamina se adéqua no SNC e os prejuízos causados devido sua disfunção na doença de Parkinson. De forma geral, este estudo mostra a importância do equilíbrio fisiológico entre as vias neuronais, estabelecendo a relação das estruturas cerebrais com os neurotransmissores responsáveis pelo planejamento e execução do movimento juntamente com as alterações físicas que ela provoca.

PALAVRAS-CHAVE: Distúrbios Motores. Gânglios da Base e Neurônios Dopaminérgicos.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease characterized by dopamine depletion, death of the dopaminergic neurons of the substantia nigra of the nigrostriatal pathway and presence of neurofibrillary inclusion in the active neurons. The black substance is interconnected with all regions of the brain, they

receive glutamatergic innervations and send direct and indirect projections, modulating the activity of the dopaminergic neurons, so the loss of dopamine in the striatum causes monoaminergic chemical changes leading to the increase and decrease of neuronal activity in the motor areas of the cerebral cortex. This study aims to understand the relationship of dopaminergic neurons to clinical symptoms in Parkinson's disease, to investigate physiological dysfunction and to point out the morphological alterations of the central nervous system. A descriptive search of the bibliographic review type was carried out using the following descriptors: Parkinson's disease, dopamine, basal ganglia and dopaminergic neurons. Documents that included dissertations, theses, articles and books dealing with the topic were selected from 2008 to 2018, available in Portuguese and English. We reviewed how dopamine fits into the CNS and the damage caused due to its dysfunction in Parkinson's disease. In general, this study shows the importance of the physiological balance between the neuronal pathways, establishing the relation of the cerebral structures with the neurotransmitters responsible for the planning and execution of the movement together with the physical changes that it causes.

KEYWORDS: Motor Disturbances. Basal Ganglia and Dopaminergic Neurons.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa com maior incidência no mundo, frequente em pessoas com idade acima dos 50 anos, havendo, raras exceções (WERNECK, 2010). Atualmente considera-se multifatoriais suas causas, apresenta-se como uma doença neurodegenerativa grave, debilitante, irreversível e polissintomática (BRANDAO; ARAÚJO; COIMBRA, 2015).

A doença de Parkinson leva a uma condição de hipocinesia, incluindo: perda de força muscular, lentidão de movimento (bradycinesia), dificuldade no ato motor (acinesia), hipertonia muscular (rigidez), instabilidade postural, tremor das mãos e mandíbula (PAIXÃO et al., 2013). Tais sintomas originam-se da neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra e atenuação da dopamina (MONTEIRO, 2010).

É notório que as disfunções motoras sejam atribuídas ao não suprimento de dopamina para os neurônios gabaérgicos dos gânglios da base que causam lesões focais nas áreas motoras do córtex cerebral (lobo frontal) levando ao comprometimento nigro-estriatal. Essas alterações provocam o retrocesso dos mecanismos de aprendizagem e execução do ato motor e conseqüentemente anomalia dos movimentos voluntários, como: apraxia da marcha (freezing), perda de reflexos posturais, desequilíbrio, marcha do tipo subcortical hipocinéctica (lentidão, postura fletida, redução da elevação dos pés, arrastamento e encurtamento dos passos) (BUGALHO, 2013; SAWAMOTO et al., 2008; SOUZA et al., 2011).

Perspectivas apontam que com o aumento da expectativa de vida em meados de 2020 o número de indivíduos acometidos pela doença de Parkinson chegue a 140 milhões de pessoas no mundo (LIMA et al., 2009).

Dessa forma, o presente estudo objetiva descrever a relação neurodopaminérgica com o Parkinson, seus aspectos fisiológicos, morfológicos

e clínicos.

METODOLOGIA

Esta pesquisa caracteriza-se como descritiva do tipo revisão bibliográfica. Foram analisados artigos científicos, dissertações e teses que abordassem o assunto em pauta, através de um levantamento nas bases de dados SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED (National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico, usando os seguintes descritores: doença de Parkinson, distúrbios motores, gânglios da base e neurônios dopaminérgicos.

Os documentos foram analisados e selecionados considerando apenas publicações científicas que abordassem o tema em língua portuguesa e inglesa entre os anos de 2008 e 2018. Esta pesquisa teve início em 03 de novembro de 2018 e conclusão em 15 de fevereiro de 2019.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a realização do levantamento dos dados descritos na literatura sobre o papel da dopamina e a disfunção causada no controle dos tônus e da locomoção e, mais especificamente, sobre as implicações clínicas na doença de Parkinson, os resultados foram listados para discussão.

