

Artigo de Revisão

A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: uma Revisão de Literatura

Parkinson's Disease and the Motor Aging Process: A Literature Review

 <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v8i3.6567>

Cíntia Costa Medeiros Martins^{1*}, Glauber Caon²,
Chaiane Mara Oliveira Moraes³

RESUMO

Introdução: A Doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica degenerativa caracterizada por sintomas motores clássicos, podendo influenciar o desenvolvimento de algumas alterações posturais. Podendo comprometer o desenvolvimento de alguns sintomas não motores que, associados com os demais déficits funcionais, acabam influenciando negativamente na qualidade de vida (QV). **Objetivo:** Verificar a sintomatologia da doença de Parkinson os distúrbios motores, não motores e o comprometimento da doença. **Métodos:** O estudo consiste em uma revisão bibliográfica, realizada por meio de pesquisa no banco de dados Medline, Pubmed, Scielo e Google acadêmico. Foram selecionados estudos observacionais, coorte e ensaios clínicos

randomizados e controlados, publicados no período entre 1967 e 2019, em inglês e português nos quais as palavras-chaves estivessem presentes no título ou resumo. **Resultados:** Foram identificados 77 artigos e após a leitura de resumos e resultados, foram excluídos 12 artigos por não abordarem o tema da pesquisa e por estarem fora do período proposto, restando 65 artigos que foram incluídos abordando o tema da pesquisa. **Conclusão:** Cabe salientar que existe um grande interesse na descoberta de novos agentes antiparkinsonianos que consigam bloquear ou mesmo reverter o processo de neurodegeneração na (DP).

Palavras chave: Doença de Parkinson; Doença Neurodegenerativas; Sintomas Motores; Proteína Alfa-sinucleica; Sintomas Não Motores.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a chronic degenerative disease characterized by classic motor symptoms, which may influence the development of some postural changes. It may compromise the development of some non-motor symptoms that associated with other functional deficits, end up negatively influencing quality of life (QV). **Objective:** To verify the symptoms of Parkinson's disease, motor and non-motor disorders and disease involvement. **Methods:** The study consists of a bibliography review, carried out through a search in the Medline, Scielo and Google academic databases. Observational studies, cohort and randomized controlled trials, published between 1967 and 2019, in English and Portuguese were selected in which they keyword wire present the title or abstract. **Results:** 77 articles were identified and after reading abstract and results, 12 results were excluded because

¹ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil

² Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil

³ Especialista em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

*Autor correspondente: Rua Sarmento Leite, 245 - Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil - CEP 90050-170

E-mail: cintia.martinsprofessora@gmail.com

they did not address the research topic and because they were outside the proposed period, leaving 65 articles that were including addressing the research topic. **Conclusion:** It should be noted that there is a great interest in a discovery of new antiparkinsonian agents that manage to block or even reverse the neurodegeneration process in (PD).

Keywords: Parkinson's Disease; Neurodegenerative Disease; Motor Symptoms; Alpha Synuclein- protein; Non Motor Symptoms.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita em 1817 por James Parkinson como apresentando a característica da paralisia agitante. James Parkinson, referiu-se a esta condição devido a uma combinação da diminuição no movimento-hipocinesia e ao movimento-tremor de repouso. A “paralisia agitante” foi denominada “Mal de Parkinson” em 1888 pelo neurologista francês Charcot, que observou a rigidez do movimento.

Considerada uma doença neurodegenerativa, a DP consiste em uma degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância nigra (SN) e na área tegmental ventral. Segundo GLIZER et al.¹, esses desequilíbrios causam sintomas cardinais motores que vão desde tremor de repouso e rigidez até bradicinesia.

A população com mais de 60 anos de idade está aumentando significativamente em todo o mundo e os fatores de risco para doenças e síndromes neurodegenerativas crescem proporcionalmente ao processo senil, segundo Cacabelos³. Devido a alterações metabólicas presentes durante o processo de envelhecimento há um fator de risco para o aumento da incidência de diversas patologias. A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, crônica, progressiva e irreversível que está associada principalmente ao processo de envelhecimento, afetando 3% dos indivíduos acima de 65 anos e caracterizando-se por ser a segunda doença neurodegenerativa mais comum².

As características da DP estão tradicionalmente associadas às desordens do movimento, tais como instabilidade postural, rigidez, tremor de repouso e bradicinesia, as quais constituem os sinais e sintomas clássicos para o

diagnóstico clínico. Contudo, sabe-se que existe um conjunto de diversos sintomas não motores associados, tais como: distúrbio do sono, déficit olfativo, cognitivo e depressão que em conjunto, tornam a doença altamente incapacitante^{3,4,5,6,7}. Patologicamente, a DP caracteriza-se principalmente pela degeneração dos neurônios pigmentados dopaminérgicos da substância nigra com conseqüente diminuição dos níveis do neurotransmissor dopamina e pela presença de inclusões citoplasmáticas e os inofílicas, chamadas corpos de Lewy, que se constituem por agregados proteicos compostos majoritariamente por proteínas como a alfa-sinucleína⁷.

