



**MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON:
 UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

***MOLECULAR MECHANISMS OF NEURONAL DEGENERATION IN PARKINSON'S DISEASE: A
 BIBLIOGRAPHICAL REVIEW***

***MECANISMOS MOLECULARES DE DEGENERACIÓN NEURONAL EN LA ENFERMEDAD DE
 PARKINSON: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA***

Ana Maria Santos Cardoso¹, Renata Azevedo Dutra Queiroz², Luana Elisa Lugli³, Bruno Moreira Germano Borges de Oliveira³, Iago Antonio Godoi da Mata Queiroz³, Thiago Gomes Lima⁴, Karla Moura⁵, Pedro Henrique Aires Bandeira⁶, Beatriz Andrade Varella⁷, Vívian Saeger Pires⁷

e514810

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i1.4810>

PUBLICADO: 01/2024

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é uma das condições neurodegenerativas mais prevalentes em todo o mundo, é caracterizada por uma progressiva degeneração das células nervosas, especialmente na região do cérebro conhecida como substância negra. Este distúrbio progressivo, cronicamente debilitante, transcende suas manifestações clínicas, permeando a esfera física, cognitiva e emocional daqueles que vivenciam seus desafios diários. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, utilizando artigos presentes nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português publicadas entre 2020 e 2024, que abordassem sobre Mecanismos Moleculares da Degeneração Neuronal na Doença de Parkinson. Após a análise, foram selecionados 19 artigos para a confecção dessa revisão bibliográfica. **Resultados e Discussão:** A partir dessa revisão foram apresentados os principais mecanismos moleculares associados à DP: Acúmulo de Alfa-sinucleína, Disfunções Mitocondriais, Estresse Oxidativo e Inflamação Neuroimune. **Conclusão:** Fica evidente que a DP é uma condição complexa, caracterizada por uma interconexão intrincada entre mecanismos moleculares e manifestações clínicas.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson. Degeneração Neural. Manifestações Clínicas. Terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is one of the most prevalent neurodegenerative conditions worldwide and is characterized by progressive degeneration of nerve cells, especially in the region of the brain known as the substantia nigra. This progressive, chronically debilitating disorder transcends its clinical manifestations, permeating the physical, cognitive and emotional spheres of those who experience its daily challenges. **Methodology:** This is a bibliographical review, using articles present in the following databases: PubMed, Scopus and SciELO. Original articles and systematic reviews in English and Portuguese published between 2020 and 2024 were included, which addressed Molecular Mechanisms of Neuronal Degeneration in PD. After analysis, 19 articles were selected to prepare this bibliographic review. **Results and Discussion:** From this review, the main molecular mechanisms associated with PD were presented: Alpha-synuclein Accumulation, Mitochondrial Dysfunctions, Oxidative Stress and Neuroimmune Inflammation. **Conclusion:** It is evident that PD is a complex condition, characterized by an intricate interconnection between molecular mechanisms and clinical manifestations.

KEYWORDS: Parkinson's Disease. Nerve Degeneration. Signs and Symptoms. Therapeutics.

¹ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP.

² IDOMED – Instituto de Educação Médica.

³ UNESA – Universidade Estácio de Sá.

⁴ Coautor neste artigo.

⁵ Universidade São Francisco – USF.

⁶ ITPAC Porto Nacional.

⁷ FAHESP/IESVAP.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Ana Maria Santos Cardoso, Renata Azevedo Dutra Queiroz, Luana Elisa Lugli, Bruno Moreira Germano Borges de Oliveira,
Iago Antonio Godoi da Mata Queiroz, Thiago Gomes Lima, Karla Moura, Pedro Henrique Aires Bandeira,
Beatriz Andrade Varella, Vivian Saeger Pires