Aspectos anatômicos dos movimentos motores

A ação motora se estabelece através de uma variedade de núcleos subcorticais formados por grupos celulares que se conectam entre si arquitetando uma espécie de rede funcional responsável pela aprendizagem motora, execução dos movimentos e comportamento (BUGALHO, 2013; LANCIEG; LUQUIM; OBESO, 2012).

Os gânglios da base ou núcleos da base (NB) correspondem a núcleos inseridos profundamente nos hemisférios cerebrais, são estruturas telencefálicas subcorticais que juntamente com estruturas do diencefalo (núcleo subtalâmico), mesencefalo (substância negra) e ponte (núcleo pedúnculo pontino) recebem aferências de todo o córtex cerebral e enviam eferências ao córtex frontal via tálamo e aos núcleos motores do tronco encefálico (LANCIEGO; LUQUIM; OBESO, 2012; LIMA, 2014). Os NB são formados por duas estruturas denominado: caudado e putâmen, estas dão origem ao corpo estriado, considerado o ponto de entrada dos impulsos glutamatergicos que vão em direção aos núcleos basais responsáveis pelo planejamento e execução dos movimentos. Essa organização funcional dos NB forma circuitos denominados fronto-estriatais, cada circuito direciona a uma porção do lobo frontal sendo que de cinco circuitos, dois correspondem à ação motora (SCALZO; TEIXEIRA JUNIOR, 2009; SOUSA, 2016).

Os núcleos subtalâmicos podem ser classificados como: A) Núcleos de entrada: núcleo caudado (NC), putâmen (Put) e núcleo acumbens (Acb), estes recebem informações aferentes de diferentes locais; B) Núcleos de saída: globo pálido (GP) e substância negra pars reticulada (SNpr), enviam informações dos gânglios da base ao tálamo; C) Núcleos intrínsecos: segmento externo do globo

pálido (GPe), núcleo subtalâmico (STN) e substância negra, permanece entre os núcleos de entrada e saída. A sinalização aferente cortical e talâmica se inicia no estriado: NC, Put e Acb, posteriormente são processadas nos gânglios da base (LANCIEGO; LUQUIM; OBESO, 2012). Essa classificação dá origem às alças de conexão interneural que podem ser divididas em direta e indireta moduladas por impulsos dopaminérgicos provenientes da substância negra (SOUSA, 2016).

É sabido que o estriado contém várias populações pequenas, porém considerável, de interneurônios colinérgicos. Esses interneurônios participam na intercomunicação entre as vias direta e indireta, sendo que quando a dopamina circulante permanece escassa a acetilcolina intensifica sua ação (STANDAER; GALANTER, 2012).

Neurônios estriatais: de projeção e interneurônio

Todo o córtex se projeta para o estriado, esta é a maior estrutura subcortical no cérebro, contém dois tipos de neurônios: neurônios de projeção e interneurônios. Os neurônios de projeção também chamados de neurônios espinhosos são neurônios inibitórios que usam o GABA como neurotransmissor (WILLARD; BOUCHARD; GITTIS, 2015). Os neurônios estriados se projetam diretamente para o globo pálido interno e substância negra, possuem receptores da dopamina do subtipo 1 (D1) e ativam a sinalização da adenilciclase facilitando a transmissão cortico-estriatal. Os neurotransmissores estriatais inervam o globo pálido externo apresentam o subtipo 2 de receptor de dopamina (D2), inibe a adenil-ciclase intracelular e dá origem a via indireta (estriado – globo pálido externo (GPE) – núcleo subtalâmico (STN) – globo pálido interno /substancia negra pars reticulata (GPI/SNR), atenuando a transmissão cortico-estriatal (SURYANARAYANA et al., 2018). Ainda existe um grupo abundante de interneurônios, são neurônios colinérgicos grandes e finos que usam acetilcolina como neurotransmissor, exibem um padrão de atividade bastante contínuo e constante de disparo, podem ser denominados neurônios tonicamente ativos (WILLARD; BOUCHARD; GITTIS, 2015)

Dopamina

A dopamina é um neurotransmissor catecolamínico e seus receptores estão acoplados a proteína G, são classificadas de acordo com a ação na formação do AMP cíclico (cAMP). A ativação dos receptores D1 aumentam o cAMP e a ativação dos receptores D2 inibem a produção de cAMP. A classe D1 contém 2 receptores (D1 E D5), enquanto a classe D2 contém (D2, D3 E D4), ambos exibem grande quantidade no estriado (núcleo caudado e putâmen), ativam a motricidade dos núcleos da base (STANDAERT; GALANTER, 2012).

