

POSSÍVEIS ETIOLOGIAS PARA A DOENÇA DE PARKINSON: UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Rafaela Cristina de Marchi Zavariz

Discente do curso de Ciências Biológicas da Faculdade de Apucarana – FAP; E-mail: rafaella_zavariz@hotmail.com

Daniel Meneguello Limeira

Mestre em Genética e Melhoramento pela Universidade Estadual de Maringá – UEM; Docente da Faculdade de Apucarana - FAP; Docente do Instituto Federal Catarinense – IFC – Campus Araquari; E-mail: dmlimeira@hotmail.com

RESUMO: A Doença de Parkinson é uma patologia decorrente da morte de células presentes na substância negra compacta do mesencéfalo, que leva à diminuição na produção de dopamina e conseqüentemente acarreta prejuízos no sistema motor. Sua etiologia ainda é desconhecida, porém sabe-se que a doença pode ser causada por fatores genéticos e ambientais. Sendo assim, o presente trabalho visou realizar uma revisão das possíveis etiologias da DP em recentes artigos científicos e os principais fatores que poderiam desencadear o desenvolvimento da doença, por meio de uma pesquisa bibliográfica.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Neurodegenerativa; Fatores causadores; Patologia; Etiologia.

POSSIBLE ETIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE: A SHORT BIBLIOGRAPHICAL REVIEW

ABSTRACT: Parkinson's disease is a pathology caused by the death of cells in the mesencephalon's compact black substance that decreases the production of dopamine and damages the motor system. Although its etiology is still unknown, it may be caused by genetic and environmental factors. Current research is a bibliographic review of the possible etiologies of PD in recent scientific articles on the main factors that may trigger the development of the disease

KEYWORDS: Neuro-degenerative disease; Causing factors; Pathology; Etiology.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez pelo médico inglês James Parkinson, em 1817, que a caracterizou como uma doença degenerativa do Sistema Nervoso comprometedor do sistema motor. A doença decorre da morte de células presentes na substância negra compacta, causando, em alguns casos, alterações nas funções cognitivas (memória, cálculos, atenção). No entanto, na descrição inicial da doença, Parkinson afirmava que não ocorriam alterações cognitivas e também que os pacientes possuíam menor tempo de vida, o que mudou consideravelmente com o aparecimento de medicações

específicas e com a tecnologia no diagnóstico (MENESES; TEIVE, 2003, p. 3).

A doença atinge, em sua maioria, indivíduos acima dos 50 anos, tendo como sinais clínicos predominantes: lentidão dos movimentos voluntários, tremor em repouso, rigidez e instabilidade postural (FAHN; PRZEDBORSKI, 2002; LANA et al., 2007).

O fator etiopatogênico mais relevante da Doença de Parkinson é a causa multifatorial e devido a isso o diagnóstico torna-se ainda mais difícil. Acredita-se que a doença possa ser causada por fatores genéticos e ambientais, podendo acometer indivíduos de qualquer sexo, raça, cor e classe social (MENESES; TEIVE, 2003, p. 1; ROJO; CORBELLA, 2009). Pode ser classificada em a) Doença de Parkinson Primária Idiopática que, segundo Sant et al. (2008) representa 80% dos casos onde evidenciam-se com frequência sintomas em apenas um lado do corpo; b) Doença de Parkinson Secundária (são os casos que são induzidos por drogas, decorrentes de infecções, toxinas, após doenças vasculares, problemas metabólicos, decorrentes de hidrocefalia, decorrentes de hipóxia, traumatismos cranianos e tumores cerebrais) (JANKOVIV, 2001; FAHN; PRZEDBORSKI, 2002; TEIVE, 2003, p. 91); c) Doença de Parkinson Heredodegenerativa que representa uma condição incomum e em alguns casos genéticas, onde as manifestações estão associadas à Doença de Parkinson (FAHN; PRZEDBORSKI, 2002; MATTOS, 2003, p. 144); por último, d) Síndromes Parkinson-plus que estão associadas a “anormalidades neurológicas adicionais” (MATTOS, 2003, p. 145).

De acordo com dados do Ministério da Previdência Social (2009, p. 84) “no Brasil, não existem números exatos, mas estimativas da Associação Brasileira de Parkinson (ABP) mostram que cerca de 200 mil pessoas são portadoras e que ano a ano, vinte novos casos de DP serão diagnosticados para cada 100 mil pessoas”.

Ainda de acordo com o Ministério da

Previdência Social (BRASIL, 2009), a DP representa uma das “causas mais frequentes de incapacitação entre a população idosa e, segundo levantamento no INSS, a principal indicação de aposentadoria por invalidez entre as doenças neurológicas”.

Dessa forma, realizamos um levantamento bibliográfico sobre a etiologia da Doença de Parkinson, utilizando como método, para obtenção dos dados, a utilização de artigos e livros, em um total de 24 referências. A busca de referências foi realizada no período de outubro de 2009 a junho de 2012, e selecionamos bibliografias com data de publicação de 1997 até o presente. As bases de dados utilizadas foram Scielo - Scientific Electronic Library Online, Governo Federal, Revista Eletrônica de Fisioterapia da FCT/UNESP, Google Acadêmico.