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las afecciones neurodegenerativas más prevalentes en todo el mundo y se caracteriza por la degeneración progresiva de las células nerviosas, especialmente en la región del cerebro conocida como sustancia negra. Este trastorno progresivo y crónicamente debilitante trasciende sus manifestaciones clínicas, permeando las esferas física, cognitiva y emocional de quienes experimentan sus desafíos diarios. **Metodología:** Se trata de una revisión bibliográfica, utilizando artículos presentes en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus y SciELO. Se incluyeron artículos originales y revisiones sistemáticas en inglés y portugués publicados entre 2020 y 2024, que abordaron Mecanismos Moleculares de la Degeneración Neuronal en la EP. Luego del análisis, se seleccionaron 19 artículos para elaborar esta revisión bibliográfica. **Resultados y Discusión:** A partir de esta revisión se presentaron los principales mecanismos moleculares asociados a la EP: acumulación de alfa-sinucleína, disfunciones mitocondriales, estrés oxidativo e inflamación neuroinmune. **Conclusión:** Es evidente que la EP es una enfermedad compleja, caracterizada por una intrincada interconexión entre los mecanismos moleculares y las manifestaciones clínicas.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson. Degeneración Nerviosa. Signos y Síntomas. Terapéutica.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP), uma das condições neurodegenerativas mais prevalentes em todo o mundo, é caracterizada por uma progressiva degeneração das células nervosas, especialmente na região do cérebro conhecida como substância negra. Este distúrbio progressivo, cronicamente debilitante, transcende suas manifestações clínicas, permeando a esfera física, cognitiva e emocional daqueles que vivenciam seus desafios diários. O diagnóstico da DP, muitas vezes tardio, é acompanhado por uma jornada complexa e multifacetada para pacientes, familiares e profissionais da saúde (Chen *et al.*, 2022).

A característica marcante da DP reside na degeneração seletiva das células produtoras de dopamina na substância negra do cérebro, um fenômeno que resulta na interrupção da comunicação entre as células nervosas e, subsequentemente, na manifestação dos sintomas motores característicos. Tremores, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural são apenas algumas das manifestações que delineiam a progressão inexorável dessa condição (Yasuhara, 2020).

A complexidade da DP transcende a esfera dos sintomas motores, estendendo-se a manifestações não motoras igualmente desafiadoras, incluindo distúrbios do sono, comprometimento cognitivo e alterações emocionais. A interconexão desses sintomas destaca a necessidade urgente de uma compreensão mais profunda dos mecanismos moleculares subjacentes, a fim de abrir portas para intervenções mais eficazes e abrangentes (Halli-Tierney *et al.*, 2020).

Ao explorar os mecanismos moleculares da degeneração neuronal na DP, não apenas se busca desvendar os eventos bioquímicos que precipitam o declínio neuronal, mas também lançar luz sobre os aspectos clínicos e psicossociais que permeiam a vivência cotidiana dos pacientes. Esta revisão, portanto, não é apenas uma incursão nos domínios celulares da DP, mas uma exploração holística que busca compreender as nuances dessa condição multifacetada (Ye *et al.*, 2023).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Ana Maria Santos Cardoso, Renata Azevedo Dutra Queiroz, Luana Elisa Lugli, Bruno Moreira Germano Borges de Oliveira,
Iago Antonio Godoi da Mata Queiroz, Thiago Gomes Lima, Karla Moura, Pedro Henrique Aires Bandeira,
Beatriz Andrade Varella, Vivian Saeger Pires

No decorrer desta revisão, serão abordadas as intrincadas teias moleculares, examinando desde a acumulação de proteínas patogênicas, como a alfa-sinucleína, até os mecanismos de resposta celular, como o estresse oxidativo e a inflamação neuroimune. Cada elemento desse quebra-cabeça molecular contribui para a narrativa maior da DP, um relato que transcende as fronteiras da neurociência para abranger as dimensões emocionais, sociais e clínicas daqueles impactados por esta condição desafiadora.