A dopamina se encontra em maior proporção no estriado, seus tratos projetam-se da substância negra até as inervações do núcleo caudado e putâmen (STANDAERT; GALANTER, 2012).

Na substância negra, os melanócitos produzem dopamina que é transportada pela via nigro-estriatal, armazenada no núcleo estriado, particularmente no putâmen (ROSSO; NICARETTA; MATOS, 2008). Quando a dopamina diminui ocorre um aumento da acetilcolina circulante que leva a um desequilíbrio entre neurotransmissores, posteriormente, a acetilcolina ativa o

processo de contração muscular que ocorre quando há uma redução de 25% da atividade dos neurônios dopaminérgicos (SOUZA et al., 2011)

Substância negra e neuromelanina

A neuromelanina é uma substância de pigmento escuro, complexo e insolúvel, aglomera-se nos neurônios dopaminérgicos da substância negra, núcleos catecolamínicos do tronco cerebral e neurônios adrenérgicos do lócus ceruleus. É um subproduto do metabolismo das catecolaminas dopamina e da noradrenalina, juntamente com interações subsequentes como proteínas, lipídios e metais. O pigmento é depositado em organelas citoplasmáticas rodeada por uma membrana dupla (SILVA, 2016; ZUCCA et al., 2014).

A abundância de neuromelanina no SNC começa muito cedo na vida e se prolonga até a senescência. Acredita-se que ela proteja os neurônios do estresse oxidativo mediado por metais livres ou radicais livres, porém, a sobrecarga de ferro ou aumento do oxigênio reativo contribui para a inflamação, ativando a micróglia e danificando os neurônios em um ciclo vicioso (REIMÃO et al., 2014; ZUCCA et al., 2014).

Corpos de Lewy

A principal evidencia morfológica da DP é a presença de inclusões neurofibrilares. Essas inclusões são agregados proteicos anormais no citoplasma dos neurônios vivos no mesencéfalo, onde a α -sinucleína é a mais abundante e posteriormente a ubiquitina. Estudos indicam que as mutações pós-traducionais das proteínas, como fosforilação, nitratação e oxidação podem influenciar na formação dos agregados de forma circular (Corpo de Lewy) (LANCIEGO; LUQUIM; OBESO, 2012; SOUSA, 2016).

Fisiopatologia da Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson é uma doença multifatorial. Estudos mostram que apesar de existirem diversos fatores de pré-disposição genética e vulnerabilidade regional à morte celular, o estresse oxidativo tem se mostrado um mecanismo único em doenças neurodegenerativas (BRANDAO; ARAÚJO; COIMBRA, 2015).

A “paralisia agitante” se dá devido à perda da capacidade de neurotransmissão dopaminérgica (MONTEIRO, 2010), extinção dos neurônios dopaminérgicos na região pars compacta da substância negra e presença de acúmulo de inclusões intraneurais (Corpos de Lewy). Há hipóteses de que os Corpos de Lewy sejam a resposta celular de proteção contra o dano celular em que as citocinas provocam reações imunológicas exageradas, promovendo migração de células do sistema imune para o sistema nervoso causando o Parkinsonismo (BRANDAO; ARAÚJO; COIMBRA, 2015).

Os núcleos basais não possuem conexão direta com os neurônios motores espinais, assim, não controlam diretamente o movimento dos músculos. Parte do processamento das informações é realizada pelos núcleos basais no estriado, os neurônios espinhosos são responsáveis pela transmissão de sinais para a via direta e via indireta (STANDAERT; GALANTER, 2012), seu

funcionamento apropriado requer que a dopamina de origem da substância negra seja liberada nos núcleos de entrada (LANCIEGO; LUQUIM; OBESO, 2012).