A diminuição de neurônios dopaminérgicos, o depósito anormal da proteína alfa-sinucleína em fendas sinápticas de neurônios dopaminérgicos, em áreas específicas do sistema nervoso, caracteriza a DP. A morte dos neurônios dopaminérgicos está relacionada com a disfunção mitocondrial que ocorre através da inibição do complexo I, do estresse oxidativo, da neuroinflamação e da excitotoxicidade causando alteração na transmissão do cálcio entre a mitocôndria e o retículo endoplasmático ativando a molécula proapoptótica^{7,8}.

Nessa perspectiva, o objetivo deste estudo de revisão é verificar a sintomatologia da doença de Parkinson, bem como os distúrbios motores e não motores e o comprometimento da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura (RIL), realizada por meio de pesquisa no banco de dados Medline, Pubmed, Scielo e Google acadêmico, com duração de 8 meses. Foram selecionados estudos do tipo observacionais, coorte e ensaios clínicos randomizados e controlados, tendo sido selecionados artigos publicados nos últimos 52 anos (1967-2019), no idioma inglês e português em que as palavras-chave estivessem presentes no título ou resumo. As palavras-chave utilizadas foram: *Doença de Parkinson; Doença neurodegenerativas; Sintomas motores; Proteína alfa-sinucleica; Sintomas não motores.*

RESULTADOS

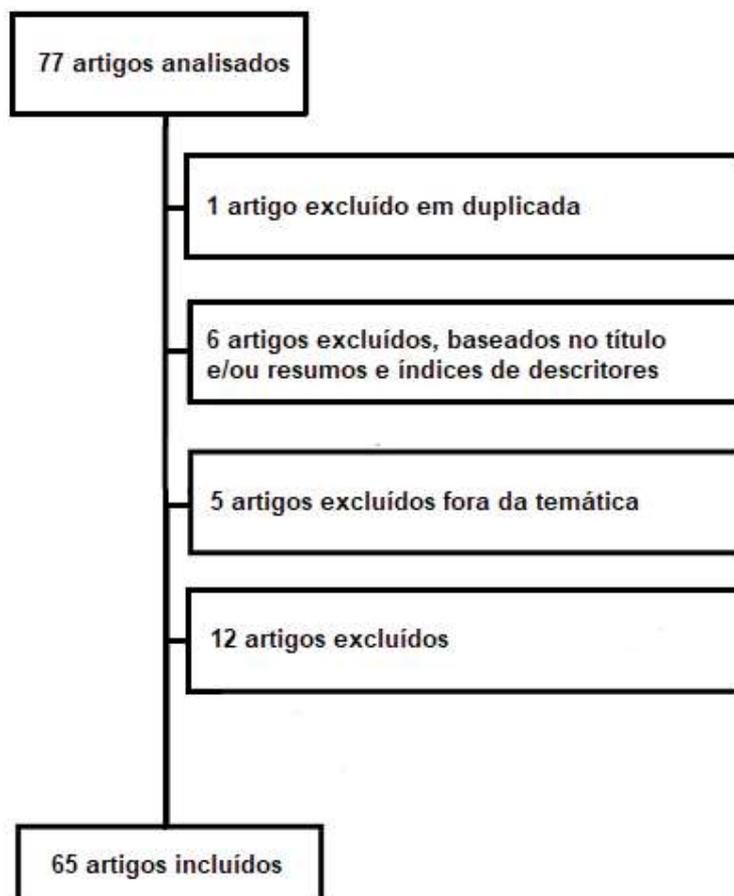
A pesquisa nas bases de dados resultou em 77 artigos distribuídos nas seguintes bases: Medline, Pubmed, Scielo e Google acadêmico. Após a leitura de resumos e resultados, foram excluídos 12 artigos, por estarem fora do período proposto pelo estudo, restando 65 artigos. Na etapa seguinte, foram aplicados os critérios de exclusão: artigos em duplicata (1); Resumos, Índice de descritores (6); artigos fora da temática (5). Desta maneira, restaram 66 artigos, que constituíram a amostra do estudo, considerando os critérios já elencados e informados na (Figura 1). As variáveis seguintes foram analisadas nos artigos: palavras chave, título, periódico, objetivo(s).

Dentre as 65 produções encontradas e analisadas, é possível observar que duas foram publicadas no ano de 2019, em português, quantidade reduzida para um único ano. No ano 2017, foram novamente publicadas mais duas produções, evidenciando, mais uma vez, a escassez de pesquisas nesse campo. Já em 2017, a produção de trabalhos aumentou consideravelmente, chegando a sete. Em 2015

cinco artigos. No ano de 2014 apenas dois artigos, evidenciando a escassez de pesquisa neste campo. Em 2013 seis artigos abordaram o tema da pesquisa. No ano de 2012 e de 2011 se manteve com cinco artigos abordando o tema da pesquisa, em 2010, apenas três artigos abordaram o tema da pesquisa. No ano de 2009, dois artigos abordaram o tema da pesquisa. Em 2008 se manteve com dois artigos. Em 2007 obteve um aumento com cinco artigos. No ano de 2006, apenas quatro artigos abordaram o assunto pesquisado. Em 2005, três artigos abordando o assunto da pesquisa. Em 2003 dois artigos abordando o tema da pesquisa. No ano de 2001 e 2000, apenas dois artigos relataram sobre o assunto pesquisado. E nos anos de 1999, 1997, 1994 e 1967 apenas um artigo abordou o tema da pesquisa, evidenciando assim escassez de pesquisa neste campo. Nos anos de 2007, um trabalho foi publicado em português e em 2019 apenas 2 trabalhos foram publicados em português. As revistas que mais publicaram foram a “Parkinson’s Disease” e “Moviment. Disords”, e a “Journal of neurology” com quatro trabalhos.