Dessa forma, este artigo tem como objetivo explorar, de maneira abrangente, os mecanismos moleculares que desencadeiam a degeneração neuronal na DP. Proporcionando uma compreensão profunda dos eventos bioquímicos subjacentes à patogênese dessa condição neurodegenerativa.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, utilizando artigos presentes nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos nesta revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem sobre Mecanismos Moleculares da Degeneração Neuronal na Doença de Parkinson. Foram utilizadas para a pesquisa as seguintes palavras-chaves presentes nos Descritores em Ciências da Saúde Estudos (DeCS): Doença de Parkinson, Degeneração Neural, Terapêutica e Manifestações Clínicas. Esses descritores foram combinados entre si pelo operador booleano “AND”. Os artigos selecionados seguiam os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos foram os seguintes: Artigos na língua portuguesa e inglesa, publicados nos últimos 4 anos (2020-2024), presentes em algumas das bases de dados citadas acima, que abordassem sobre a temática delimitada. Os artigos que se enquadram nos critérios de exclusão são aqueles que não apresentaram o tema principal, estavam duplicados, bem como aqueles publicados fora do intervalo dos anos de 2020 a 2024.

Após a busca inicial seguindo os critérios de inclusão e exclusão, os títulos e resumos dos estudos foram avaliados para determinar sua relevância em relação aos objetivos da revisão. Após essa análise, foram selecionados 19 artigos para a confecção dessa revisão bibliográfica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dessa revisão foram observados os principais mecanismos moleculares associados à DP. Que são detalhados a seguir.

Acúmulo de Alfa-sinucleína

O acúmulo de alfa-sinucleína emerge como um fenômeno central na patogênese da DP, sendo um dos principais eventos moleculares associados à degeneração neuronal característica dessa condição neurodegenerativa. A alfa-sinucleína é uma proteína normalmente presente no sistema nervoso, desempenhando um papel ainda não totalmente compreendido na regulação da liberação de neurotransmissores e na manutenção da integridade das sinapses (Simon *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Ana Maria Santos Cardoso, Renata Azevedo Dutra Queiroz, Luana Elisa Lugli, Bruno Moreira Germano Borges de Oliveira,
Iago Antonio Godoi da Mata Queiroz, Thiago Gomes Lima, Karla Moura, Pedro Henrique Aires Bandeira,
Beatriz Andrade Varella, Vivian Saeger Pires

No entanto, na DP, ocorre uma modificação na conformação dessa proteína, levando à sua agregação patológica. A alfa-sinucleína assume uma estrutura mal dobrada e tende a se acumular em agregados insolúveis dentro das células. Quando presentes em grande quantidade contribuem para a morte progressiva e seletiva das células produtoras de dopamina na substância negra, uma região do cérebro crucial para o controle motor (Chen *et al.*, 2022).

O acúmulo de alfa-sinucleína pode desencadear uma série de eventos danosos para as células nervosas. Primeiramente, esses agregados interferem nas funções celulares normais, comprometendo a maquinaria intracelular e a liberação adequada de neurotransmissores. Além disso, a presença dessas inclusões pode levar a distúrbios no transporte axonal e a um aumento do estresse oxidativo, agravando ainda mais o ambiente celular (Simon *et al.*, 2020).

A ligação entre o acúmulo de alfa-sinucleína e a degeneração neuronal na DP está intrinsecamente relacionada ao fato de que a substância negra é rica em neurônios dopaminérgicos, os quais são particularmente suscetíveis à toxicidade causada por esses agregados. A dopamina é um neurotransmissor crucial para a coordenação do movimento, e a sua deficiência resultante da perda de células produtoras de dopamina é responsável pelos sintomas motores característicos da DP, como tremores, rigidez muscular e bradicinesia (Singer; Reich, 2020).