2 DESENVOLVIMENTO

A Doença de Parkinson é caracterizada por uma degeneração do Sistema Nervoso Central decorrente da morte de células da substância negra compacta (AZEVEDO; CARDOSO, 2009) do mesencéfalo e no *locus ceruleus* onde muitos dos neurônios remanescentes contêm inclusões citoplasmáticas eosinofílicas designadas como corpos de Lewy, a característica patológica da doença (FAHN; PRZEDBORSKI, 2002).

[...] Os corpos de Lewy têm como maiores componentes a presença de filamentos que consistem em uma proteína conhecida como α -sinucleína. A descoberta dessa proteína ocorreu quando se identificaram formas raras de DP com herança autossômica dominante, como o gene chamado Park ou Parkin 1, localizado no cromossomo 4. A mutação encontrada dentro do gene da α -sinucleína ficou conhecida como G209A. Posteriormente, definiu-se que, mesmo em casos de DP esporádicos, a α -sinucleína representa um importante marcador do processo degenerativo e, desde então, passou-se a definir a DP, bem como outras entidades, como a demência com corpos de Lewy, a atrofia de múltiplos sistemas e mesmo formas de doença de Alzheimer,

como sinucleinopatias. Define-se, então, que o processo neurodegenerativo da DP envolve a agregação patológica de proteínas ao nível da parte compacta da substância negra do mesencéfalo, nos corpos de Lewy [...] (TEIVE, 2005, p. 33).

Doretto (1999, p. 466) explica que “as doenças dos núcleos da base e dos núcleos correlatos (subtalâmico e substância negra) são conhecidas como Doenças Extrapiramidais”. Autores relatam que a lesão na substância negra do mesencéfalo, leva à diminuição da dopamina, a qual exerce função inibidora importante no controle central dos movimentos (BARROS et al., 2004). Fahn e Przedborski (2002) e Jankovic (2001) citam que os sintomas clínicos aparecem quando a substância negra já perdeu de 60% a 80% dos neurônios dopaminérgicos e o conteúdo de dopamina no estriado está aproximadamente 80% abaixo do normal.

[...] O transportador dopaminérgico (TDA) modula a concentração sináptica de dopamina nos terminais pré-sinápticos dos neurônios dopaminérgicos através de mecanismo elétrico acoplado ao Na⁺ e Cl⁻. Setenta por cento da dopamina removida da fenda sináptica no neostriado [que corresponde ao Núcleo caudado e Putâmen] ocorre através da recaptura pré-sináptica pelo TDA. Os outros 30% são metabolizados pela enzima catecol-O-metil-transferase (COMT). Na DP há redução na densidade de TDA no neostriado devido à perda dos terminais dopaminérgicos. A redução na densidade de TDA ocorre mesmo antes do início dos sintomas da DP, pois evidencia-se redução de 40 a 60% na atividade dopaminérgica (captação de traçadores de TDA) quando do aparecimento dos primeiros sintomas e, com a evolução da doença, os níveis de captação diminuem em até 90% [...] (SHIH et al., 2006, p. 629).

Vários fatores podem estar relacionados à Doença de Parkinson, e dessa forma são descritos os mais conhecidos:

2.1 O PAPEL DAS NEUROTOXINAS AMBIENTAIS

Segundo Teive (2005) a Doença de Parkinson está associada com maior frequência em indivíduos que residem na área rural e utilizam água de poço e que, possivelmente, estariam expostos a quantidades elevadas de produtos químicos industriais como manganês, mercúrio, cianeto. Existe ainda prevalência maior da DP em regiões industrializadas, pois além da predisposição genética de alguns indivíduos, existe a exposição a outros fatores causadores da doença, o que aumentaria nestes indivíduos o risco de desenvolver a Doença de Parkinson.

A DP causada por fatores ambientais passou a ser discutida no início da década de 80 quando foi demonstrado que uma droga sintetizada em laboratório - MPTP (1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetra-hidropiridina) - produz no homem e em alguns primatas, quadro clínico e patológico, similar à Doença de Parkinson (ANDRADE, 2004; CODECEIRA JÚNIOR, 2004). Essa droga é uma substância presente como um resíduo na síntese artesanal de meperidina, realizada por viciados em heroína na Califórnia, e é capaz de produzir uma forma aguda de Parkinson, causando a destruição dos neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta (ANDRADE, 2004).

A ação tóxica dessa droga seria devido à presença do MPP⁺ (1-metil-4-fenil-piridinium), que devido à oxidação pela enzima MAO-B (Monoamina oxidase B), é captado por terminais dopaminérgicos e após ser interiorizado inibe a enzima NADH Co Q1 redutase (enzima mitocondrial que atua na cadeia respiratória), que por sua vez levará à produção excessiva de radicais peróxidos (ANDRADE; FERRAZ, 1997; TEIVE, 2005).

2.2 ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo ocorre “quando existe desequilíbrio entre fatores que promovem a formação de radicais livres e os mecanismos de

defesa antioxidativos” (TEIVE, 2005, p. 205); e também quando os radicais livres estão associados a mutações do gene da α -sinucleína, em disfunções no DNA mitocondrial e no aumento dos níveis de ferro livre (TAVARES; AZEREDO, 2003).