Fisiologicamente, o equilíbrio entre as vias diretas e indiretas regula o movimento. A via direta é formada por neurônios estriatais que apresentam receptores D1 de dopamina, emergem-se para a saída dos núcleos da base, globo pálido interno. Há uma inibição do tálamo que envia projeções excitatórias ao córtex, dando início ao movimento. Dessa maneira, a via direta estimula o movimento. A via indireta, composta por neurônios estriatais predominantemente receptores D2, projeta-se para o segmento externo do globo pálido que inibe neurônios no núcleo subtalâmico, estes que são neurônios glutamatérgicos excitatórios se projetam para o segmento interno do globo pálido. A redução de dopamina circulante na via nigro-estriatal leva a um aumento do disparo tônico dos neurônios GABAérgicos localizados no GPI e SNR; decorrente da menor facilitação da via direta e inibição da via indireta. Em consequência, a ativação da via indireta excita os neurônios do núcleo subtalâmico, que estimula neurônios no segmento interno do globo pálido a inibir o tálamo, isto é, a via indireta inibe o movimento. Porém no Parkinson, observa-se o oposto, a depleção de dopamina circulante leva a via direta a apresentar uma redução de atividade, enquanto a via indireta encontra-se hiperativa, resultando em redução do movimento (STANDAERT; GALANTER, 2012).

A acetilcolina e dopamina interagem entre si e desempenham um papel importante no controle motor, o desequilíbrio entre os neurotransmissores no sistema nigro-estriatal estabelece as desordens extrapiramidais. A acetilcolina depende da inibição contínua dos receptores D2, com a depleção da dopamina ocorre aumento da acetilcolina, que estimula os receptores muscarínicos do estriado pertencentes à família dos receptores acoplados a proteína G. Os receptores M2 e M4 ligam-se a proteína G inibitória, inativando a atividade da adenociclase, reduzindo os níveis intercelulares de AMP cíclico, dessa forma, ocorre um bloqueio e uma excitação do movimento, levando a disfunção motora (RODRIGUES, 2012).

Os receptores muscarínicos estão presentes no SNC divididos em: subtipo M1: córtex, hipocampo, estriado e tálamo; M2: no tálamo, córtex, hipocampo, estriado e terminais colinérgicos; M3: córtex e hipocampo; M4: córtex, hipocampo e abundantemente no estriado; M5 discretamente na substância negra. O Subtipo M4 é primordial no desempenho do controle motor e liberação da dopamina (LANGMEAD; WATSON; REAVILL, 2008).

Com a consequente diminuição das células produtoras de dopamina na via nigroestriatal, os neurônios que contêm neuromelanina no tronco cerebral, na camada ventral da parte compacta da substância negra e do lócus cerúleos (SOUZA et al., 2011) sofrem despigmentação (REIMÃO et al., 2014).

Estudos do mapeamento dos circuitos neurais mostram que a degeneração neural também se associa com a axonopatia e disfunção sináptica da substância branca, ocorre uma diminuição das conexões no caudado e hipotálamo, mesmo em estágios iniciais da doença. Alterações funcionais no córtex, estriado, córtex orbitofrontal e gânglios basais, se agravam de acordo com a perda de dopamina. A DP ocasiona uma disfunção sináptica e há mudanças na plasticidade sináptica, às mudanças dopaminérgicas pré-

sinápticas altera a plasticidade pós-sináptica, resultando em dano axonal retrógrado e morte neural (TINAZ et al., 2017).

Sinais e sintomas

A marcha perfeita é o resultado harmônico entre sistema nervoso central, periférico, neuromuscular e esquelético, associadas a uma flexibilidade muscular dinâmica e estática que favorecem o alinhamento biomecânico e desempenho muscular. Alterações do sistema nervoso central podem interferir na cadência e na qualidade de vida do indivíduo (ATTA et al., 2010).

Quando o portador do Parkinson apresenta os sinais e sintomas da doença é possível que haja uma perda de 40% a 60% dos neurônios dopaminérgicos e uma redução de 80% da dopamina no estriado, a causa principal dos sintomas são causados pela atividade desarranjada de neurônios nos gânglios da base. Os distúrbios que possuem uma base patológica claramente estabelecida são: síndrome parkinsoniana ou rígido-acinético: rigidez, acinesia, tremor de repouso e instabilidade postural (ALVAREZ; GALLEGU; GOMEZ, 2012). No entanto, o maior comprometimento clínico é dado pelas posturas anormais graves, estas: Síndrome da Cabeça Caída (dropped head), Camptocormia e Síndrome de Pisa (ROCHA, 2015).