Disfunções Mitocondriais

As disfunções mitocondriais desempenham um papel significativo na patogênese da DP, contribuindo para a degeneração neuronal. As mitocôndrias são estruturas celulares cruciais que desempenham um papel vital na produção de energia, regulação do metabolismo e modulação de processos apoptóticos. Quando essas organelas sofrem disfunções, o impacto pode ser particularmente pronunciado nas células do sistema nervoso, que são altamente dependentes de um suprimento de energia constante (Borsche *et al.*, 2021).

Em indivíduos com DP, observa-se uma série de alterações nas mitocôndrias, incluindo diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), aumento da produção de radicais livres e comprometimento da integridade estrutural. Essas alterações contribuem para uma série de eventos prejudiciais que podem levar à morte seletiva de neurônios, especialmente aqueles que produzem dopamina na substância negra (Borsche *et al.*, 2021).

As mitocôndrias desempenham um papel fundamental na síntese de ATP, a principal fonte de energia celular. Em indivíduos com DP, a capacidade dessas organelas de gerar ATP é comprometida, resultando em uma deficiência energética que afeta negativamente a função neuronal (Pajares *et al.*, 2020).

As mitocôndrias são uma fonte significativa de radicais livres, subprodutos do processo de produção de ATP. Em condições de disfunção mitocondrial, há um aumento na produção dessas espécies reativas de oxigênio, levando a um estado de estresse oxidativo nas células, o que pode causar danos celulares e agravar a degeneração neuronal (Borsche *et al.*, 2021).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Ana Maria Santos Cardoso, Renata Azevedo Dutra Queiroz, Luana Elisa Lugli, Bruno Moreira Germano Borges de Oliveira,
Iago Antonio Godoi da Mata Queiroz, Thiago Gomes Lima, Karla Moura, Pedro Henrique Aires Bandeira,
Beatriz Andrade Varella, Vivian Saeger Pires

Disfunções mitocondriais na DP também podem resultar em alterações na morfologia e na integridade estrutural dessas organelas. Isso pode interferir no transporte mitocondrial ao longo dos axônios neurais, afetando a comunicação entre as células nervosas e contribuindo para o declínio da função neuronal (Standaert *et al.*, 2023).

A compreensão das disfunções mitocondriais na DP não apenas revela os mecanismos moleculares subjacentes à doença, mas também oferece oportunidades para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas. Abordagens terapêuticas estão sendo exploradas para preservar a função mitocondrial, melhorar a produção de ATP e reduzir o estresse oxidativo como meios de proteger as células nervosas e retardar a progressão da DP. Essa linha de pesquisa é fundamental para explorar intervenções que visem mitigar os efeitos prejudiciais das disfunções mitocondriais, representando uma abordagem promissora para o tratamento da DP (Ahmad *et al.*, 2023).

Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo emerge como um protagonista essencial na complexa narrativa da DP. Este fenômeno envolve um desequilíbrio perigoso entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os mecanismos antioxidantes celulares. Nas células dopaminérgicas da substância negra, esse desequilíbrio é particularmente prejudicial, contribuindo para a degeneração neuronal característica da DP (Tansey *et al.*, 2022).

A produção descontrolada de EROs, incluindo radicais livres como superóxido e peróxido de hidrogênio, é uma característica proeminente da DP. Essas moléculas, geradas como subprodutos do metabolismo celular normal, tornam-se tóxicas em excesso, desencadeando uma série de eventos danosos. Mecanismos antioxidantes intrínsecos, como superóxido dismutase e glutatona peroxidase, são projetados para neutralizar essas EROs, mas na DP, há uma desregulação nesses mecanismos, comprometendo a defesa celular contra o estresse oxidativo (Standaert *et al.*, 2023).

Os danos resultantes do estresse oxidativo são amplos e afetam componentes celulares essenciais. Lipídios, proteínas e ácidos nucleicos são alvos vulneráveis, resultando em danos estruturais e funcionais. Nas células dopaminérgicas, esse ataque oxidativo contribui diretamente para a morte neuronal, exacerbando os sintomas motores e não motores da DP (Tansey *et al.*, 2022).

