

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**

**CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE**

**UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE**

**CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO**

**FRANCISCO FILIPE LEITE PEREIRA**

**TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: abordagem  
medicamentosa, cirúrgica e nutricional.**

Cuité - PB

2018

FRANCISCO FILIPE LEITE PEREIRA

**TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: abordagem medicamentosa,  
cirúrgica e nutricional.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Camila Carolinade Menezes Santos Bertozzo.

Cuité- PB

2018

P436t

Pereira, Francisco Filipe Leite.

Tratamento da doença de parkinson: abordagem medicamentosa, cirúrgica e nutricional / Francisco Filipe Leite Pereira. - Cuité - PB, 2018. 32 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2018.

"Orientação: Profa. Dra. Camila Carolina de Menezes Santos Bertozzo".

Referências.

1. Doenças Neurodegenerativas. 2. Antioxidantes. 3. Vitaminas. I. Bertozzo, Camila Carolina de Menezes Santos. II. Título.

CDU 612.39(043)

FRANCISCO FILIPE LEITE PEREIRA

**TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: abordagem medicamentosa,  
cirúrgica e nutricional.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Aprovado em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dra. Camila Carolina de Menezes Santos Bertozzo  
Universidade Federal de Campina Grande  
Orientadora

---

Prof. Dra. Mayara Queiroga Barbosa  
Universidade Federal de Campina Grande  
Examinadora

---

Prof. Dra. Flávia Negromonte Souto Maior  
Universidade Federal de Campina Grande  
Examinadora

Cuité- PB

2018

Tudo posso, naquele que me fortalece.

Filipenses 4:13

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ser minha luz e sempre guiar meus passos nas mais diversas batalhas da vida sempre me levantando e fazendo com que batalhasse por meus objetivos.

Agradeço a meus pais José Tadeu Pereira da Silva e Francisca Leite de Sousa, por todo o esforço e incentivo para que sempre me torna-se a cada dia mais digno e pudesse enfrentar as batalhas da vida, de forma que nunca baixasse a cabeça ou desistisse em meio as dificuldades.

Agradeço a minha namorada AyanneMeryllin Timóteo Araruna Pontes que sempre me apoiou em todos os momentos difíceis sendo um pilar para que sempre me manter-se de pé.

Agradeço a todos os meus familiares por sempre me darem forças para que pudesse prosseguir com a minha graduação.

Agradeço de todo coração a Fábio Coelho de Araújo, por toda atenção, cuidado e amizade, sendo por mim considerado como um Pai na cidade de Cuité.

Agradeço a todos os meus amigos, que conviveram de forma direta e indireta na minha estada na cidade de Cuité durante toda a minha graduação.

Agradeço a Vanessa Bordin Viera, por todo carinho, incentivo e paciência, além de humildade sendo muitas vezes considerada como uma mãe por mimna minha graduação.

Agradeço a Heloísa Maria Ângelo Jerônimo, pela oportunidade de trabalhar e com isso contribuir com seus conhecimentos para que me torna-se a cada dia um melhor profissional, sendo um exemplo de pessoa para mim, tanto em conhecimento como em caráter.

Agradeço a Camila Carolina de Meneses Santos Bertozzo, por toda paciência e incentivo na construção desse trabalho, com suas excelentes correções tratando com carinho cada ponto discutido no trabalho e contribuindo assim, para a realização de um sonho que é a graduação no curso de Nutrição. Aí vai o meu singelo agradecimento a sua pessoa por todo empenho e dedicação com isso considero a senhora como um anjo por ter me ajudado a proporcionar a essa realização.

*Minha energia é o desafio,  
minha motivação é o impossível,  
e é por isso que eu preciso  
ser, à força e a esmo, inabalável.*

*Augusto Branco*

**PEREIRA F. F. L. TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: abordagem medicamentosa, cirúrgica e nutricional.**2018. 31 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2018.

## RESUMO

A doença de Parkinson é uma enfermidade neurológica degenerativa, lentamente progressiva e universal, afetando mais comumente indivíduos na meia-idade e idosos, sendo uma das primeiras doenças neurodegenerativas a serem tratadas com reposição de neurotransmissores ou até mesmo com procedimentos incisivos cerebrais. O objetivo dessa pesquisa foi realizar uma revisão da literatura, ressaltando os tratamentos propostos para o controle dos avanços da patologia, com enfoque na influência dos nutrientes; com base em uma revisão bibliográfica da literatura, tendo em destaque pesquisas feitas em plataformas digitais, tais como Scielo, MedLine, Science direct, Scopus e LILAC'S. De acordo com os dados obtidos, podemos destacar que o paciente com Parkinson apresenta degeneração de células neurais do tronco cerebral e dos núcleos da base que contém monoaminas, tendo como maior ênfase neurônios dopaminérgicos e substância negra, resultando-se assim em tremor, rigidez, acinesia ou bradicinesia além de outros males que vem a influenciar diretamente o estado social e nutricional do parkinsoniano. Observou-se a grande capacidade de o corpo humano, através do consumo de alimentos direcionados a essa patologia, produzir e metabolizar esses neurotransmissores, além de poder reduzir os avanços da doença. Dessa forma, é importante ampliar o conhecimento sobre a fisiopatologia da doença de Parkinson, bem como sobre a influência dos nutrientes para garantir uma melhoria na qualidade de vida desses pacientes.