A degradação da dopamina em ácido 3,4-dihidroxifenilacético pela MAO gera peróxido de hidrogênio, que na presença de íons ferro, abundante nos núcleos da base, pode gerar radicais livres do tipo hidroxila (OH) (ANDRADE; FERRAZ, 1997).

No entanto, em condições normais, o organismo elimina os radicais hidroxila e peróxido de hidrogênio, produzidos pela dopamina (TEIVE, 2005), porém, por alguma razão, na DP, há um acúmulo desses radicais na substância negra, o que poderá desencadear ou agravar o processo degenerativo.

A ativação aumentada da enzima heme-oxigenase-1 (HO-1), que normalmente é responsável pela degradação [...] do ferro livre, [...] possivelmente seria responsável pela deposição aumentada de ferro e consequente dano mitocondrial, exercendo efeito neurodegenerativo (TAVARES; AZEREDO, 2003).

Esses fatores atuam de forma isolada ou em conjunto, provocando o aparecimento do estado de estresse oxidativo e a subsequente neurodegeneração na parte compacta da substância negra do mesencéfalo (TEIVE, 2005).

2.3 O PAPEL DO FERRO

Segundo Teive (2003) vários estudos têm indicado que pacientes portadores da Doença de Parkinson apresentavam relevante aumento da concentração de ferro na substância negra do mesencéfalo, no entanto o motivo desse acúmulo ainda é desconhecido.

Contudo, é sabido que a neuromelanina da substância negra armazena grande quantidade de ferro que pode migrar, progressivamente, para o citosol durante a patogênese da Doença de Parkinson, aumentando os ROS (espécies reativas de oxigênio), e fazendo com que os neurônios dopaminérgicos

nigrais sejam peculiarmente suscetíveis ao estresse oxidativo. Além disso, o ferro induz a agregação da α -sinucleína, contribuindo para a formação dos corpos de Lewy, que culminariam no processo de neurodegeneração (TEIVE, 2005; FERNANDEZ et al., 2007).

2.4 ANORMALIDADES MITOCONDRIAIS

As anormalidades mitocondriais na Doença de Parkinson surgiram após a descoberta da existência de redução na atividade do NADH Co Q1 redutase, o qual levaria a uma produção excessiva de radicais peróxidos. Neste caso, uma deficiência na cadeia respiratória poderia gerar produtos de oxidação e desencadear uma série de processos que levaria à toxicidade celular, e consequente morte neuronal progressiva (apoptose) (TEIVE, 2005).

[...] Outras anormalidades genéticas têm sido consideradas em casos de DP, como anormalidades no DNA mitocondrial. Como o DNA mitocondrial apresenta uma herança de linhagem materna, casos com características de transmissão matrilineal foram observados em uma família na literatura, levantando a hipótese de uma possível anormalidade em algum gene mitocondrial [...] (ANDRADE, 2004, p. 127).

2.5 O PAPEL DA EXCITOTOXICIDADE

A excitotoxicidade refere-se ao processo neurodegenerativo iniciado pela ativação excessiva de receptores do neurotransmissor glutamato, que está relacionado com o aprendizado, a memória e a formação de redes neuronais durante o desenvolvimento (CENTURIÃO, 2004).

A morte celular por excitotoxicidade parece estar relacionada com o influxo excessivo de cálcio e liberação deste íon de organelas intracelulares, produção de radicais de oxigênio, lesão de proteínas do citoesqueleto, membranas lipídicas e do DNA, além da morte programada (apoptose) (TEIVE, 2005; CENTURIÃO, 2004).

[...] Defeitos na recaptção do glutamato extracelular ou aumento na sua liberao nos terminais nervosos levam a um acmulo desse neurotransmissor na fenda sináptica, causando aumento na transmisso excitatória nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), facilitando a entrada excessiva de cálcio nas células [...]. cálcio intracelular, em quantidade excessiva, leva a ativação de enzimas lisossomais que causam danos à célula e, uma vez no interior da mitocôndria, desencadeiam o desacoplamento da síntese de ATP da oxidação respiratória. Com a mitocôndria inativa, a produção de ATP é reduzida. A redução de ATP resulta na diminuição da atividade das enzimas Ca^{2+} - ATPases, as quais provocam o aumento do cálcio intracelular, resultando num ciclo vicioso e gerando morte celular. (ZANOTELI et al., 2004, p. 26).

Por fim, o óxido nítrico poderia contribuir para o processo degenerativo celular pela sua capacidade de deslocar o ferro de sua ligação com a ferritina, induzindo peroxidação de lipídios e inibição da função mitocondrial (TEIVE, 2005).

2.6 O PAPEL DOS FATORES NEUROTRÓFICOS

De acordo com Zanoteli et al. (2004, p. 25) e Souza (2007) os fatores neurotróficos são substâncias que regulam o desenvolvimento e a viabilidade neuronal, a formação ou regressão da arborização dendrítica ou axonal e o padrão de atividade sináptica tanto no sistema nervoso central como periférico, além de exercerem papel protetor e restaurador das funções neuronais. Os mais importantes são: fator neurotrófico ciliar (CNTF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofinas-3 (NT-3) e NT-4/5, fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), fator de crescimento tipo insulina (IGF-1), fator de crescimento de fibroblasto (FGF) e o fator de crescimento do endotélio vascular. Acredita-se que estas neurotrofinas funcionem como potentes protetores neuronais contra o glutamato e que também restaurem as funções neuronais *in vivo* e *in*

vitro, contra as diversas lesões químicas ou mecânicas (ZANOTELI et al., 2004; QUADROS et al., 2006).