Além disso, o estresse oxidativo está intrinsecamente ligado ao fenômeno do acúmulo de alfa-sinucleína, outra característica distintiva da DP. A oxidação da alfa-sinucleína não apenas aumenta sua propensão à agregação, mas também estabelece um ciclo prejudicial em que os agregados proteicos resultantes geram EROs adicionais (Kumar *et al.*, 2022).

A conexão entre estresse oxidativo e inflamação neuroimune é mais um elo complexo nessa rede patológica. O dano celular induzido por EROs desencadeia uma resposta inflamatória descontrolada no sistema nervoso central, contribuindo para o agravamento dos sintomas da DP (Troisi *et al.*, 2022).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Ana Maria Santos Cardoso, Renata Azevedo Dutra Queiroz, Luana Elisa Lugli, Bruno Moreira Germano Borges de Oliveira,
Iago Antonio Godoi da Mata Queiroz, Thiago Gomes Lima, Karla Moura, Pedro Henrique Aires Bandeira,
Beatriz Andrade Varella, Vivian Saeger Pires

Abordagens que visam restaurar o equilíbrio redox, proteger contra danos celulares e modular o estresse oxidativo representam frentes promissoras na busca por intervenções terapêuticas que possam atenuar os impactos devastadores do estresse oxidativo na DP. Essa perspectiva multidimensional oferece uma visão otimista para a pesquisa futura e o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para essa condição neurodegenerativa desafiadora (Ye *et al.*, 2023).

Inflamação Neuroimune

A inflamação neuroimune desempenha um papel essencial na complexa fisiopatologia da DP. Este fenômeno transcende as manifestações locais de inflamação, envolvendo interações intrincadas entre células do sistema imunológico e células do sistema nervoso central, contribuindo significativamente para a progressão da degeneração neuronal na DP (Tansey *et al.*, 2022).

Na DP, ocorre uma ativação anormal de células do sistema imunológico no sistema nervoso central (SNC). As microglia, células imunes residentes do cérebro, desempenham um papel central nesse contexto, liberando citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-1 beta (IL-1 β). Essas moléculas exacerbam a resposta inflamatória, contribuindo para o ambiente neuroinflamatório característico da DP (Yasuhara, 2020).

Além da ativação de microglia, a DP também está associada à infiltração de células imunológicas periféricas no cérebro. Linfócitos T e monócitos/macrófagos podem migrar para o SNC, amplificando a resposta inflamatória e desencadeando eventos que perpetuam a degeneração neuronal (Tansey *et al.*, 2022).

A desregulação da barreira hematoencefálica (BHE), uma barreira protetora que regula a entrada de substâncias do sangue para o cérebro, é observada na DP. Essa desregulação facilita a entrada de células imunológicas e moléculas pró-inflamatórias no SNC, intensificando a resposta inflamatória e agravando os danos neuronais (Day; Mullin, 2021).

A inflamação neuroimune não é apenas um epifenômeno na DP; ela desempenha um papel ativo na progressão da doença. As citocinas pró-inflamatórias liberadas durante a resposta imune podem desencadear apoptose (morte celular programada) e contribuir para o acúmulo de proteínas agregadas, como a alfa-sinucleína, exacerbando a degeneração neuronal (Tansey *et al.*, 2022).

Além disso, há uma interconexão íntima entre inflamação neuroimune e estresse oxidativo na DP. A liberação de espécies reativas de oxigênio pelas células ativadas do sistema imunológico contribui para o estresse oxidativo, criando um ciclo prejudicial que perpetua a neurodegeneração (Pajares *et al.*, 2020).