**Palavras-chaves:** Doenças neurodegenerativas. Antioxidantes. Vitaminas.

## **ABSTRACT**

.Parkinson's is a degenerative disease, slowly progressive and universal neurological disorder, most commonly affecting individuals in middle age and elderly, being one of the first neurodegenerative diseases to be treated with neurotransmitter replacement or even cerebral incisor procedures. The objective of this research was to carry out a literature review, highlighting the proposed treatments for the control of pathological advances, focusing on influence of nutrients. Based on a bibliographical review of the literature, bouncing research on digital platforms such as Scielo, MedLine, Science direct, Scopus and LILAC'S. According to the data obtained, we can rebound that patient with Parkinson's presents neural degeneration cells of the brainstem and nuclei of the base that contains monoamines, with more emphasis on dopaminergic neurons and black substance, resulting in tremor, stiffness, amnesia or bradykinesia in addition to other diseases that directly influence in social and nutritional state of Parkinson's disease. It was observed the great capacity of the human body, through the consumption of food directed to this pathology, to produce and metabolize these neurotransmitters, besides being able to reduce the advances of the disease. Thus, it is important to increase knowledge about the pathophysiology of Parkinson's disease, as well as on influence of nutrients to guarantee an improvement in the quality of life of these patients.

Keywords: Neurodegenerative diseases. Antioxidants. Vitamins.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>5 – HT – 2B</b>	Serotonina
<b>COMT</b>	Catecol-O-metil-transferase
<b>DBS</b>	Eletroestimulação Profunda
<b>DP</b>	Doença de Parkinson
<b>L-DOPA</b>	Fármaco usado como precursor da dopamina
<b>MAO-B</b>	Monoamina oxidase tipo B

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>12</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>14</b>
4.1 ASPECTOS GERAIS DA DOENÇA DE PARKINSON (DP).....	14
4.2 POSSÍVEIS FORMAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE (DP).....	15
<b>4.3 TRATAMENTOS PARA A DOENÇA DE PARKINSON.....</b>	<b>16</b>
4.3.1 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	16
4.3.2 TRATAMENTO CIRURGICO.....	18
4.3.3 TRATAMENTO POR SUPLEMENTAÇÃO DE NUTRIENTES.....	20
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é universal, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum em idosos e tem alta prevalência, afetando entre 0,5 e 1% da população mundial com idade entre 65 e 69 anos (MARCHI et al., 2013). É uma doença claramente relacionada com a idade: acontecendo raramente em pessoas antes dos 50 anos e sua prevalência aumenta com a idade (RIJK et al., 1995).

Segundo estudos de Benito-Leon et al., (2003) e Claveria et al., (2002) há uma maior prevalência de DP nos homens do que nas mulheres, tendo sido encontrados efeitos neuroprotetores dos estrogênios, sugerindo uma possível explicação para um maior risco de DP entre homens.

Esta patologia é causada pela perda de neurônios da parte compacta da substância negra. Consequentemente, ocorre grande perda de dopamina do estriado. Também ocorre perda dos neurônios dos “lócus cerúleo” e dos núcleos da rafe, bem como em outros núcleos monoaminérgicos. A perda de dopamina diminui a atividade da via direta e aumenta a atividade da via indireta e, como efeito resultante, ocorre aumento na atividade dos neurônios do segmento interno do globo pálido. Isso resulta em inibição mais intensa dos neurônios nos núcleos ventral anterior e ventral lateral e ativação menos pronunciada das áreas motoras corticais. A consequência é a lentidão dos movimentos (bradicinesia) (BERNE; LEVY, 2009).

A **via direta** parece funcionar da seguinte maneira. Neurônios do estriado apresentam pouca atividade basal, mas, durante os movimentos, são ativados pelos impulsos do córtex. Em contraste, os neurônios do segmento interno do pálido apresentam alto nível de atividade basal. Quando o estriado é ativado, suas projeções inibitórias para o globo pálido diminuem a atividade dos neurônios do pálido. **Via indireta**, os neurônios do segmento externo do globo pálido são inibidos pelo GABA liberado pelos terminais estriados no globo pálido. O segmento externo desse gânglio, normalmente, libera GABA no núcleo subtalâmico e, portanto, inibe os neurônios subtalâmicos. Assim, a inibição do estriado sobre o segmento externo. Na via nigro estriada, a liberação de dopamina tem ação excitatória na via direta e ação inibidora na via indireta. Entretanto, esse é um tipo de efeito modulador. Ou seja, aparentemente, a dopamina está produzindo sua ação não pela geração de potenciais pós-sinápticos, mas alterando a resposta das células do estriado a outros transmissores. As diferentes ações das vias direta e indireta resultam de tipos diferentes de receptores de

dopamina, expressos pelas projeções espinhosas das células do estriado que contribuem para essas vias. (BERNE; LEVY, 2009).

A DP é uma doença multifatorial com forte componente ambiental. Menos de 10% da DP é herdada. A exposição ambiental a herbicidas e pesticidas tem sido associada a um risco aumentado de PD e altos níveis de  $\alpha$ -sinucleína no cérebro (CHEN et al., 2013; GOLDMAN., 2014; TANNER et al., 2011). O mecanismo de toxicidade parece envolver a inibição da função mitocondrial ou a indução de estresse oxidativo (TANNER et al., 2011).

O paciente que apresenta a doença de Parkinson tem uma série de sinais, que pioram com o decorrer da patologia, já que o mesmo apresenta tremor em repouso, constipação, dificuldades na deglutição, falta de equilíbrios, entre outros (RODRIGUES et al., 2002). Segundo Thanvi et al (2003), podem ocorrer transtornos psicológicos como: psicose, transtornos cognitivos e depressão.

É utilizada como agente terapêutico na reposição de dopamina a levodopa, que vem a ser associada com um inibidor de dopa-descarboxilase, que não penetra na barreira hematoencefálica, impedindo assim, a conversão de levodopa em dopamina (CARDOSO, 1995).

Segundo Ghani et al (2002) e Kim et al (2002), alterações metabólicas oriundas da DP causam danos oxidativos aos neurônios, que são bem suscetíveis a esses tipos de ataques e danos por radicais livres, sendo assim nutrientes com efeitos antioxidantes tais como vitaminas e minerais podem ser úteis para prevenir a destruição celular oriunda dessa oxidação.