O Quadro 1 apresenta e descreve os artigos que constituíram a amostra do estudo.

Figura 1. Fluxograma dos estudos excluídos e incluídos na revisão.



Quadro 1. Distribuição dos artigos segundo nomes dos autores, título, periódico, idioma e ano – 1967-2019

Autores	Título	Periódico	Idioma	Ano
Pereira JD et al. ⁶⁵	O papel da estimulação cerebral profunda e da terapia antiparkinsoniana nos sintomas não- motores da doença de parkinson: uma revisão integrativa	Unit-al. Bio.	Português	2019
Faria SM et al. ⁶⁴	Impacto dos sintomas de ansiedade na qualidade de vida na doença de Parkinson: uma revisão sistemática.	J. Bras. Psiquiatr.	Português	2019
Schapira AHV et al. ⁴⁰	Non-motor features of Parkinson disease	Nature Reviews Neuroscience.	Inglês	2017
Cacabelos R ²	Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics.	Int. J. Mol. Sci.	Inglês	2017
Glizer D ¹	Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Review of Studies	Parkinsons Dis.	Inglês	2016
Salat D et al. ⁸	Challenges of modifying disease progression in prediagnostic Parkinson's Disease.	Lancet Neurol,	Inglês	2016
Friedman JH et al. ⁴³	Fatigue in Parkinson's disease: report from a multidisciplinary symposium.	Parkinson's Disease	Inglês	2016
Magrinelli F et al. ³⁸	Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation.	Parkinsons	Inglês	2016
Angelucci F et al. ³⁶	The effects of motor rehabilitation training on clinical symptoms and serum BDNF levels in Parkinson's disease subjects	Can J Physiol Pharmacol	Inglês	2016
Emamzadeh FN ¹¹	Alpha-synuclein structure, functions, and interactions	J. Res. Med. Sci.	Inglês	2016
Postuma RB et al. ⁵	Advances in markers of prodromal Parkinson disease	Rev Neurol.	Inglês	2016
Marusiak J et al. ³⁵	Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in patients with Parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor.	Rehabil Med.	Inglês	2015
Tuon T et al. ³³	Physical Training Regulates Mitochondrial Parameters and Neuroinflammatory Mechanisms in an Experimental Model of Parkinson's Disease	Oxidative Medicine and Cellular Longevity	Inglês	2015
Koehler NKU et al. ¹⁰	Alpha-synuclein Levels in blood plasma decline with healthy aging.	PLoS One	Inglês	2015
Dufek M et al. ²³	Interleukin-6 may contribute to mortality in Parkinson's disease patients: a 4-year prospective study	Parkinson's Disease	Inglês	2015
Berg D et al. ³	MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease	Movement Disorders.	Inglês	2015
Fereshtehnejad SM et al. ⁵⁵	Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism.	Parkinson's disease	Inglês	2014
Zoladz JA et al. ³⁴	Moderate-intensity interval training increases serum brain derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients.	J. Physiol. Pharmacol.	Inglês	2014
Bekinschtein P et al. ²⁶	BDNF and memory processing	Neuropharmacology	Inglês	2013
Worth PF ²⁸	How to treat Parkinson's disease in	Clin. Med.	Inglês	2013

Autores	Título	Periódico	Idioma	Ano
Huot P et al. ²⁹	The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease	Pharmacol Rev.	Inglês	2013
Frazzita G et al. ³⁰	The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression.	AM.J.Phys Med Rehabil	Inglês	2013
Ventriglia M et al. ¹⁸	Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Different Neurological Diseases	Biomed. Res. Int.	Inglês	2013
Anandhan A et al. ²¹	T. Therapeutic attenuation of neuroinflammation and apoptosis by black tea theaflavin in chronic MPTP/probenecid model of Parkinson's disease.	Neurotox Res.	Inglês	2013
Voss TS et al. ⁵¹	Fall frequency and risk assessment in early Parkinson's disease	Parkinsonism & related disorders	Inglês	2012
Yadav R et al. ²⁷	A case control study of women with Parkinson's disease and their fertility characteristics	J. Neurol Sci.	Inglês	2012
Masaka T et al. ⁴⁴	Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease.	Journal of the neurological sciences	Inglês	2012
Kitada T et al. ³²	Considerations regarding the etiology and future treatment of autosomal recessive versus idiopathic parkinson disease	Movement Disorders First	Inglês	2012
Hirsch EC et al. ²²	Neuroinflammation in Parkinson's disease.	Parkinsonism Relat. Disord.	Inglês	2012
Manni R et al. ⁵⁹	Hallucinations and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: dream imagery intrusions and other hypotheses	Consciousness and cognition	Inglês	2011
Golab-Janowska M et al. ⁵⁴	Autonomic disorders in Parkinson's disease.	Annales Academiae Medicae Stetinensis.	Inglês	2011
Zambito MS et al. ⁵⁹	Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease.	Journal of neurology	Inglês	2011
Longo D et al. ⁴⁵	Principles of Internal Medicine	McGraw-Hill Professional	Inglês	2011
Friedman JH et al. ⁴²	Fatigue in Parkinson's disease	Expert Opin Pharmacother	Inglês	2011
Scalzo P et al. ¹⁹	Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease	J. Neurol.	Inglês	2010
Mehrholz J et al. ³¹	Treadmill training for patients with Parkinson's disease	Cochrane Database	Inglês	2010
Gorbatyuk LS et al. ¹⁵	Alpha-synuclein expression in rat substantia nigra suppresses phospholipase D2 toxicity and nigral neurodegeneration	Mol Ther	Inglês	2010
Chaudhuri KR et al. ⁵³	Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment	Lancet neurology	Inglês	2009