Conexões entre Mecanismos Moleculares e Manifestações Clínicas

As conexões entre os mecanismos moleculares subjacentes e as manifestações clínicas DP são cruciais para uma compreensão abrangente dessa complexa condição neurodegenerativa. A convergência de eventos moleculares desencadeia uma cascata de alterações que, por sua vez, resultam nos sintomas clínicos característicos da DP (Tansey *et al.*, 2022).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Ana Maria Santos Cardoso, Renata Azevedo Dutra Queiroz, Luana Elisa Lugli, Bruno Moreira Germano Borges de Oliveira,
Iago Antonio Godoi da Mata Queiroz, Thiago Gomes Lima, Karla Moura, Pedro Henrique Aires Bandeira,
Beatriz Andrade Varella, Vivian Saeger Pires

O acúmulo de alfa-sinucleína, uma proteína intrínseca ao sistema nervoso central, desempenha um papel central na patogênese da DP. A modificação e agregação anormais dessa proteína levam à formação de corpos de Lewy, contribuindo para a morte seletiva de neurônios, especialmente na substância negra. Essa degeneração neuronal, particularmente nos núcleos dopaminérgicos, é a base molecular para os sintomas motores da DP, como tremores, rigidez muscular e bradicinesia (Halli-Tierney *et al.*, 2020).

O estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e os mecanismos antioxidantes, está interligado ao acúmulo de alfa-sinucleína. O dano oxidativo compromete a integridade celular, afetando não apenas os neurônios dopaminérgicos, mas também outros sistemas neuronais, contribuindo para os sintomas não motores, como disfunção autonômica e distúrbios do sono, comuns na DP (Waller *et al.*, 2021).

A inflamação neuroimune, com a ativação de microglia e infiltração de células imunológicas, é outra peça crucial do quebra-cabeça. Essa resposta inflamatória pode agravar o estresse oxidativo, criando um ciclo vicioso. Além disso, a inflamação pode afetar áreas cerebrais além da substância negra, contribuindo para sintomas não motores, como depressão e disfunção cognitiva (Pajares *et al.*, 2020).

A disfunção mitocondrial, um aspecto proeminente na DP, compromete a produção de energia celular. Isso impacta diretamente a função dos neurônios, levando à morte celular progressiva e contribuindo para uma variedade de sintomas motores e não motores (Waller *et al.*, 2021).

As interconexões entre esses mecanismos moleculares estendem-se além das manifestações clínicas típicas da DP. Os sintomas motores e não motores são frequentemente interligados, e a heterogeneidade na apresentação clínica pode ser atribuída, em parte, à variabilidade na extensão e na combinação de alterações moleculares em cada paciente (Halli-Tierney *et al.*, 2020).

Compreender essas conexões é crucial para desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes. As intervenções terapêuticas direcionadas a múltiplos alvos moleculares podem ser necessárias para abordar a complexidade da DP (Rajan; Kaas *et al.*, 2022).

Potenciais Alvos Terapêuticos e Estratégias de Intervenção

No contexto da DP, as estratégias terapêuticas e os potenciais alvos de intervenção representam áreas de pesquisa dinâmicas, buscando abordagens inovadoras para enfrentar os desafios complexos dessa condição neurodegenerativa. Uma linha de investigação proeminente concentra-se no acúmulo de alfa-sinucleína, uma característica marcante da DP. Pesquisadores estão explorando inibidores específicos para prevenir a agregação patológica dessa proteína, buscando interromper um dos eventos-chave na progressão da doença (Vijaratnam *et al.*, 2021).

O estresse oxidativo, intrinsecamente vinculado à DP, é alvo de intervenções antioxidantes. Substâncias como a coenzima Q10 e a vitamina E estão sendo estudadas para neutralizar os efeitos nocivos das espécies reativas de oxigênio, potencialmente desacelerando o estresse oxidativo associado à degeneração neuronal (Armstrong; Okun *et al.*, 2021).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Ana Maria Santos Cardoso, Renata Azevedo Dutra Queiroz, Luana Elisa Lugli, Bruno Moreira Germano Borges de Oliveira,
Iago Antonio Godoi da Mata Queiroz, Thiago Gomes Lima, Karla Moura, Pedro Henrique Aires Bandeira,
Beatriz Andrade Varela, Vivian Saeger Pires

A modulação da resposta inflamatória no sistema nervoso central emerge como uma estratégia relevante. Agentes anti-inflamatórios, como a minociclina, estão sendo investigados para reduzir a ativação microglial e atenuar os efeitos prejudiciais da inflamação neuroimune, apresentando-se como uma abordagem terapêutica potencialmente significativa (Magalhães *et al.*, 2022).