O uso dos nutrientes com ênfase em nutrientes antioxidantes, visa a diminuição do estresse oxidativo, com isso contendo o avanço da patologia.

Com o intuito da geração de metabólitos específicos que podem ser usados na via metabólica da síntese de neurotransmissores que podem vir a reduzir a sintomatologia da Doença de Parkinson, bem como reações adversas provocadas pelo uso restrito da medicação, a suplementação dietética composta com antioxidantes e vitaminas poderia vir a ter melhora significativa.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar um levantamento bibliográfico destacando os principais alimentos que podem ser utilizados na alimentação de portadores da Doença de Parkinson como intuito de reduzir os sintomas normalmente associados a esta patologia.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Realizar uma revisão da literatura a respeito da fisiopatologia da Doença de Parkinson;
- ✓ Destacar os principais fármacos utilizados no tratamento da Doença de Parkinson, abordando mecanismos de ação destas drogas, reações adversas, que levam a prejuízo da ação destes bem como a nutrição dos pacientes;
- ✓ Abordar os principais alimentos que podem ser usados na dieta dos portadores desta patologia.

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura, com trabalhos científicos que estudam a Doença de Parkinson. Foi realizada uma pesquisa em base de dados onde a coleta ocorreu durante o período de junho de 2015 até novembro de 2018 nas bases de dados da SciELO (Scientific Electronic Library online), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SCIENCE DIRECT com as palavras chave: Lewy cells (células de Lewy), Vitamins (Vitaminas), Parkinson (parkinson), Alpha synuclein (alfa-sinucleína), Antioxidants (Antioxidantes). Com trabalhos dos últimos 10 anos.

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### 4.1 Aspectos gerais da Doença de Parkinson (DP)

Coube a James Parkinson, médico inglês, membro do colégio real de cirurgiões, nascido em 1755 e falecido em 1824, o mérito da descrição inicial da doença que hoje leva o seu nome. James Parkinson publicou muitos artigos científicos dentro da área médica e nas áreas de geologia, paleontologia e sociologia, além de ter sido considerado um reformador social para o seu tempo e um panfletário político radical, escrevendo sob o pseudônimo de "Old Hubert"<sup>1-4</sup>. Em 1871, Parkinson publicou em Londres um ensaio intitulado "AnEssayontheShaking Palsy"<sup>4</sup>, que vem a ser a primeira descrição mundial bem definida da DP (TEIVE., 1998).

A doença de Parkinson se dá pela destruição de neurônios compactos da substância negra do cérebro, principalmente, dos neurônios receptores de dopamina, afetando neurônios que estão presentes no "locus cerúleo" e na rafe, causando desequilíbrio nos níveis de dopamina, fazendo com que a mesma venha agir mais de forma indireta nos neurônios do segmento do globo pálido e, com isso, causando como grande consequência: a bradicinesia (BERNE; LEVY, 2009).

A dopamina é um neurotransmissor monoaminérgico, da família das catecolaminas e das feniletilaminas que desempenha vários papéis importantes no cérebro e no corpo. Os receptores de dopamina são subdivididos em D1, D2, D3, D4, e D5 de acordo com localização no cérebro e função. O cérebro contém várias vias dopaminérgicas, uma delas desempenha um papel importante no sistema de comportamento motivado a recompensa. A maioria das recompensas aumentam o nível de dopamina no cérebro, e muitas drogas viciantes aumentam a atividade neuronal da dopamina. A dopamina é produzida especialmente pela substância negra e na área tegmental ventral. A dopamina também está envolvida no controle de movimentos, aprendizado, humor, emoções, cognição e memória (MANDAL., 2018)

Segundo Barbosa et al. (2006), a Doença de Parkinson tem prevalência em idosos, sendo um dos problemas neurológicos mais comuns e intrigantes dos dias de hoje. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100 mil habitantes. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelam que 1% da população acima dos 65% anos sofre com DP. No Brasil, a estimativa é que, pelo menos, 200 mil pessoas tenham essa doença degenerativa do sistema nervoso central (FIOCRUZ, 2018).

A doença de Parkinson é uma doença claramente relacionada com a idade: acontecendo raramente em pessoas antes dos 50 anos, sua prevalência aumenta com a idade (RIJK; BRETELER; GRAVELAND, 1995). Esta doença pode ser menos comum em pessoas negras e asiáticas do que em pessoas brancas (Leon, 2003). Segundo Claveria et al (2002), há uma maior prevalência de DP nos homens do que nas mulheres, isso se dá devido a efeitos neuroprotetores dos estrogênios.

A DP é uma doença multifatorial com forte componente ambiental. Menos de 10% da DP é herdada. O mecanismo de toxicidade parece envolver a inibição da função mitocondrial ou a indução de estresse oxidativo (CHEN et al., 2013; GOLDMAN, 2014; TANNER et al., 2011).

Além disso, parece que os neurônios dopaminérgicos da substância negra exibem estresse mitocondrial particularmente elevado, e com isso, também elevados níveis de cálcio no citosol, o que promovem a agregação de  $\alpha$ -sinucleína (GAUTHIER et al., 2014; SURMEIER et al., 2017).

$\alpha$ -sinucleína é um agregado proteico com diâmetro aproximado de 15  $\mu$ m e junto com outras proteínas agregatórias ao se acumularem originam o corpúsculo de Lewy (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003).

#### **4.2 Possíveis causas para o desenvolvimento de DP**

As doenças do sistema nervoso podem ser causadas por grande variedade de distúrbios degenerativos, metabólicos, estruturais, neoplásicos ou inflamatórios que afetam os neurônios, da glia ou ambos (MC PHEE e GANONG., 2011).