É evidente o retrocesso dos mecanismos de aprendizagem e execução do ato motor na evolução do Parkinson, essas alterações são caracterizadas por lesões focais do córtex pré-frontal. Os circuitos fronto-estriatal fazem íntima relação com a conexão entre lobo frontal e gânglios da base (BUGALHO, 2013). Os primeiros indícios podem afetar um lado do corpo até envolverem todo o corpo, sua progressão diminui a capacidade do indivíduo se mover com facilidade (GITTIS, 2018; LANCIEGO; LUQUIM; OBESO, 2012; SOUZA et al., 2011), a musculatura apresenta-se rígida denominada de hipertonia plástica (roda dentada), acomete inicialmente os músculos proximais, progredindo para face, membros superiores e inferiores (SOUZA et al., 2011; WERNECK, 2010).

A rigidez ocorre devido à inibição recíproca anormal, a excitação incomum dos interneurônios inibitórios permanece ativada, visto que, os interneurônios da coluna vertebral são modulados por conexões descendentes supraespinhosas provocando constante hipertonia muscular (ALVAREZ; GALLEGU; GOMEZ, 2012). Essas alterações da musculatura causam modificações no arco escapular e pélvico, ocorre diminuição da mobilidade do quadril, joelhos, tornozelos, vértebras, perda de força muscular, redução da mobilidade, flexibilidade e assimetrias corporais (MONTEIRO et al., 2017). Os espasmos musculares prolongados provocam distonias e posturas anormais, coreia, balismo e movimentos irregulares, estes são resultados da inibição dos disparos para substância negra/ globo pálido interno (LANCIEGO; LUQUIM; OBESO, 2012).

Inicialmente aparecem os tremores em uma das mãos, micrografia, complexidade em movimentos finos que exigem controle e destreza, no entanto, apresenta atenuação dos tremores nos movimentos voluntários, como esticar os braços (BRANDAO; ARAÚJO; COIMBRA, 2015; MONTEIRO, 2010).

A progressão da DP leva para piora da marcha, a rigidez muscular provoca uma contração dos músculos agonistas e antagonistas estabelecendo uma camptocormia (postura em flexão de tronco) com anteriorização da cabeça,

hipercifose, flexão de joelhos com consequente alteração do centro da gravidade que se evidencia no ortostatismo e cede no decúbito dorsal. Há dificuldade na mobilidade articular principalmente na rotação de tronco, os ajustes axial e postural torna-se diminuídos, a deformidade axial denomina-se Síndrome de Pisa, ocorre uma flexão lateral distônica do tronco (ATTA et al., 2010; GONÇALVES; LEITE; PEREIRA, 2011; SOUZA et al., 2011). A flexão exagerada do pescoço (síndrome da cabeça caída) é o resultado da fraqueza muscular extensora do pescoço ou hipertonia da musculatura anterior de tronco (ROCHA, 2015).

A cadência manifesta-se em bloco de aspecto festinado – passos curtos, rápidos e arrastados -, sem participação dos braços (SOUZA et al., 2011), exibem dificuldade na relação espaço-temporal, maior tempo de apoio dos pés no chão com perda da pressão calcâneo-artelhos com colocação dos pés aplanado dificultando o caminhar sobre obstáculos, alterações do padrão postural, maior gasto energético durante a locomoção devido a uma menor contração de gastrocnêmio medial e maior ativação de tibial anterior, maior contração de antagonistas flexores plantares e dorso-flexores de tornozelo com ativação tônica ou contínua dos músculos dos membros inferiores (MONTEIRO et al., 2017). A marcha evidencia falhas na inicialização e manutenção da execução do movimento, congelamento e desequilíbrio subcortical. As alterações nociceptoras identificam-se em quase 50% dos parkinsonianos, no entanto 20% apresentam modificações primárias desse sintoma juntamente com as desordens motoras (ALVAREZ; GALLEGO; GOMEZ, 2012).