Segundo Pompeu e Meneses (2008, p. 12-13) “a deficiência ou a ausência de fatores neurotróficos levaria a um desequilíbrio metabólico que poderia ocasionar a morte celular por apoptose”. Já a deficiência de fatores neurotróficos poderia estar associada a outros fatores já citados anteriormente, como as neurotoxinas ambientais, estresse oxidativo, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, fatores que propiciariam a neurodegeneração da Doença de Parkinson (TEIVE, 2005).

2.7 ENVELHECIMENTO CEREBRAL

Sobre o envelhecimento cerebral, Melnick (2004) citado por Espindola (2005) explica que uma perda ou lesão de neurônios dopaminérgicos no início da vida (devido à, por exemplo, infecção ou toxicidade) pode ser insuficiente para desencadear a Doença de Parkinson ou a perda adicional de neurônios. Giustina (2006) complementa dizendo que o processo de envelhecimento fisiológico natural acomete mais a população idosa e por isso acredita-se que esteja relacionado com o envelhecimento cerebral associado à perda neuronal.

Melnick (2004, p. 22) citado por Espindola (2005) ainda salienta que esses dois fatores, perda ou lesão neuronal e o envelhecimento fisiológico, “podem somar-se cumulativamente de modo que sejam vistos a perda precoce e os sinais da DP quando certo nível crítico é atingido”.

2.8 FATORES GENÉTICOS

A respeito de fatores genéticos relacionados à Doença de Parkinson, Teive (2005) elucidam que cerca de 5 a 10% dos pacientes com DP têm a do tipo familiar e história genética sugestiva de herança autossômica dominante, e Andrade (2004) ainda complementa que famílias que apresentam um caráter genético de DP, com inúmeros casos em gerações sucessivas, são a minoria. A flagrante

maioria se constitui de casos isolados.

Segundo Godeiro Júnior et al. (2007, p. 177), “os genes mutantes ligados a parkinsonismo promovem alteração na estrutura ou função de proteínas”, realçando os estudos de Polymeropoulos et al. (1996) citado por Teive e Raskin (2003, p. 38), no qual foram definidas algumas formas da Doença de Parkinson ligadas à genética, “como a herança autossômica dominante e recessiva, definição dos genes, *loci* genéticos e fatores genéticos de susceptibilidade a neurotoxinas”.

A respeito da susceptibilidade às neurotoxinas, Teive e Raskin (2003, p. 38) explicam que pacientes com DP teriam o fenótipo de metabolizadores lentos e, dessa forma, não teriam defesas suficientes para reagir às agressões externas por neurotoxinas ambientais, ou mesmo endógenas.

2.8.1 Park1

Andrade (2004) explica que o gene localizado no cromossoma 4q 21-23, codifica a proteína α -sinucleína, e Polymeropoulos et al. (1997) citado por Teive e Raskin (2003, p. 38) complementam que estudos observaram que no nucleotídeo 209 (G209A), havia, em todos os afetados pela Doença de Parkinson e em nenhum dos não-afetados da família Contursi, uma alteração no códon 53, onde a alanina seria substituída por treonina (Ala53Thr).

Dessa forma, Teive e Raskin (2003, p. 39), “definem a presença de uma mutação genética responsável pela DP em um grupo de famílias, cujo gene foi denominado Park1”.

De acordo com Andrade (2004, p. 125), “a α -sinucleína apresenta uma expressão disseminada em todos os neurônios, no (sic) núcleos e terminais nervosos, sendo encontrada em grande quantidade nos corpúsculos de Lewy”.

[...] A α -sinucleína foi descrita como bastante semelhante à proteína 14-3-3, reguladora da enzima tirosina hidroxilase, a qual converte levodopa em dopamina. A α -sinucleína estaria, portanto, relacionada

à síntese de dopamina, à disponibilidade intracelular da dopamina e também ao estoque. Suspeita-se também de que ela esteja relacionada à inibição da fosfolipase D2, implicada na reciclagem de dopamina nas vesículas sinápticas, tráfico vesicular e dinâmica do citoesqueleto. Estudos em *Drosophila* mostraram ganho de função tóxica quando a proteína é mutada. A α -sinucleína mutada é resistente à degradação pelo SUP. Com isso, ela se agrega, a si e também a outras proteínas, causando citotoxicidade. A superexpressão de α -sinucleína leva também ao estresse proteolítico e neurodegeneração [...] (CAMARGOS, 2008, p. 26-27).