No âmbito das terapias gênicas, pesquisas exploram a manipulação genética para corrigir anormalidades específicas associadas à DP. Embora ainda em estágios iniciais, a terapia gênica oferece perspectivas emocionantes para influenciar a expressão genética e modular processos celulares envolvidos na doença (Vijjaratnam *et al.*, 2021).

A estimulação cerebral profunda (ECP), uma intervenção cirúrgica que modula a atividade cerebral por meio de eletrodos implantados, tem se destacado no controle sintomático, especialmente nos estágios avançados da DP. Enquanto isso, a reposição de dopamina permanece fundamental no manejo dos sintomas motores, com contínuos esforços para otimizar a entrega do precursor da dopamina, levodopa (Church *et al.*, 2021).

A busca por neuroproteção e neuroregeneração é uma frente emergente. Compostos que visam preservar as células nervosas e estratégias para promover o crescimento neuronal são áreas de intensa pesquisa, procurando abordagens que vão além do tratamento sintomático para influenciar a trajetória da doença (Armstrong; Okun *et al.*, 2021).

Essas diversas estratégias refletem a complexidade da DP e a necessidade de uma abordagem abrangente. A pesquisa continua a impulsionar a inovação terapêutica, proporcionando esperança para aprimorar a qualidade de vida dos afetados pela DP e, eventualmente, influenciar positivamente o curso progressivo da doença (Church *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES

Fica evidente que a DP é uma condição complexa, caracterizada por uma interconexão intrincada entre mecanismos moleculares e manifestações clínicas. A compreensão dessas conexões é fundamental para avançar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e para fornecer insights valiosos sobre a progressão da doença.

Os avanços recentes na pesquisa destacam a importância do acúmulo de alfa-sinucleína como um ponto crucial na patogênese da DP. Essa proteína, com suas modificações e agregações, desencadeia eventos que culminam na degeneração seletiva de neurônios dopaminérgicos, refletindo-se nos sintomas motores característicos da doença.

Além disso, a compreensão do estresse oxidativo, da inflamação neuroimune e das disfunções mitocondriais amplia nosso entendimento sobre a diversidade de manifestações clínicas na DP. A complexa rede de eventos moleculares contribui tanto para os sintomas motores quanto para os não motores, proporcionando uma visão mais holística da doença.

O reconhecimento das inter-relações entre esses mecanismos moleculares destaca a necessidade de abordagens terapêuticas abrangentes. Intervenções direcionadas a múltiplos alvos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Ana Maria Santos Cardoso, Renata Azevedo Dutra Queiroz, Luana Elisa Lugli, Bruno Moreira Germano Borges de Oliveira,
Iago Antonio Godoi da Mata Queiroz, Thiago Gomes Lima, Karla Moura, Pedro Henrique Aires Bandeira,
Beatriz Andrade Varela, Vivian Saeger Pires

moleculares podem oferecer uma estratégia mais eficaz para abordar a heterogeneidade na apresentação clínica da DP e retardar sua progressão.

As considerações finais deste estudo ressaltam a importância contínua da pesquisa translacional para traduzir os avanços científicos em benefícios tangíveis para os pacientes. Avançar na compreensão dos mecanismos moleculares e de suas implicações clínicas é essencial para aprimorar as opções terapêuticas disponíveis e proporcionar uma abordagem mais personalizada e eficaz para o manejo da DP.