O tremor no Parkinson tem início ao movimento e desaparece no sono ou relaxamento completo. O exacerbamento se dá em situações de estresse e na marcha, o punho se mostra em uma adução-abdução do polegar ou flexo-extensão dos dedos que realiza movimentos simultâneos de “contar moedas” (MASSANO, 2011)

Disartria hipocinética, discurso monótono, baixo tom e intensidade, consoantes imprecisas com pausas e prosódia pobre, hiponímia facial, diminuição do pestanejar, bradicinesia na deglutição e face em máscara são resultado de uma sequência de contrações da musculatura da respiração, laringe, faringe, palato, língua e lábios, são controlados pelo córtex motor (vias corticobulbares), sistema extrapiramidal e cerebelo. As modificações fisiológicas ocorrem devido à perda de dopamina no estriado com consequente lesão dos gânglios da base e núcleos do tronco encefálico. Dessa forma, a rigidez acomete o sistema fonatório junto com o ritmo de vibração das cordas vocais. A articulação temporomandibular e demais estruturas apresentam déficit de movimento, tornam-se lentos e incapaz de fechar completamente a cavidade oral (ALVAREZ; GALLEGO; GOMEZ, 2012; COSTA et al., 2015; WERNECK, 2010).

Dificilmente o portador têm os sentidos afetados e raramente o intelecto. No entanto, o sistema nervoso autônomo apresenta disfunções na DP, como, alterações cardiovasculares, alterações do apetite, alteração do humor, sialorreia constante, dispneia, incontinência urinária, obstinação intestinal, impotência sexual, evoluindo com o estágio progressivo da doença (BRANDAO; ARAÚJO; COIMBRA, 2015).

É evidente que o envelhecimento é um fator que piora o quadro clínico e acelera a progressão da doença. As diversas perdas motoras, a somatização das mesmas associadas à diminuição da atividade física, da densidade mineral

óssea e da sarcopenia, favorece a instabilidade postural, prejudicam a independência e a qualidade de vida, gerando limitações e aumento do risco de acidentes (ATTA et al., 2010; LUNA, 2010; SOUSA, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente à revisão bibliográfica realizada, podemos inferir que a doença de Parkinson é uma afecção neurodegenerativa multifatorial com depleção dos neurônios dopaminérgicos da substância negra. A diminuição da dopamina circulante provoca alterações químicas nas áreas motoras do córtex cerebral nas vias direta e indireta desajustando as conexões neurais das áreas motoras do lobo frontal.

Toda via, o retrocesso do aprendizado e da execução dos movimentos é caracterizado por lesões focais no córtex pré-frontal, circuitos fronto-estriatal, conexão entre lobo frontal e gânglios da base, justamente pela escassez de dopamina neuronal circulante, morte dos neurônios dopaminérgicos e presença de inclusão neurofibrilares nos neurônios sobreviventes, visto que, o aumento da acetilcolina circulante que se unem aos receptores muscarínicos exacerba os sinais clínicos, desempenhando papel primordial na polissintomatologia.

REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, A. M. A. et al. Núcleo pedúnculo pontino, y su relación con la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson. **Acta Neurologica Colombiana**, v. 29, n. 3, p.180-190, 2013.

ATTA, F. J. S. et al. Alterações na postura e na marcha do portador da doença de Parkinson. **Revista de Pesquisa em Fisioterapia**, v. 1, n. 1, p. 9-18, 2011.

BRANDÃO, R. S.; ARAÚJO, G.; COIMBRA, J. Doença de Parkinson – suas características fisiopatológicas sob as perspectivas dos profissionais da área da saúde. **Revista Icesp**, 2015.

COSTA, K. S. et al. **Disartria hipocinética**: Fisiopatologia da Fala. 2015. 14 f. Trabalho de conclusão de curso Bacharelado em Fonoaudiologia, Manaus, 2015.

GITTIS, A. Probing new targets for movement disorders. **Revista Science**, v.361, n. 6401, p. 462-465, 2018.

GONÇALVES, G. B.; LEITE, M. A. A.; PEREIRA, J. S. Influência das distintas modalidades de reabilitação sobre as disfunções motoras decorrentes da doença de Parkinson. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 47, n. 2, p. 22-30, 2011.

LANCIEGO, J. L.; LUQUIN, N.; OBESO, J.A. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n.12, p. 1-20, 2012.

LANGMEAD, J. C.; WATSON, J.; REAVILL, C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. **Pharmacology & Therapeutics**, v.117, n. 2, p.

232-243, 2008.