2.8.2 Park2

Matsumine et al. (1997) citado por Teive e Raskin (2003, p. 39), descreveram, no Japão, a localização de um gene de uma forma autossômica recessiva de [Parkinson] juvenil ao cromossoma 6q25.2-27. Neste observou-se ainda “a presença de degeneração seletiva de neurônios na zona compacta da substância negra, mas sem a presença de corpos de Lewy”. Andrade (2004) e Camargos (2008) explicam que mutações de ponto ou deleções no gene encontrado no cromossomo 6q25.2-27, codificador da proteína Parkina, foi denominado como gene Parkin ou Park2.

Fahn e Przedborski (2002) explicam que a proteína Parkina é abundante na substância negra e tem homologia comum com ubiquitina e outras proteínas envolvidas no crescimento, diferenciação e desenvolvimento das células.

Dessa forma a Doença de Parkinson juvenil foi definida como herança autossômica recessiva, caracterizada por seu início precoce, podendo acometer indivíduos com menos de 20 anos (ANDRADE, 2004; CAMARGOS, 2008). Fahn e Przedborski (2002) ainda citam que o início dos tremores é beneficiado pelo sono e que o tremor em repouso não é predominante. Há degeneração de neurônios da substância negra, mas não inclusões de corpos de Lewy.

2.8.3 Park3

Estudos realizados no norte da Alemanha e sul da Dinamarca, com seis famílias que apresentavam casos de transmissão autossômica dominante, com início entre os 50 e 60 anos, foi encontrado um locus no cromossoma 2p13, porém o gene ainda não foi sequenciado, necessitando de estudos adicionais para melhor definição clínica (ANDRADE, 2004).

2.8.4 Park4

Camargos (2008, p. 28) relata que o gene “*PARK4* foi inicialmente descrito em uma família americana (*Iowa kindred*) com doença de corpos de Lewy e inclusões de α -sinucleína”, de acordo com Farrer et al. (1999) citado por Camargos (2008, p. 28) “a partir de estudos de ligação, foi sugerido o locus 4p15”.

Andrade (2004) explica que o caso citado por Camargos (2008), era de transmissão autossômica dominante, de sintomas precoces como demência, em torno dos 30 anos, e de acordo com este autor o gene ainda não foi sequenciado, não tendo sido reconhecida qual proteína está alterada, e o estudo anatomopatológico de alguns casos revela a presença de corpúsculos de Lewy.

2.8.5 Park5

Segundo Andrade (2004, p. 126), o gene Park5 está localizado “praticamente na região do cromossoma 4p14-15 [...] e produz uma mutação na hidrolase da porção carboxi-terminal (L1) da ubiquitina (gene UCH-L1). De acordo com Godeiro Júnior et al. (2007, p. 179), “a UCHL-1 pertence à família das enzimas deubiquitinizantes, as quais são responsáveis pela hidrólise das cadeias de poliubiquitina em ubiquitina monomérica”.

Camargos (2008, p. 28) explica que a doença causada pelo gene “é considerada causa rara de DP e tem padrão de herança autossômico-dominante com média de idade de início aos 50 anos”. Segundo a

autora (2008, p. 28), a alteração neste gene provoca sintomas como “tremor de repouso progredindo para rigidez, bradicinesia e instabilidade postural”.

O gene Park5 está relacionado com modificações do sistema de ubiquitinação protéica, no qual essa mutação promove

“[...] uma agregação fibrilar da proteína (sic) (alfa-sinucleína, ubiquitina) que se agregam e se depositam nos neurônios [...] podendo fazer parte da cascata de eventos que promovem a apoptose nesses neurônios” (ANDRADE, 2004, p. 126).

2.8.6 Park6

O gene Park6, que está associado ao cromossoma 1p35-36, foi estudado em 10 famílias européias que apresentaram Doença de Parkinson de início precoce, com herança autossômico-recessiva e ligada ao gene codificador da proteína PINK1 (que é encontrada na mitocôndria).

Segundo Godeiro Júnior et al. (2007, p. 180), “a proteína PINK1 pode desempenhar um papel na proteção celular em situações de estresse que afetam o potencial de membrana mitocondrial”. O mesmo autor ainda afirma que como “a maior parte das mutações neste gene acomete o domínio quinase, é possível que a fosforilação anormal das proteínas-alvo da PINK1 represente o mecanismo patogênico, causando uma resposta anormal ao estresse oxidativo e neurodegeneração” (2007, p. 180).

2.8.7 Park7

A respeito do Park7, que possui uma herança autossômico-recessiva, Camargos (2008, p. 29) relata que no “mapa de homozigose de duas famílias consanguíneas não relacionadas, uma holandesa e outra italiana, foi localizado um gene relacionado à DP de início precoce, o qual codifica a proteína DJ1”. Godeiro Júnior et al. (2007, p. 180) ainda complementam que “sua distribuição subcelular é primariamente citoplasmática com uma

pequena quantidade associada à mitocôndria”.

Camargos (2008, p. 30) elucida que “cl clinicamente a doença inicia-se antes dos 40 anos de idade, com tremor de repouso, postural e bradicinesia assimétricos, além de instabilidade postural”.

Para Godeiro Júnior et al. (2007, p. 180), “as mutações da proteína DJ-1 são muito raras e correspondem a apenas 1% a 2% dos casos de [Parkinson] de início precoce”. Esta proteína está presente no núcleo e no citoplasma de astrócitos e sugere-se que ela seja sinalizadora do estresse oxidativo ou mesmo um antioxidante. Por fim, Camargos (2008, p. 30) cita que “a proteína mutada induz agregação de α -sinucleína, limitando o clareamento de proteínas”.