No intestino, a  $\alpha$ -sinucleína é uma proteína na forma monomérica, que é liberada na forma de proteína livre dos neurônios para o espaço para-celular na forma de exossomos, pequenas vesículas de 40 a 100 nanômetros, podendo ser absorvido via endocitose por neurônios vizinhos (ANGOT et al., 2012; DESPLATS et al., 2009; DANZER et al., 2012; CORBILLE et al., 2016).

Em estudo realizado com boxeadores aposentados Filipinos, o Parkinsonismo teve uma frequência de 80,95%, sendo semelhante a outro estudo com boxeadores em que se mostrou que 87% dos boxeadores profissionais apresentavam evidências definitivas de danos cerebrais como observados em exames neurológicos, EEG, tomografias computadorizadas e testes neuropsicológicos (JAMORA et al., 2017).

Formas anormais de  $\alpha$ -sinucleína aparecem nos nervos entéricos antes de aparecer no cérebro e a injeção de  $\alpha$ -sinucleína anormal na parede do intestino se espalha para o nervo

vago. Células sensoriais do intestino conhecidas como células enteroendócrinas (EECs) contêm  $\alpha$ -sinucleína e realizam sinapses com nervos entéricos, proporcionando assim uma conexão do intestino com o cérebro. A propagação da  $\alpha$ -sinucleína patogênica, juntamente com fatores endógenos que tornam os neurônios susceptíveis ao dano (LIDDLE., 2018).

A alfa-sinucleína é uma proteína de 140 aminoácidos que tem propensão a misfold e agregado (ANGOT et al., 2012). Acredita-se que a  $\alpha$ -sinucleína dobrada mal tem a capacidade de se espalhar de célula para célula de uma maneira semelhante a um priON (DESPLATS et al., 2009; GOEDERT, 2015; HANSEN et al., 2011; LUK et al., 2012. OLANOW e PRUSINER, 2009).

### **4.3 Tratamentos para Doença de Parkinson**

#### **4.3.1 Tratamento medicamentoso**

O principal tratamento para o controle da doença de Parkinson é o medicamentoso, tendo como objetivo funcionar como repositor de dopamina, neurotransmissor utilizado com intuito de controlar os sintomas motores da doença (o tremor em repouso). Medicamentos à base de Levodopa são utilizados junto com uma substância dopa-descarboxilase, que não penetra na barreira hemato-encefalica, impedindo assim a conversão de levodopa em dopamina na periferia do sistema nervoso central e sim no seu destino final que é o SNC (CARDOSO, 1995). Com isso, esses inibidores previnem a formação de dopamina na periferia diminuindo os eventos, tais como náuseas, vômito e hipotensão ortostática, além de diminuir a dose da levodopa em 80% pelo aumento da sua biodisponibilidade (CREVOISIER et al., 2003).

Segundo Stocchi et al (2005) o uso excessivo de agentes dopaminérgicos no início da Doença de Parkinson mascara os efeitos da patologia, mas com o avanço da doença são necessárias doses maiores e fora dos horários prescritos em resposta a sinais e sintomas. O

tratamento excessivo dos pacientes com doença de Parkinson com L-DOPA pode resultar na doença de Coreia (BERNY e LEVY, 2009). Entre os pacientes que consomem a Levodopa, alguns relataram que tem movimentos involuntários (40%) e em outros casos (58%) tem como sono, dores estomacais, azia, constipação, dores no peito, salivação excessiva ou boca seca além de tonturas (MARCHI et al., 2013).

A dopamina liberada pelos neurônios da substância negra inibe os neurônios GABAérgicos estriais, com isso, a perda de neurônios da substância negra resulta na inibição do movimento involuntário, causado pela dopamina sintetizada e causa hiperatividade colinérgica relativa, de modo que leva a um aumento da atividade GABAérgica do estriado, contribuindo para que ocorra os tremores em repouso, sendo que os fármacos anticolinérgicos e os agonistas de dopamina tendem a estabelecer um equilíbrio substancial, evoluindo para um equilíbrio normal devido aos estímulos colinérgicos e dopaminérgicos (MC PHEE; GANONG, 2011).

A utilização de fármacos inibidores da enzima MAO-B tais como a Selegilina, bloqueia a enzima metabolizante da dopamina MAO-B, faz com que aumente a disponibilidade de dopamina, porém aumenta também a disponibilidade de serotonina, com isso essa maior disponibilidade de serotonina na fenda intra-sináptica vem a ativar mais os receptores serotoninérgicos e com (HEINONEN et al., 1991).

A ativação excessiva de receptores serotoninérgicos tanto central quanto nas periferias pode causar uma constelação de sintomas, incluindo entre esses um estado mental alterado, agitação e ansiedade, rigidez muscular (especialmente nas extremidades inferiores), hiperreflexia e hiperatividade autonômica (por exemplo, hipertensão, diaforese ou taquicardia (VOLPI-ABADIE; KAYE; KAYE, 2013).

A utilização de fármacos que contenham inibidores da enzima COMT, que vem a fazer com que barre o metabolismo da dopamina com isso aumentando a ação da dopamina proveniente do fármaco Levodopa, aumentando assim sua distribuição nos seus receptores, os fármacos utilizados como inibidores dessa enzima COMT são (Tolcapona e Entacapona) ambos apresentam limitações. A tolcapona atravessa a barreira hematoencefálica, inibindo a COMT cerebral, e tem como importante efeito adverso provocar hepatotoxicidade (KEATING; LYSING, 2005). A entacapona é considerada segura, porém, possui baixa biodisponibilidade oral, com ampla variação interindividual e taxas elevadas de abstinência (LEES, 2008).