Autores	Título	Periódico	Idioma	Ano
Schapira AHV ¹⁸	Neurobiology and treatment of Parkinson's disease	Trends. Pharmacol. Sci.	Inglês	2009
Stamey W et al. ⁴⁹	Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease.	Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases	Inglês	2008
Rahman S et al. ⁴¹	Quality of Life in Parkinson's Disease: The relative Importance of the Symptoms	Mov Disord.	Inglês	2008
Kawahara K et al. ¹⁴	Alpha-synuclein aggregates interfere with Parkinson solubility and distribution: Role in the pathogenesis of Parkinson disease	Jornal Biol. Chem.	Inglês	2008
Lewis P et al. ⁶³	Merrit tratado de Neurologia	Guanabara-Koogan,	Português	2007
Moore O et al. ⁶¹	Freezing of Gait Affects Quality of Life of Peoples with Parkinson's Disease Beyond Its Relationships with Mobility and Gait	Movement Disorders	Inglês	2007
Aarsland D et al. ⁵⁶	Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress.	Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry	Inglês	2007
Verbaan D et al. ⁶	Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease	Neurology	Inglês	2007
Borek LL et al. ⁵⁷	Phenomenology of dreams in Parkinson's disease.	Journal of the Movement Disorder Society.	Inglês	2007
Chen L et al. ¹³	Oligomeric alpha-synuclein inhibits tubulin polymerization	Biochem. Biophys. Res. Commun	Inglês	2007
Williams DR et al. ⁵²	Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study.	Journal of neurology	Inglês	2006
Shulman LM et al. ⁴⁸	Internal tremor in patients with Parkinson's disease. Movement disorders	Official journal of the Movement Disorder Society	Inglês	2006
Calabresi P et al. ²⁰	A convergent model for cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance	Lancet	Inglês	2006
El-agnaf OM et al. ⁹	Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease	FASEB J	Inglês	2006
Hilker R et al. ¹⁷	Dementia in Parkinson disease Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways	Neurology	Inglês	2005

Autores	Título	Periódico	Idioma	Ano
Peng GS et al. ²⁴	Valproate pretreatment protects dopaminergic neurons from LPS-induced neurotoxicity in rat primary midbrain cultures: role of microglia.	Res. Mol. Brajun. Res.	Inglês	2005
Calne D ⁴	A definition of Parkinson's disease.	Parkinsonism Relat Disord	Inglês	2005
Herlofson K et al. ³⁹	The influence of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease	Acta Neurologic scandnavica	Inglês	2003
Schaafsma JD et al. ⁵⁰	Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease	Journal of the European Federation of Neurological Societies	Inglês	2003
Berardelli A et al. ⁴⁶	Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. Brain	Journal of neurology	Inglês	2001
Lee FJ et al. ¹²	Direct binding and functional coupling of alpha-synuclein to the dopamine transporters accelerate dopamine-induced apoptosis.	FASEB J	Inglês	2001
Morris M ⁶²	Movement disorders in people with Parkinson's Disease: A model for physical therapy	Physical therapy	Inglês	2000
Howells DW et al. ²⁵	Reduced BDNF mRNA Expression in the Parkinson's Disease Substantia Nigra	Experimental Neurology.	Inglês	2000
Bagheri H et al. ⁴⁷	A study of salivary secretion in Parkinson's disease	Clinical neuropharmacology	Inglês	1999
Spillantini MG et al. ⁷	α -Synuclein in Lewy bodies	Nature	Inglês	1997
Comella CL et al. ⁶⁰	Akathisia in Parkinson's disease	Journal of the Movement Disorder Society	Inglês	1994
Hoehn MM et al. ³⁷	MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality	Neurology	Inglês	1967

DISCUSSÃO

A complexidade dos artigos científicos possibilitou a identificação de três categorias de análise, que permitiram melhor apresentação das evidências científicas sobre a Doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: Proteína alfa-sinucleína na Doença de Parkinson; Tratamentos farmacológicos na Doença de Parkinson; Sintomatologia; Sintomas motores e Sintomas não motores.

Proteína alfa-sinucleína na Doença de Parkinson

A proteína alfa-sinucleína (α -syn), pode ser considerada um potencial biomarcador para a DP, uma vez que alterações nos seus níveis têm sido descritas em fluido cérebro-espinhal e plasma de indivíduos com DP

quando comparados à indivíduos controles^{9, 10, 11}. O aumento dos níveis da α -syn na DP está relacionado com mutações no seu gene (SNCA) e, apesar de a função da α -syn ainda não ser completamente entendida, é possível que o seu acúmulo neuronal possa danificar as células por interromper o funcionamento de outras proteínas com as quais sabe-se que ela interage, incluindo tubulina, parkina, fosfolipases D, proteína tau e receptor de dopamina^{12, 13, 14, 15}. As mutações genéticas no gene da α -syn levam à eventos patogênicos chave associados à DP e fortalecem uma das hipóteses para a etiologia da doença que pressupõe o envolvimento de fatores genéticos.