LIMA, B. F. C. **Estudo do papel dos neurônios dopaminérgicos da substância negra no condicionamento de lugar com sacarose e quinino.** 2014.79 f. Dissertação de mestre em Farmacologia- setor de Ciências Biológicas- Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

LIMA, M. C. C. et al. Doença de Parkinson: alterações funcionais e potencial aplicação do método pilates. **Revista Geriatria e Gerontologia**, v. 3, n. 1, p. 33-40, 2009.

LUNA, N. M. S. **Efeito do treino de marcha em esteira com e sem suporte de peso em pacientes com doença de Parkinson em uso de estimulação cerebral profunda.** 2015. 166f. Tese de Doutorado em Ciências – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

MASSANO, J. Doença de Parkinson: Atualização Clínica. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, n. 4, p. 827-834, 2011.

MONTEIRO, E. P. et al. Aspectos biomecânicos da locomoção de pessoas com doença de Parkinson: revisão narrativa. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v.39, n.4, p.450-457, 2017.

MONTEIRO, S. A. M. **Neurotoxicidade da dopamina e dos seus conjugados. Estudos *in vitro* em neurónios humanos dopaminérgicos SH-SY5Y e *in vivo*, em ratos Sprague-Dawley.** 134 f. Dissertação de Mestrado em Toxicologia Analítica Clínica e Forense - Faculdade de Farmácia- Universidade do Porto, Portugal, 2010.

PAIXÃO, A. O. et al. Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. **Caderno de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 1, n. 16, p. 57-65, 2013.

REIMÃO, S. et al. Substantia nigra neuromelanin magnetic resonance imaging in de novo Parkinson's patients. **European Journal of Neurology**, v.22, p. 540-546, 2014.

RODRIGUES, L. F. L. **Análise da interação entre acetilcolina, dopamina e óxido nítrico sobre o comportamento motor em um modelo animal da doença de Parkinson.** 2012.70 f. Dissertação de Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2012.

ROSSO, A. L. Z.; NICARETTA, D. H.; MATTOS, J. P. Correlações anatomoclínicas na doença de Parkinson. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 4, n. 44, p. 41-47, 2008.

SAWAMOTO, N. et al. Cognitive deficit and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. **A Journal of Neurology**, v.131, n.5, p. 1294-1302, 2008.

SCALZO, P. L.; A. L. TEIXEIRA JÚNIOR, A. L. Participação dos núcleos da base no controle do tônus e da locomoção. **Fisioterapia em Movimento**, v. 22, n. 4, p. 595-603, 2009.

SILVA, K. S. M. **Avaliação do transplante autólogo de células tronco mesenquimais sobre parkinsonismo induzido por mptp em primatas sapajus apella**. 2016.95 f. Tese de Doutorado em Ciências da Saúde - Faculdade de Ciências Médicas da Cantu Casa de São Paulo, São Paulo, 2016.

SOUZA, C. F. M. et al. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. **Revista Neurociência**, v.19, n. 4, p.718-723, 2011.

SOUZA, P. C. V. **Efeito neuroprotetor da troxerrutina no Parkinson experimental induzido por 6-OHDA em ratos**. 2016.119 f. Dissertação de Mestrado em Farmacologia na Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

STANDAERT, D. G.; GALANTER, J. M. Farmacologia da neurotransmissão neurodopaminérgica. In: GOLAN, D. **Princípios da Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p.166-181.

SURYANARAYANA, S. M. et al. Roles for globus pallidus externa revealed in a computational model of action selection in the basal ganglia. **Elsevier Science - Neural Networks**, v. 109, p.113-136, 2018.

TINAZ, S. et al. Changes in functional organization and white matter integrity in the connectome in Parkinson's disease. **Elsevier Science – NeuroImage: Clinical**, v. 13, P. 395–404, 2017.

WERNECK, A. L. S. Doença de Parkinson: Etiopatogenia, Clínica e Terapêutica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v.9, n. 1, p. 1-19, 2010.

WILLARD, A. M.; BOUCHARD, R. S.; GITTIS, A. H. Differential degradation of motor deficits during gradual dopamine depletion with 6-hydroxydopamine in mice. **Rev. Neurociência**, v. 301, p. 254-267, 2015.

ZUCCA, F. A. et al. Neuromelanin of the human substantia nigra: An Update. **Neurotox Res.**, v. 25, n. 1, p.13-23, 2013.