Agonistas dopaminérgicos são agentes que se caracterizam por atuarem diretamente nos receptores dopaminérgicos, dispensando metabolização prévia, e por terem meia-vida

mais longa que a Levodopa (PIERCEY et al., 1998) Cald (2000) em um estudo com usuários de Pramipexole um tipo de fármaco relatou que seus usuários tinham como efeitos adversos a esse tipo de medicamento (sendo sonolência, náuseas, vômitos, alucinações e edema as causas mais comuns) Um efeito colateral possível de agonistas dopaminérgicos que despertou grande controvérsia foi indução de sonolência, com ocorrência de ataques súbitos de sono, tendo relação com a dose da medicação (quanto mais alta, maior a chance de ocorrer sonolência). A hipótese atual é que o mecanismo fisiopatológico por trás deste efeito colateral é estimulação excessiva de receptores 5-HT-2B no paciente com DP (RASCOL et al., 2004).

Segundo Lang et al., (1998), os anticolinérgicos foram utilizados empiricamente na DP desde longa data e sua atuação hoje pode ser explicada pela preponderância de acetilcolina observada no estriado dos pacientes com diminuição da neurotransmissão dopaminérgica a partir da substância negra. Estas drogas são razoavelmente eficazes sobre o tremor e a rigidez muscular, mas a atuação sobre a acinesia, que é o sintoma mais debilitante da DP, é desprezível. Reservamos os anticolinérgicos para aqueles pacientes com formas unilaterais ou predominantemente assimétricas e nos quais a acinesia não é significativa. O uso é limitado pelo aparecimento de efeitos colaterais periféricos (boca seca, obstipação, retenção urinária, turvação visual) e centrais (sonolência, confusão mental, delírios e alucinações) que são muito mais frequentes a partir dos 65 anos e nos pacientes com algum grau de declínio cognitivo. É importante salientar que os anticolinérgicos estão contraindicados nos pacientes com glaucoma e prostatismo.

#### **4.3.2 TRATAMENTO CIRURGICO**

Os pacientes podem ser submetidos a uma cirurgia para melhorar os sintomas do Parkinson. O tratamento cirúrgico que se tornou rotina foi a estimulação cerebral profunda (DBS), que tem como objetivo implantar um estimulador cerebral para controlar os sintomas motores. Esse tipo de tratamento mostrou bons resultados no manejo das complicações motoras da doença, porém os efeitos não motores (principalmente cognição e funcionamento psicológico) são inconsistentes (ZAHODNE et al., 2009; RIEUET et al., 2011).

Muslimovic et al., (2009), Tendrus et al., (2013) e Janvin et al., (2003), avaliaram as áreas não motoras envolvidas na DP, e demonstraram que as áreas mais afetadas são as funções executiva, memória, linguagem e habilidade visuo-espaciais. Embasado nesses sintomas que afetam a qualidade de vida dos pacientes de Parkinson, sendo assim vem a ser contraindicado o tratamento com DBS. A identificação precoce é, portanto, importante para

saber o tempo necessário para a reabilitação antes da cirurgia (SOBREIRA et al., 2015; BEATO et al., 2012).

Segundo um estudo feito por Zahodne et al., (2011) com 96 pacientes com DP, foi identificado como único preditor de compulsão alimentar o tratamento por DBS, pois o estudo mostrou uma associação entre o núcleo-subtalâmico e a terapia, causando assim excesso na alimentação pelo paciente. Segundo Novakova et al., (2011), após 6 meses de cirurgia, os níveis de grelina aumentam significativamente comparados a antes da cirurgia. Mudanças nas funções cognitivas e nos processos emocionais podem ser efeitos colaterais do DBS (CASTRIOTO et al., 2014; JAHANSHAH, 2013; TROSTER, 2009).

Uma palidotomia envolve a destruição de uma região do cérebro responsável pelo controle do movimento no globo pálido, podendo ser uni ou bilateral. Os efeitos adversos podem incluir hemorragia, fraqueza, deficiências de visão e fala, e confusão. (MEDTRONIC., 2018).

A palidotomia está indicada nas formas complicadas com flutuações e discinesias que não foram satisfatoriamente controladas com as medidas já anteriormente mencionadas. A resposta neste grupo de pacientes é surpreendente, havendo muitas vezes, além da melhora das flutuações e da discinesia, uma redução nas doses dos anti-parkinsonianos (FERRAZ et al., 1998a); (LANG et al., 1997).

A talamotomia é um procedimento cirúrgico onde a uma destruição da região talâmica do cérebro (FERRAZ et al., 1998).

A talamotomia é melhor indicada naqueles pacientes com predomínio de tremor e em formas unilaterais ou predominantemente assimétricas e que não toleram nenhum dos medicamentos disponíveis (FERRAZ et al., 1998). A talamotomia ventro-lateral (TVL) unilateral (núcleo ventral intermédio- VIM- e/ou ventral oral posterior – VOP) foi indicada nos casos em que havia predomínio de tremor e/ou rigidez no dimídio contralateral ( escolheu o dimídio mais acometido e, nos quadros simétricos, aquele que poderia beneficiar mais o paciente, levando em consideração se ele era destro ou canhoto).

Chapman., Silva., Santan., (1999) observaram que com o passar dos anos, problemas psiquiátricos graves surgiram nos pacientes que faziam este tipo de cirurgia. Eles gradualmente ficaram impulsivos e insensíveis aos sentimentos de outras pessoas. Eles não tinham quaisquer sentimentos de culpa ou ansiedade sobre os seus atos anti-sociais e o sofrimento que eles causaram a outras pessoas.