O estudo de Schapira, 2009¹⁶, relata que através de neuroimagens sequenciais, demonstram que o período pré-clínico, ou seja, não sintomatológico, da perda de neurônios dopaminérgicos é aproximadamente de 8 anos, sendo a maior taxa de declínio nos anos iniciais

da doença¹⁷. A etiologia da DP, deve considerar o período de latência aparente da doença e a relativa seletividade da patologia precoce para a substância negra e déficits dopaminérgicos, e a distribuição dos Corpos de Lewy, onde são encontradas altas concentrações da proteína alfa-sinucleína¹⁶.

Segundo Ventriglia¹⁸ e Scalzo¹⁹, acreditaram em seu estudo que a DP possa ser decorrente de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, acúmulo e excesso na expressão da proteína alfa-sinucleína e diminuição das células neuronais. Estudos recentes têm demonstrado também o envolvimento de fatores neurotróficos em diversas doenças neurodegenerativas, como a redução de BDNF, inclusive na DP^{18, 19}.

O estudo de Berg³, Calabresi²⁰, Anandhan²¹, Hirsch²² e Dufek²³ relataram que a etiologia de natureza idiopática da DP, existem evidências de alterações nas vias metabólicas e da resposta inflamatória que estariam relacionadas ao desenvolvimento, progressão e gravidade da doença^{3, 20, 21, 22, 23}.

Portanto, no estudo de Peng²⁴ e Howells²⁵, fatores neurotróficos, como o BDNF (células cerebrais de crescimento) que se apresenta reduzido nesta população, pode estar relacionado com os prejuízos cognitivos associados à DP^{24, 25}. O BDNF, uma componente chave frequentemente associado com a plasticidade sináptica, memória e aprendizado²⁶, também parece exercer um papel fundamental na manutenção funcional dos neurônios dopaminérgicos. Dentre os fatores genéticos, pode-se incluir mutações em genes de proteínas como a alfa-sinucleína e o gene descrito pela sigla SNCA, parkina (PARK2), PINK1 (PARK7), DJ-1 (PARK6), entre outros²⁷.

Tratamentos farmacológicos na Doença de Parkinson

Os tratamentos farmacológicos utilizados para a DP reduzem os sintomas, mas não bloqueiam a progressão da doença²⁸ e a longo prazo, produzem ainda efeitos adversos, como discinesias²⁹, que contribuem para a redução do desempenho na qualidade de vida dos indivíduos com DP. Por esta razão, tem-se buscado por alternativas terapêuticas não-farmacológicas e entre elas, estratégias terapêuticas baseadas na

reabilitação física têm aumentado o interesse pelo fato de que o exercício físico poderia retardar a progressão da doença^{30, 31}.

Segundo Kitada³², em seus estudos relataram que os benefícios da prática de atividade física como estratégia terapêutica para indivíduos com DP já estão bem estabelecidos, contudo, os mecanismos envolvidos neste processo ainda não estão elucidados.

Alguns estudos publicados tanto com modelos animais quanto com indivíduos com DP têm relacionado os benefícios da prática de exercícios físicos com aumento dos níveis de BDNF encontradas no hipocampo destas populações^{33, 34, 35, 36}.

Sintomatologia

A DP pode ser classificada em estágios conforme o nível de parkinsonismo ou deficiências clínicas. O estágio I com comprometimento funcional mínimo ou leve, II com envolvimento da linha média ou bilateral sem prejuízos do equilíbrio, III os primeiros sinais de endireitamento com deficiência no teste do empurrão, IV com incapacidade grave mas consegue se manter em pé ou caminhar sem ajuda e o estágio V, o indivíduo está na cama ou em cadeira de rodas³⁷.

Segundo Magrinelli³⁸, relata que os sintomas motores mais característicos, estão inclusos o tremor de repouso, bradicinesia e a rigidez que aparecem no estágio III da doença dependendo do tamanho da denervação dopaminérgica. Estão ainda relacionados com a diminuição de neurônios dopaminérgicos, sintomas que envolvem déficits posturais, equilíbrio, deambulação e resultam em: acinesia, hipocinesia, disartria, disfagia, hipofonia, micrografia, congelamento da marcha e outros³⁸.

No estudo de Herlofson³⁹ e Schapira, 2017⁴⁰, os sintomas motores, comumente se associam a alterações cognitivas e comportamentais como ansiedade, déficits de memória, tendência ao isolamento, distúrbios de sono, fadiga e depressão³⁹. Segundo Schapira, 2017⁴⁰, os sintomas não motores causam danos global ao organismo de indivíduos parkinsonianos.