À medida que a pesquisa prossegue, espera-se que novas descobertas continuem a moldar nosso entendimento da DP e a orientar o desenvolvimento de intervenções inovadoras. Este artigo resalta a complexidade da doença, mas também aponta para um futuro promissor, onde abordagens terapêuticas mais específicas e impactantes podem transformar a trajetória dessa condição neurodegenerativa desafiadora.

REFERÊNCIAS

AHMAD, Mir Hilal et al. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies. **Ageing research reviews**, p. 101840, 2023.

ARMSTRONG, Melissa J.; OKUN, Michael S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. **Jama**, v. 323, n. 6, p. 548-560, 2020.

BORSCHÉ, Max et al. Mitochondria and Parkinson's disease: clinical, molecular, and translational aspects. **Journal of Parkinson's disease**, v. 11, n. 1, p. 45-60, 2021.

CHEN, Rong et al. "α-Synuclein in Parkinson's disease and advances in detection." *Clinica chimica acta. international journal of clinical chemistry*, v. 529, p. 76-86, 2022.

CHURCH, Frank C. Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. **Biomolecules**, v. 11, n. 4, p. 612, 2021.

DAY, Jacob Oliver; MULLIN, Stephen. The genetics of Parkinson's disease and implications for clinical practice. **Genes**, v. 12, n. 7, p. 1006, 2021.

HALLI-TIERNEY, Anne D.; LUKER, Jacquelynn; CARROLL, Dana G. Parkinson disease. **American family physician**, v. 102, n. 11, p. 679-691, 2020.

KUMAR, Shivam; GOYAL, Lav; SINGH, Shamsher. Tremor and rigidity in patients with Parkinson's disease: Emphasis on epidemiology, pathophysiology and contributing factors. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 21, n. 7, p. 596-609, 2022.

MAGALHÃES, Francisco et al. Teorias causais, sintomas motores, sintomas não-motores, diagnóstico e tratamento da Doença de Parkinson: uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e10811729762-e10811729762, 2022.

PAJARES, Marta et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications. **Cells**, v. 9, n. 7, p. 1687, 2020.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Ana Maria Santos Cardoso, Renata Azevedo Dutra Queiroz, Luana Elisa Lugli, Bruno Moreira Germano Borges de Oliveira,
Iago Antonio Godoi da Mata Queiroz, Thiago Gomes Lima, Karla Moura, Pedro Henrique Aires Bandeira,
Beatriz Andrade Varella, Vivian Saeger Pires

RAJAN, Suraj; KAAS, Bonnie. Parkinson's disease: risk factor modification and prevention. In: **Seminars in neurology**. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY 10001, USA: Thieme Medical Publishers, 2022. p. 626-638.

SIMON, David K.; TANNER, Caroline M.; BRUNDIN, Patrik. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. **Clinics in geriatric medicine**, v. 36, n. 1, p. 1-12, 2020.

SINGER, Carlos; REICH, Stephen G. Parkinson Disease. **Clinics in geriatric medicine**, v. 36, n. 1, p. xiii-xiv, 2020.

STANDAERT, David G. et al. Disease mechanisms as subtypes: Inflammation in Parkinson disease and related disorders. In: **Handbook of Clinical Neurology**. [S. l.]: Elsevier, 2023. p. 95-106.

TANSEY, Malú Gámez et al. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 22, n. 11, p. 657-673, 2022.

TROISI, Jacopo et al. Metabolomics in Parkinson's disease. **Advances in clinical chemistry**, v. 104, p. 107-149, 2021.

VIJIARATNAM, Nirosen et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 7, p. 559-572, 2021.

WALLER, Sophie et al. The initial diagnosis and management of Parkinson's disease. **Australian Journal of General Practice**, v. 50, n. 11, p. 793-890, 2021.

YASUHARA, Takao. Neurobiology research in parkinson's disease. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 3, p. 793, 2020.