#### **4.3.3 TRATAMENTO POR SUPLEMENTAÇÃO DE NUTRIENTES**

Além dos tratamentos medicamentoso e cirúrgico, os pacientes com DP podem ter excelentes resultados quando associada uma dieta que fornece elevados níveis de substratos variados para a produção de hormônios. O tratamento dietético pode ser embasado no consumo de colina e vitamina do complexo B que tem ações metabólicas para os fosfolipídios de membrana, sendo uma precursora da fosfatidilserina e fosfatidilcolina, fosfolipídios presentes nas membranas celulares inclusive nas dos neurônios (TAN, 1998; ZEISEL, 2010). A fosfatidilserina está localizada ao lado do cortisol da membrana lipídica das células e pode oferecer neuro-proteção por inibir a formação de fragmentos beta-amiloides da Doença de Alzheimer, sendo positiva na diminuição de declínio cognitivos a fosfatidilserina bovina (WOLLEN, 2010).

Em humanos, os ácidos linoleicos (18:2n-6, AL) e alfa-linolênico (18:3n-3, AAL) são necessários para manter sob condições normais, as membranas celulares, as funções cerebrais e a transmissão de impulsos nervosos. Esses ácidos graxos também participam da transferência do oxigênio atmosférico para o plasma sanguíneo, da síntese da hemoglobina e da divisão celular, sendo denominados essenciais por não serem sintetizados pelo organismo a partir dos ácidos graxos provenientes da síntese *de novo* (YOUDIM et al.,2000; YEHUDA., 2002).

Com o envelhecimento do indivíduo, há um aumento do estresse oxidativo, que atua reduzindo os níveis do "NADH" e do "Ácido Araquidônico" no cérebro. Esse processo resulta em um aumento na proporção de colesterol no cérebro e ocorre em maior intensidade nas doenças de Alzheimer, Parkinson e na esclerose lateral amiotrófica(SIMONIAN; COYLE, 1996).

O ferro está relacionado com o consumo de proteínas e consumo energético em pacientes portadores da DP, sendo que o ferro aumenta a produção de radicais livres, resultando em estresse oxidativo, com degeneração dos neurônios dopaminérgicos na DP (KAUR et al., 2004). Além disso, em estudo realizado por Powers et al. (2003), constatou que existe forte associação entre o ferro ingerido na dieta e a Doença de Parkinson onde o ferro vem a contribuir para a agregação de alfa-sinucleína cerebral.

Segundo Lewerin et al. (2005), a deficiência de vitamina B<sub>6</sub> pode contribuir para o aumento da hiper-homocisteinemia. Em estudo feito por Bottiglieri et al (2005) concluiu-se que a prevalência de hiper-homocisteinemia encontrou-se inversamente correlacionada com o desenvolvimento motor e a performance cognitiva na doença de Parkinson. Tem-se discutido o papel da neurotoxicidade da homocisteína sobre o tecido nervoso na doença de Parkinson.

Comparando os valores de recomendação da ingestão diária de B<sub>6</sub>, observa-se adequação da ingestão desta vitamina, quando comparada à ingestão da população brasileira (IBGE, 2011).

Neste sentido, o folato e as vitaminas B<sub>6</sub> (piridoxina) e B<sub>12</sub> (cobalamina) atuam no ciclo de depuração da homocisteína, com a função de preservar a integridade do sistema nervoso central e sendo importante para a função motora e cognitiva (SACHDEV; 2004; VALKOVIC et al., 2005; DALY et al., 1997; BRYAN, 2002).

A homocisteína é um aminoácido regulado pelos níveis adequados de folato e das vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> no organismo, sendo o folato o mais importante. A deficiência de folato no ciclo metabólico da homocisteína eleva sua concentração no plasma, o que tem sido associado com doença cerebrovascular, derrame cerebral e desordens psiquiátrica e neural, incluindo a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson (KIM et al., 2002).

A vitamina E é o termo genérico de um grupo de compostos conhecidos como tocoferóis e tocotrienos. O  $\alpha$ -tocoferol tem alta atividade biológica e, de todos os tocoferóis e tocotrienos é o maior complexo encontrado nos tecidos de humanos e animais, além de ser o mais estudado, devido ao seu efetivo poder antioxidante (EBADI et al., 1996; VATASSERY et al., 1999). Sendo os lipídios parte integrante de todas as membranas celulares, estes são vulneráveis à destruição pela ação oxidativa dos radicais livres. O  $\alpha$ -tocoferol é apropriado para interceptação, por vias enzimáticas, dos radicais livres, prevenindo assim uma reação em cadeia de destruição lipídica celular (HIGDON, 2004). Vatassery et al., (1999) relataram que uma alta ingestão de vitamina E pode exercer proteção celular neural, vide efeito antioxidante contra a doença de Parkinson. Ainda segundo esses autores, observação similar foi feita com a população americana retardou o estresse oxidativo.

Entretanto, segundo Schapira (2004), o uso de altas doses de vitamina E em pacientes com diagnóstico recente da doença não tem benefícios a longo prazo. O autor também colocou que a vitamina E pode não ser o melhor antioxidante, e sua concentração no cérebro pode ser limitada.

A vitamina C (ácido ascórbico) é um importante antioxidante que promove proteção aos neurônios do dano oxidativo direta e indiretamente, além de restaurar a forma reduzida da vitamina E (PARASKEVAS et al., 2003). Segundo Espósito et al. (2002), em seu estudo, diz que a ingestão dietética de vitamina C na DP interage com a vitamina E., causando, assim aumento no seu poder antioxidante. Suplementação usando a combinação de vitamina E e vitamina C tem sido usada em pacientes com doenças neurodegenerativas, entre elas a doença de Parkinson, devido ao importante papel da vitamina C na manutenção das concentrações de vitamina E (PRASAD et al., 1999; HATHCOCK et al., 2005).

Em estudos experimentais, a L-dopa causou aumento da síntese celular de homocisteína e, conseqüentemente, hiper-homocisteinemia, sendo observado que o efeito é acentuado quando o metabolismo da homocisteína está prejudicado pela deficiência metabólica de folato (MILLER et al., 2003).