Segundo Rahman⁴¹, Friedman, 2011⁴², e Friedman, 2016⁴³, a fadiga é um dos sintomas que mais debilita e enfraquece o indivíduo com DP,

sendo um dos principais fatores que influenciam na qualidade de vida dos indivíduos com doença de Parkinson e podendo ser classificada como física ou mental. A partir dos níveis de energia, gastos metabólicos e a disposição, será estabelecido o estilo de vida dos indivíduos com DP. Considerado um sintoma comum em várias doenças psiquiátricas e neurológicas, a fadiga é um sintoma subjetivo referido pelo indivíduo como “senso de exaustão”. Existe também a fadiga cognitiva, que gera cansaço cerebral e redução da concentração ao realizar atividades que demandam capacidade intelectual ou cognitiva como aprendizagem, memória, atenção e processo de informação^{41, 42, 43}.

Segundo as Diretrizes Canadenses sobre DP, dentre os sintomas não motores ainda ocorrem disfunções autonômicas como um descompasso cardiovascular, disfunção urogenital e desordens termo regulatórias. Esses fatores juntamente com a hipotensão ortostática, geram impactos relevantes na qualidade de vida dos indivíduos com DP⁴⁴.

Sintomas motores

O sintoma motor mais incapacitante da DP é a bradicinesia que interfere com todos os aspectos da vida cotidiana. O controle motor fino também está debilitado, evidenciado pela diminuição da destreza manual e micrografia. Hipofonia e sialorreia são outras manifestações preocupantes decorrentes da bradicinesia^{45, 46, 47}.

O estudo de Longo⁴⁵ e Schulmann⁴⁸, demonstrou que o tremor de repouso surge tipicamente unilateral, com uma frequência de 4-6 Hz, acometendo inicialmente a extremidade distal do membro superior, envolvendo os dedos e pulsos. Normalmente o tremor progride proximalmente e ocasionalmente para o membro inferior ipsilateral antes de surgir do outro lado. O tremor pode afetar outras partes do corpo como: lábios, língua e mento, mas, ao contrário do tremor essencial, raramente afeta a cabeça e o pescoço^{45, 48}.

A rigidez é outro sintoma motor característico da DP e é sentida pelo paciente como uma resistência uniforme ao movimento passivo de um membro (flexão, extensão, rotação). Interrupções breves e regulares da resistência durante o movimento passivo dão a sensação de “roda dentada”, sobretudo se estiver associada ao

tremor. A rigidez pode associar-se a dor, e ombros doridos é uma das manifestações iniciais da DP mais frequentes apesar de ser comumente mal diagnosticada como artrite, bursite ou lesão da coifa dos rotadores^{45,49}.

O estudo de Longo⁴⁵ e Schaafsma⁵⁰, a distonia envolvendo o braço distal ou a perna pode aparecer precocemente na DP, sobretudo em pacientes mais jovens. Distúrbio da marcha é outro dos sintomas motores da DP sendo caracterizada por passos curtos e uma tendência de virar o corpo em bloco. Conhecida como marcha parkinsoniana ou festinante resulta da combinação de uma postura de flexão do tronco (inclinado para a frente) e perda dos reflexos posturais, o que leva a que o paciente acelere a marcha na tentativa de acompanhar o centro de gravidade do corpo³⁹. O “congelamento” da marcha é uma característica que ocorre numa fase mais avançada da patologia e ocorre normalmente em cinco situações: no início da marcha; quando o paciente tenta mudar de direção ou virar sobre si mesmo; em espaços fechados (como por exemplo uma porta); ao chegar ao seu destino; e em espaços abertos^{45, 50}.

Anormalidades do equilíbrio e da postura tendem a aumentar com a progressão da doença. Flexão da cabeça, camptocormia – flexão excessiva do tronco, nomeadamente da coluna tóracolombar, que surge quando o paciente está em pé, agrava com a marcha e melhora/desaparece quando se senta/deita na posição supina - e tendência para manter o braço em flexão são algumas das deformações posturais características da DP⁴⁵. A instabilidade postural é também um dos sintomas mais incapacitantes desta patologia contribuindo para quedas e lesões, conduzindo a maior morbidade e mortalidade⁵¹. As quedas surgem muito tardiamente, cerca de 108 meses após o início da DP, o que permite diferenciar esta patologia de outras como por exemplo paralisia supranuclear progressiva (PSP – *Progressive supranuclear palsy* - as quedas surgem cerca de 16,8 meses após o início da patologia) e da atrofia multissistêmica (MSA – *Multiple system atrophy* - as quedas surgem cerca de 42 meses após o início da patologia)⁵².

Sintomas não-motores

São vários os sintomas não-motores relacionados com a DP, aparecendo muitas

vezes numa fase pré-clínica da doença, antecedendo os sintomas motores, tais como perturbações do sistema nervoso autónomo, distúrbios cognitivos, distúrbios sensoriais e do sono. Estes sintomas são comuns e, na maior parte das vezes, são subvalorizados tanto pelos médicos como pelos doentes⁵³.

Segundo Golab⁵⁴, Fereshtehnejad⁵⁵, Aarsland⁵⁶, as perturbações do sistema nervoso autónomo podem surgir como hipotensão ortostática, distúrbios da sudorese, disfunção esfínctérica e erétil, obstipação e seborreia^{54, 55}. Os distúrbios cognitivos incluindo depressão (58%), ansiedade (54%), apatia (49%) e alucinações (44%) são comuns na DP e afetam a maioria dos pacientes numa determinada altura durante o curso da doença, segundo um estudo realizado em 2007 com uma amostra de 537 doentes com DP⁵⁶.