2.8.8 Park8

Segundo Camargos (2008), o Park8 está relacionado a uma forma de Parkinson autossômico-dominante, relacionado ao cromossomo 12p11.2-q13.1 e ao gene LRRK-2, sigla que “vem do inglês, *leucin-rich repeat kinase-2* e significa quinase rica em repetições de leucina-2” (GODEIRO JÚNIOR et al., 2007, p. 179). Segundo o mesmo autor, as “mutações neste gene são responsáveis por 5% a 6 % dos casos de Doença de Parkinson com história familiar positiva e cerca de 1,6% dos casos esporádicos (2007, p. 179)”.

Segundo Godeiro Júnior et al. (2007) e Camargos (2008), com a LRRK-2 mutada algumas proteínas podem ganhar função tóxica devido ao aumento da atividade de fosforilação, como a α -sinucleína, o que também levaria a produção de corpos de Lewy, visto que algumas proteínas requerem fosforilação como pré-requisito para a ubiquitinação e processamento pelo SUP (Sistema ubiquitina-proteossoma).

De acordo com Godeiro Júnior et al. (2007), a dardarina, proteína codificada por este gene e que tem o papel de ser sinalizadora intracelular, é capaz de promover autofosforilação, podendo estar associada à membrana mitocondrial externa, e se

ligar à proteína parkin. O mesmo autor ainda cita que “experimentos *in vitro* que demonstraram que três mutações associadas à DP, duas no domínio quinase (G2019S e I2020T) e uma no domínio GTPase ROC/COR (R1441C), aumentam a autofosforilação da dardarina” (2007, p. 179), o que poderia representar um mecanismo de ganho de função.

Os sinais clínicos da patologia ligada a este *loci* são: tremor de repouso com início assimétrico, instabilidade postural, bradicinesia e rigidez, com início entre 50 e 60 anos com progressão lenta. Com baixas doses de levodopa, há uma boa resposta aos sinais apresentados. Além disso, “a maioria dos pacientes não apresenta declínio cognitivo mesmo após anos com a doença” (CAMARGOS, 2008, p. 31).

2.8.9 Park9

Sobre o Park9 Camargos (2008) cita o gene ATP13A2 como agente causador da doença. Este gene foi descoberto em um casamento consanguíneo em uma propriedade rural em Kufor-Rakeb na Jordânia, e devido ao fato dos portadores pertencerem a esta cidade, a doença recebeu o nome de síndrome de Kufor-Rakeb.

Ainda de acordo com Camargos (2008, p. 32) essa síndrome recebeu a designação PARK por dois fatores que são: “a) outros *PARKs* dividem o mesmo *loci*, 1p36 (*PARK6* e *PARK7*); b) há nessa doença uma resposta notável à levodopa, o que fortalece a hipótese de degeneração nigroestriatal”.

A síndrome possui herança autossômico-dominante, apresenta-se precocemente, em torno dos 12 a 16 anos.

2.8.10 Park10 e Park11

Segundo Socal (2008), sobre os genes Park10 e Park11 são conhecidos apenas seus *loci*, 1p32 e 2q36-q37 respectivamente, e não se sabe quais as proteínas que codificam. Tampouco se conhece sua relevância para a patogênese da DP e

sua frequência entre os pacientes portadores desta doença, necessitando-se de estudos adicionais para melhor definição clínica bem como para a descoberta das mutações genéticas relacionadas (TEIVE, 2005).

Andrade (2004, p. 127) finaliza, acrescentando que “em nenhum destes novos genes houve o sequenciamento do DNA”.

3 OUTROS MECANISMOS

De acordo com Rojo e Corbella (2009) e Teive (2005), o fator etiopatogênico mais relevante da Doença de Parkinson é a causa multifatorial, ou seja, a predisposição genética agregada aos fatores tóxicos ambientais.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como exposto, a Doença de Parkinson pode afetar pessoas de qualquer sexo, raça, cor ou classe social. Ocorre, na maior parte das vezes, em pacientes entre 50 a 75 anos, porém pode surgir antes mesmo dos 20 anos.

Sabe-se que a etiologia da Doença de Parkinson é multifatorial, cuja consequência é quase sempre a degeneração do Sistema Nervoso Central, pois causam a morte de neurônios presentes na substância negra compacta do mesencéfalo, que são responsáveis pela produção de dopamina, e no *locus ceruleus*, onde muitos dos neurônios remanescentes contêm inclusões citoplasmáticas eosinofílicas designadas corpos de Lewy, a característica patológica da doença.

Com o presente estudo, foi possível analisar, com detalhes, os fatores causais mais conhecidos da Doença de Parkinson, que se dividem em genéticos e ambientais.