Mattson e Shea (2003) citaram que o tratamento com levodopa promove a depleção de grupos metil e, conseqüentemente, uma elevada concentração de homocisteína plasmática. Os últimos achados sugerem que a deficiência orgânica de folato e a hiper-homocisteinemia interferem na integridade funcional dos neurônios dopaminérgicos. Esses autores relataram também que as vitaminas B<sub>12</sub> e B<sub>6</sub> promovem uma proteção adicional no tratamento da doença, assim como o folato.

## **5CONCLUSÃO**

Após as pesquisas realizadas, entende-se que uma alimentação saudável que atinja todas as necessidades energéticas do seu consumidor, com quantidade ideal de alimentos antioxidantes vem a ser ideal em termos tanto de proteção quanto de controle de possíveis

sintomas, sendo assim o controle dietético eficaz como um possível ou eventual tratamento de controle dos sintomas da Doença de Parkinson.

Tendo em vista que nessa alimentação rica em antioxidantes, estejam presentes antioxidantes tais como Vitamina E, Vitamina C, Vitaminas do complexo B, principalmente as ricas em Colina e Vitamina B6 (piridoxina) pois ajuda no metabolismo da dopamina, além de diminuir os níveis de homocisteína. Com isso evitando a precursão do mal de Parkinson.

Outras vitaminas importantes utilizadas são o Folato e a Vitamina B12 pois além de agirem como protetores celulares, atuam firme mente no controle da Homocisteína.

Há também a utilização de gorduras do tipo ômega-3, que vem a agir de modo anti-inflamatório e antioxidante no metabolismo cerebral, com isso, contribuindo também para possíveis êxitos no controle da patologia de Parkinson.

## REFERÊNCIAS

ANGOT, E.; BRUNDIN, P. Dissecting the potential molecular mechanisms underlying  $\alpha$ -synuclein cell-to-cell transfer in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 15, p. S143-S147, 2009.

Crevoisier, C.; MONREAL, A.; METZGER, B.; NILSEN, T.; Comparative single and multiple dose pharmacokinetics of levodopa and 3-O-methyldopa following a new dual-release and a conventional slow-release formulation of levodopa and benserazide in healthy volunteers.

**European Neurology**. 2003; 49:9-44. <https://doi.org/10.1159/000067025>.

BENITO-LEON, J.; BERMEJO-PAREJA, F.; RODRIGUEZ, J.; MOLINA, J. A.; GABRIEL, R.; MORALES, J. M. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. **Movement Disorders**, v. 18, n. 3, p. 267-274.

BOTTIGLIERI, T., DIAZ-ARRASTIA, R. Hyperhomocysteinemia and cognitive function: more than just a casual link? **American Journal Clinical Nutrition**. 82, n. 3, p. 493-494, 2005.

BRYAN, J.; CALVARESI, E.; HUGHES, D. Short-term folate, vitamin B-12 or vitamin B-6 supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages. **The Journal of nutrition**, v. 132, n. 6, p. 1345-1356, 2002.

CARDOSO, F. Treatment of Parkinson's disease. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 53, n. 1, p. 1-10, 1995.

CASTRIOTO, A.; LHOMMÉE, E.; MORO, E.; KRACK P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 3, p. 287-305, 2014.

CHAPMAN, A. H.; SILVA, D. V.; SANTANA, M. C. Talamotomia e palidotomia esterotáxica no tratamento da doença de Parkinson. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, v. 57, n. 1, p. 151-2, 1999.

CLAVERÍA, L. E.; DUARTE, J.; SEVILLANO, M. D.; PÉREZ-SEMPERE, A.; CABEZAS, C.; RODRÍGUEZ, F.; PEDRO-CUESTA, J. Prevalence of Parkinson's disease in Cantalejo, Spain: a door-to-door survey. **Movement Disorders**, v. 17, n. 2, p. 242-249. 2002.

CORBILLÉ, A. G. Détection et caractérisation de l' $\alpha$ -synucléine dans le système nerveux entérique en conditions physiologiques et dans la maladie de Parkinson. 2016. Thèse (Doctorat en Biologie)–

DALY, D.; MILLER, J. W.; NADEAU, M. R.; SILHUB, J. The effect of L-dopa administration and folate deficiency on plasma homocysteine concentrations in rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 8, n. 11, p. 634-640, 1997.

DANZER, K. M.; KRANICH, L. R.; RUF, W. P.; CAGSAL-GETKIN, O.; WINSLOW, A. R.; ZHU, L.; VANDERBURG, C. R.; MCLEAN, P. J Exosomal cell-to-cell transmission of alpha synuclein oligomers. **Molecular neurodegeneration**, v. 7, n. 1, p. 42, 2012.

DE LAU, L.M.; KOUDSTAAL, P.J.; WITTEMAN, J.C.; HOFMAN, A.; BRETELER, M.M.; Dietary folate, vitamine B12, and vitamine B6 and the risk of parkinson's disease, **Neurology**. Vol 67, Number 315. 2006.

EBADI, M.; SRINIVASAN, S. K.; BAXI, M. D. Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. **Progress in neurobiology**, v. 48, n. 1, p. 1-19, 1996.

Ferraz et al. Talamotomia e palidotomia estereotáxica no tratamento da doença de Parkinson. **Arquive. Neuro-Psiquiatria**. vol.57 n.1 São Paulo Mar.1999.

FERRAZ, F. P.; AGUIAR, P.; FERRAZ, H. B.; BIDÓ, J. O.; BOUZA, A. A.; ANDRADE, L. A. F. D.