O distúrbio comportamental do sono REM (cujo acrónimo em inglês é RBD – REM behaviour disorder), considerado um estado pré-parkinsoniano, é caracterizado por um aumento do conteúdo violento dos sonhos acompanhado por falar, gritar, socar, pontapear ou outro tipo de movimentos^{18, 57, 58, 59}. Sintomas sensoriais como acatisia (que se caracteriza por inquietação, ansiedade, parestesia, agitação), dor constante ou desconforto nas extremidades, disfunção olfativa (hipósmia) são também frequentes em pacientes com DP embora não sejam reconhecidos como tal^{19, 26, 27, 60, 61}.

A DP, além dos sintomas motores supracitados, apresenta sintomas não motores. A ansiedade é um dos seus principais sintomas não motores, com prevalência de 31% em pacientes com DP^{62, 64}. O manejo da DP tem sido até então direcionado quase que exclusivamente aos sintomas motores, de forma que os sintomas não-motores são, muitas vezes, pouco valorizados. Portanto, defendemos que o conhecimento dos sintomas não-motores venha a contribuir como importante instrumento complementar na decisão da terapêutica, subsidiando o emprego de terapias antiparkinsonianas para cada paciente^{17, 63, 65}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, cabe salientar que existe um grande interesse na descoberta de novos agentes antiparkinsonianos que consigam bloquear ou mesmo reverter o processo de neurodegeneração na Doença de Parkinson. Além disto, sabe-se

que a doença de Parkinson no decorrer da sua evolução leva muitos dos pacientes ao estado de depressão, entretanto, a etiologia desta depressão é desconhecida. Evidências sugerem que mudanças bioquímicas, fatores fisiológicos, fatores estressantes e fatores genéticos podem contribuir para o seu desenvolvimento, indiferente das causas, a depressão afeta adversamente a qualidade de vida dos pacientes com DP.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento a todos autores que contribuíram para este estudo.

REFERÊNCIAS

1. Glizer D, Macdonald, PA. Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Review of Studies from 2000 to 2014. *Parkinsons Dis*, 2016.
2. Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(3): 551.
3. Berg D et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2015; 30(12): 1600-1609.
4. Calne, D. A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005; 11, (39-40).
5. Postuma RB, berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Rev Neurol*. 2016; 12(11): 622-634.
6. Verbaan D et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 69(4): 333-41.
7. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997; 388: 839-840.
8. Salat D et al. Challenges of modifying disease progression in prediagnostic Parkinson's Disease. *Lancet Neurol*, 2016; 15(6): 637-48.
9. El-agnaf OM et al. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*. 2006; 23(3): 419-425.
10. Koehler NKU et al. Alpha-synuclein Levels in blood plasma decline with healthy aging. *PLoS One*. 2015; 10(4).
11. Emamzadeh FN. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions. *J Res Med Sci*. 2016;

- 21.
12. Lee FJ et al. Direct binding and functional coupling of alpha-synuclein to the dopamine transporters accelerate dopamine-induced apoptosis. *FASEB J.* 2001; 15(6): 916-926.
13. Chen, L et al. Oligomeric alpha-synuclein inhibits tubulin polymerization. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 356(3): 548-553.
14. Kawahara, K et al. Alpha-synuclein aggregates interfere with Parkin solubility and distribution: Role in the pathogenesis of Parkinson disease. *J Biol Chem.* 2008; 283(11); 6979-6987.
15. Gorbatyuk, L. S et al. Alpha-synuclein expression in rat substantia nigra suppresses phospholipase D2 toxicity and nigral neurodegeneration. *Mol Ther.* 2010; 18(10): 1758-1768.
16. Schapira AHV. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2009 jan 01; 30: 41-47.
17. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, Jacobs AH, Herholz K, Heiss WD. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology.* 2005 Dec 13;65(11):1716-22.
18. Ventriglia M, Zanardini R, Bonomini C, Zanetti O, Volpe D, Pasqualetti P, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases. *BioMed research international.* 2013;2013.
19. Scalzo P, Kummer A, Bretas TL, Cardoso F, Teixeira AL. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *P J Neurol.* 2010; 257(4): 540-545.
20. Calabresi P et al. A convergent model for cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *Lancet.*2006; 5(11): 974-83.
21. Anandhan A, Essa MM, Manivasagam T. Therapeutic attenuation of neuroinflammation and apoptosis by black tea theaflavin in chronic MPTP/probenecid model of Parkinson's disease. *Neurotox Res.* 2013; 23(2): 166-173.
22. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18: 10-12.
23. Dufek M et al. Interleukin-6 may contribute to mortality in Parkinson's disease patients: a 4-year prospective study. *Parkinson's Disease,* 2015.
24. Peng GS, Li G, Tzeng NS, Chen PS, Chuang DM, Hsu YD, Yang S, Hong JS. Res Mol Brain Res. Valproate pretreatment protects dopaminergic neurons from LPS-induced neurotoxicity in rat primary midbrain cultures: role of microglia. 2005 Mar 24;134(1):162-9. Epub 2004 Nov 25.
25. Howells DW, Porritt MJ, Wong JYF, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, Donnan GA. Reduced BDNF mRNA Expression in the Parkinson's Disease Substantia Nigra. *Experimental Neurology.* 2000 nov 1; 166: 127-135.
26. Bekinschtein P, Cammarota M, Medina JH. BDNF and memory processing. *Neuropharmacology.* 2013: 1-7.
27. Yadav R, Shukla G, Goyal V, Singh S, Behari M. A case control study of women with Parkinson's disease and their fertility characteristics. *J Neurol Sci.* 2012; 319: 135–8.
28. Worth PF. How to treat Parkinson's disease in 2013. *Clin. Med.* 2013; 13(1): 93-96.
29. Huot P et al. The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Pharmacol Rev.*2013; 65(1): 171-222.
30. Frazzita G et al. The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2013; 92(6): 523-532.
31. Mehrholz J et al. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 22(8).
32. Kitada T, Tomlinson JJ, Ao HS, Grimes DA, Schlossmacher MG. Considerations regarding the etiology and future treatment of autosomal recessive versus idiopathic Parkinson disease. *Current treatment options in neurology.* 2012 Jun 1;14(3):230-40.
33. Tuon T et al. Physical Training Regulates Mitochondrial Parameters and Neuroinflammatory Mechanisms in an Experimental Model of Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015: 1-10.
34. Zoladz JA et al. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *J Physiol Pharmacol.* 2014; 65(3): 441-448.
35. Marusiak J et al. Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in patients with Parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor. A repeated-measures, case series pilot