Observa-se que os fatores genéticos estão associados com DP do tipo familiar. No entanto, a maioria das famílias apresenta casos isolados e não em gerações sucessivas. Analisando o contexto é

possível detectar, que quando a doença se apresenta em pacientes juvenis, sua herança é autossômica-recessiva, e quando a DP se manifesta em pacientes com mais idade a herança é autossômica-dominante, com exceção dos PARK 9, 10 e 11, onde o primeiro é devido a um casamento consanguíneo e sobre os dois últimos ainda não existem estudos suficientes.

É sabido que os genes mutantes ligados à doença alteram a estrutura ou função das proteínas. A mutação da ubiquitina, por exemplo, resulta na agregação e deposição de α -sinucleína nos neurônios, dando origem aos Corpos de Lewy; mutações das proteínas PINK1 e DJ1 causam estresse oxidativo, com acúmulo de α -sinucleína e posterior degeneração.

Embora o conhecimento da etiologia da DP tenha crescido muito nos últimos anos, principalmente no que diz respeito à genética da doença, ainda há muito para se descobrir. A variedade de efeitos causais, e a dificuldade de técnicas e estudo são barreira a serem transpostas para o efetivo aumento da qualidade de vida dos portadores dessa doença.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, L. A. F. Genética na doença de Parkinson. **Revista Einstein**, v. 2, n. 2, p. 123-128, 2004. Disponível em: <<http://www.einstein.br/biblioteca/artigos/Vol2Num2/Genetica%20na%20doenca%20de%20parkinson.pdf>>. Acesso em: 28 jun. 2012.

ANDRADE, L. A. F.; FERRAZ, H.B. Inibição enzimática, neuroproteção e tratamento da Doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, v. 5, n. 1, p. 27-33, 1997. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/1997/RN%2005%2001/Pages%20from%20RN%2005%2001-5.pdf>>. Acesso em: 13 abr. 2012.

AZEVEDO, L. L.; CARDOSO, F. Ação da levodopa e sua influência na voz e na fala de indivíduos com doença de Parkinson. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 14, n. 1, p. 136-141, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-80342009000100021&script=sci_arttext. Acesso em: 5 maio 2012.

- BARROS, A. L. S. et al. Uma análise do comprometimento da fala em portadores de doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, v. 12, n. 3, p. 123-129, 2004. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2004/RN%2012%2003/Pages%20from%20RN%2012%2003-2.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2012.
- BRASIL. Ministério da Previdência Social. **Diretrizes de apoio à decisão médico-pericial em clínica médica**. Brasília, DF, 2009. Disponível em: http://www.previdencia.gov.br/arquivos/office/4_091021-153135-494.pdf, acesso em 19 de junho de 2012. Acesso em: 19 jun. 2012.
- CAMARGOS, S. T. **Caracterização fenotípica e genotípica de parkinsonismo e distonia familiares no ambulatório de distúrbios de movimento do hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais**. 2008. 179 f. Tese (Doutorado em Medicina) -, Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, 2008. Disponível em: http://ftp.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_adulto/teses_dissert/2008_SarahTeixeiraCamargos.pdf. Acesso em: 28 abr. 2012.
- CENTURIÃO, F. B. **Efeitos do ebselen e organocalcogenetos sobre a excitotoxicidade induzida por glutamato em retina embrionária de pinto**. 2004. 92f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica Toxicológica) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2004. Disponível em: http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde_arquivos/3/TDE-2007-09-17T170017Z-827/Publico/FERNANDACENTURIAO.pdf. Acesso em: 10 maio 2012.
- CODECEIRA JÚNIOR, A. Distúrbios do movimento. In: SILVA, G. E. G.; VALENÇA, M. O. S. **Neurologia Clínica**. Recife, PE: Ed. da UFPE, 2004. p. 29-35. Disponível em: http://books.google.com.br/books/about/Neurologia_Cl%C3%8Dnica.html?hl=pt-BR&id=e5qbJEoGNUsC. Acesso em: 15 jun. 2012.
- DORETTO, D. **Fisiopatologia clínica do sistema nervoso: fundamentos da semiologia**. 2. ed. São Paulo, SP: Atheneu, 1999. 466p.
- ESPINDOLA, A. R. **Avaliação respiratória em pacientes com Doença de Parkinson submetidos ao método Halliwick**. 2005. 86f. Monografia (Conclusão de curso) - Universidade do Sul de Santa Catarina, 2005. Disponível em: <http://www.fisio-tb.unisul.br/Tccs/AlineRoldao/tcc.pdf>. Acesso em: 16 jun. 2012.
- FAHN, S.; PRZEDBORSKI, S. Parkinsonismo. In: ROWLAND, L. P. **Merritt Tratado de Neurologia**. Tradução de Fernando Diniz Mundim. 10. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2002. cap. 114, p. 589-602.
- FERNANDEZ, L. L. et al. Ferro e Neurodegeneração. **Scientia Medica**, v. 17, n. 4, p. 218-224, 2007. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/2112/2632>. Acesso em: 19 maio 2012.
- GIUSTINA, Jamile Coan Della. **Avaliação da ansiedade e depressão em pacientes portadores da Doença de Parkinson**. 2006. 81f. Monografia (Conclusão de curso) - Universidade do Sul de Santa Catarina. Disponível em: <http://www.fisio-tb.unisul.br/Tccs/JamileCoan/tcc.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2012.
- GODEIRO JÚNIOR, C. O. et al. Mitocôndria e doença de Parkinson: contribuições da genética no conhecimento do processo patogênico. **Revista Einstein**, v. 5, n. 2, p. 177-181, 2007. Disponível em: http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/605-Einstein5-2_Online_RB605_pg177-181.pdf. Acesso em: 8 jun. 2012.
- JANKOVIV, J. Parkinsonismo. In: GOLDMAN, L.; BENNETT, J. C. **Cecil Tratado de medicina interna**. Tradução de Patrícia Lydie Voeux. 21. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2001. v. 1, cap. 460, p. 2320-2323.
- LANA, R.C. et al. Percepção da qualidade de vida de indivíduos com doença de parkinson através do PDQ-39. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 5, p. 397-402, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfs/v11n5/a11v11n5.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2012.
- MATTOS, J. P. Diagnóstico diferencial. In: MENESES, M. S.; TEIVE, H. A. G. **Doença de Parkinson**. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2003. p. 142-147.
- MENESES, M. S.; TEIVE, H. A. G. Introdução. In: _____ **Doença de Parkinson**. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2003. p. 372.
- POMPEU, J. M.; MENESES, L. C. **Estudo comparativo da qualidade de vida em pacientes com doenças de parkinson idiopática praticantes**