- study. *J. Rehabil Med.* 2015; 47(4): 372-375.
36. Angelucci F et al. The effects of motor rehabilitation training on clinical symptoms and serum BDNF levels in Parkinson's disease subjects. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016; 4(94): 455-61.
 37. Hoehn MM et al. MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17(5): 427-442. 10.1212/WNL.17.5.427.
 38. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, Zanette G, Tamburin S. Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:9832839. Epub 2016 Jun 6. *Pathophysiology of Motor.*
 39. Herlofson K, Larsen JP. The influence of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2003 Jan;107(1):1-6.
 40. Schapira AHV, Schapira, K, Chaudhuri R, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease *Nature Reviews Neuroscience.* 2017; 18: 435-450.
 41. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of Life in Parkinson's Disease: The relative Importance of the Symptoms. *Mov Disord.* 2008; 23(10): 1428-1434.
 42. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(13):1999-2007.
 43. Friedman JH et al. Fatigue in Parkinson's disease: report from a multidisciplinary symposium. *npj Parkinson's Disease.* 2016; 2:
 44. Masaka T, Sakakibara R, Sato M, Kishi M, Tateno A, Tateno F, Tsuyusaki Y, Takahashi Y. Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences.* 15 Ago 2012; 319(1-2): 86-88.
 45. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Larry Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. USA: McGraw-Hill Professional; 2011.
 46. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology.* 2001;124(Pt 11):2131-46.
 47. Bagheri H, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Cismondo S, O'Connell D, Senard JM, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology.* 1999; 22(4): 213-5.
 48. Shulman LM, Singer C, Bean JA, Weiner WJ. Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 1996; 11(1): 3-7.
 49. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.* 2008; 14(4): 253-4.
 50. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2003; 10(4): 391-8.
 51. Voss TS, Elm JJ, Wielinski CL, Aminoff MJ, Bandyopadhyay D, Chou KL, et al. Fall frequency and risk assessment in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders.* 2012; 18(7): 837-41.
 52. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2006; 77(4): 468-73.
 53. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet neurology.* 2009; 8(5): 464-74.
 54. Golab-Janowska M, Budzianowska A, Honczarenko K. Autonomic disorders in Parkinson's disease. *Annales Academiae Medicae Stetinensis.* 2011; 57(1): 11-5.
 55. Fereshtehnejad SM, Lökk J. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinson's disease.* 2014: 475854.
 56. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2007; 78(1): 36-42.
 57. Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2007; 22(2): 198-202.

58. Manni R, Terzaghi M, Ratti PL, Repetto A, Zangaglia R, Pacchetti C. Hallucinations and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: dream imagery intrusions and other hypotheses. *Consciousness and cognition*. 2011; 20(4): 1021-6.
59. Zambito Marsala S, et al. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2011; 258(4): 627-33.
60. Comella CL, Goetz CG. Akathisia in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1994; 9(5): 545-9.
61. Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of Gait Affects Quality of Life of Peoples with Parkinson's Disease Beyond Its Relationships with Mobility and Gait. *Movement Disorders*. 2007; 22(15): 2192–2195.
62. Morris M. Movement disorders in people with Parkinson's Disease: A model for physical therapy. *Physical therapy*. 2000; 80: 578-597.
63. Lewis P, Prowland MD. Merrit tratado de Neurologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p.768-83, 2007.
64. Faria SM, et al. Impacto dos sintomas de ansiedade na qualidade de vida na doença de Parkinson: uma revisão sistemática. *J Bras Psiquiatr*. 2019;68(1):48-55.
65. Pereira, J. D.; Martins, M. J. G. X.; Tenório, G. M. B. P.; Filho, A. C. A. O papel da estimulação cerebral profunda e da terapia antiparkinsoniana nos sistemas não-motores da doença de parkinson: umarevisão integrativa. *Rev. Unit-al. Bio*. 2019-10-28.