de atividades físicas e não praticantes. 2008. 102f. Monografia. (Conclusão de curso) - Universidade da Amazônia, Belém, 2008. Disponível em: <<http://www.unama.br/novoportal/ensino/graduacao/cursos/fisioterapia/attachments/article/134/ESTUDO%20COMPARATIVO%20DA%20QUALIDADE%20DE%20VIDA%20EM%20PACIENTES.pdf>>. Acesso em: 10 maio 2012.

QUADROS, A. A. J. et al. ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica – Atualização. **Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica.** São Paulo, SP: RJR, 2006, p. 32. Disponível em: <http://api.ning.com/files/g05pof5GXyCPOEuL0Z*BhnPiVrjrdOUuHoJz3OzTVCUr7D71apDBt3nJAWGEHEeumzQ*tD-5mFjiBuve9-Kyq*8ntI9U3bXv/ela_ebook.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2012.

ROJO, A.; CORBELLA, C. Utilidad de los estudios genéticos y de neuroimagen en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson. **Revista de Neurología**, v. 48, n. 9, p. 482-488, 2009. Disponível em: <http://portal.unidoscontraelparkinson.com/Libreria/Tratamiento-Esp_Eng/Parkinson%20Diagnostico.228.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2012.

SANT, C. R. et al. Abordagem fisioterapêutica na doença de Parkinson. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 5, n. 1, p. 80-89, 2008. Disponível em: <https://docs.google.com/viewer?sa=v&q=cache:Gnj8Zo_i51AJ:www.upf.br/seer/index.php/rbceh/article/download/259/194+&hl=pt-BR&gl=br&pid=bl&srcid=ADGEESHsSbS0US9NdHyibOurKMyDDbn6HwBSLKFfPME7eD8VZmy1vn_x_Tc-n4xcPCWILMqGaD9a92OnMmxE8fgAH6kvdhek9cVPJXjNLEVBPGo0Ezn46hvErU2ewxq8B0Mm2C4a9JWJ&sig=AHIEtbT02SOrrFDwBkj8UYZ4yLZACvvgQ>. Acesso em: 9 jun. 2012.

SHIH, M. C. et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson: primeiro estudo com [^{99m}Tc]-TRODAT-1 e SPECT no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 64, n. 3A, p. 628-634, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v64n3a/a21v643a.pdf>>. Acesso em: 27 jun. 2012

SOCAL, M. P. **Genes principais e genes predisponentes à Doença de Parkinson: Estudos sobre os genes PARK2, PARK6, PARK7, PARK8, SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 e o gene da glucocerebrosidase.** 2008. 121f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas)-Universidade Federal

do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Rio Grande do Sul, 2008. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/16850/000707054.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 20 jun. 2012.

SOUZA, C. F. **Efeito de antidepressivos inibidores da recaptação neuronal de monoaminas sobre a plasticidade adrenérgica no ducto deferente de rato.** 2007. 156f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/55284010/Claudio-Fontes-Souza-Doutorado-2007>>. Acesso em: 10 maio 2012.

TAVARES, A; AZEREDO, C. Demência com corpos de Lewy: uma revisão para o psiquiatra. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 30, n. 1, p. 29-34, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832003000100004. Acesso em: 25 jun. 2012.

TEIVE, H. A. G.. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, v. 13, n. 4, p. 201-214, 2005. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN%2013%2004/Pages%20from%20RN%2013%2004-6.pdf>>. Acesso em: 28 jun. 2012.

_____. Classificação. In: MENESES, M. S.; TEIVE, H. A. G. **Doença de Parkinson.** 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2003. p. 91-93.

ZANOTELI, E. et al. Biologia molecular nas doenças do neurônio motor. **Revista Neurociências**, v. 12, n. 1, P. 24-29, 2004. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2004/RN%2012%2001.pdf>>. Acesso em: 10 maio 2012.

Recebido em: 21 novembro 2010

Aceito em: 03 julho 2012