Stereotaxic thalamotomy and pallidotomy with computerized planning without ventriculography in Parkinson's disease: short-term evaluation of motor function in 50 patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 4, 789-797, 1998.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIO CRUZ. **Fiocruz vai produzir medicamento para mal de Parkinson**. Disponível em: <http://www.canal.fiocruz.br/destaque/index.php?id=769>. Acesso em: 15 nov. 2018.

HEINONEN, E. H.; LAMMINTAUSTA, R. A review of the pharmacology of selegiline. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 84, n. 136, p. 44-59, 1991.

Higdon J, Vitamin E. Oregon State: 2004 (serial on line). [acesso 2006 jan16]. Disponível em: URL:<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/vitaminE/index.html>.

Iacono RP, Henderson JM, Lonser RR. **Combined stereotactic thalamotomy and posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease.** *J Image Guided Surg* 1995;1:133-140.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. PESQUISA DE ORÇAMENTOS FAMILIARES – POF. **Análise do consumo alimentar pessoal do Brasil.** Rio de Janeiro: IBGE; 2011.

KAUR, D.; ANDERSEN, J. Does cellular iron dysregulation play a causative role in Parkinson's disease? **Ageing research reviews**, v. 3, n. 3, p. 327-343, 2004.

KIM, J. M.; LEE, H.; CHANG, N. Hyperhomocysteinemia due to short-term folate deprivation is related to electron microscopic changes in the rat brain. **The Journal of nutrition**, v. 132, n. 11, p. 3418-3421, 2002.

KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne & Levy - Fisiología.** 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 964 p.

LANG, A. E.; LOZANO, A. M.; MONTGOMERY, E.; DUFF, J.; TASKER, R.; HUTCHINSON, W. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 15, p. 1036-1043, 1997.

LEWERIN, C.; MATOUSEK, M.; STEEN, G.; JOHANSSON, B.; STEEN, B.; NILSSON-EHLE, H. Reduction of plasma homocysteine and serum methylmalonate concentrations in apparently healthy elderly subjects after treatment with folic acid, vitamin B 12 and vitamin B 6: a randomised trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, n. 11, p. 1426, 2003.

LIDDLE, R. A. Parkinson's disease from the gut. **Brain research**, v. 1693, p. 201-206, 2018.

MAHAM, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia.** 13ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Pag 952.

MARCHI, K. C.; CHAGAS, M. H. N.; TUMAS, V.; MIASSO, A. I.; CRIPPA, J. A. S.; TIRAPELLI, C. R. Adherence to medication among patients with Parkinson's disease treated at a specialized outpatient unit. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 3, p. 855-862, 2013.

MATTSON, M. P.; SHEA, T. B. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. **Trends Neuroscience**, v. 26, n. 3, p. 137-146, 2003.

MCPHEE, S. J.; GANONG, W. F. **Fisiopatologia da Doença**: uma introdução à medicina clínica. 5. ed. São Paulo: AMGH Editora, 2015. 784 p.

MEDTRONIC., Doença de Parkinson, opções de tratamento. acesso em 16/11/2018  
<https://www.medtronic.com/au-en/your-health/treatments-therapies/parkinsons-disease.html>.

MUSLIMOVIC, D; POST, B.; SPEELMAN, J. D.; HAAN, R. J.; SCHMAND, B. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. **Neurology**, v. 70, n. 23, p. 2241-2247, 2008.

NOVÁKOVÁ, L.; HALUZÍK, M.; JECH, R.; URGOSIK, D.; RUZICKA, F.; RUZICKA, E. Hormonal regulators of food intake and weight gain in Parkinson's disease after subthalamic nucleus stimulation. **Neuroendocrinology Letters**, v. 32, n. 4, p. 437-441, 2011.

PARASKEVAS, G. P.; KAPAKI, E.; PETROPOULOU, O.; ANAGNOSTOULI, M.; VAGENAS, V.; PAPAGEORGIOU, C. Plasma levels of antioxidant vitamins C and E are decreased in vascular parkinsonism. **Journal of the neurological Sciences**, v. 215, n. 1-2, p. 51-55, 2003.

POWERS, K. M.; SMITH-WELLER, T.; FRANKLIN, G. M.; LONGSTRETH, W. T. JR.; SWANSON, C. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. **Neurology**, v. 60, n. 11, p. 1761-1766, 2003.

RCOM-H'CHEO-GAUTHIER, A.; GOODWIN, J.; POUNTNEY, D. Interactions between calcium and alpha-synuclein in neurodegeneration. **Biomolecules**, v. 4, n. 3, p. 795-811, 2014.

RIEU, I.; DEROST, P.; ULLA, M.; MARQUES, A.; DEBILLY, B.; CHAZERON, I.; CHEREAU, I.; LEMAIRE, J. J.; BOIRIE, Y.; LIORCA, P. M.; DURIF, F.; Body weight gain and deep brain stimulation. **Journal of the neurological sciences**, v. 310, n. 1-2, p. 267-270, 2011.

RIJK, M. C.; TZOURIO, A.; BRETELER, M. M.; DARTIQUES, J. F.; AMADUCCI, L.; POUSA, S. L.; BERTRAN, J.M.M.; ALPÉROVITCH, U.M.; ROCCA, W.A.; Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. **Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. v. 62, n. 1, p. 2143–2146, 1995.

Rodger A. Liddle Doença de Parkinson do intestino – ScienceDirect Pesquisa do cérebro Volume 1693, Parte B , 15 de agosto de 2018 , páginas 201-206.

RODRIGUES, M. A.; CEHELLA, M. A alimentação na doença de Parkinson. **Disciplinarum Scientia Saúde**, v. 3, n. 1, p. 13-22, 2016.

SACHDEV, P. Homocisteína e transtornos psiquiátricos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 1, p. 50-6, 2004.

SCHAPIRA, A. H. V. Disease modification in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 3, n. 6, p. 362-368, 2004.

SIMONIAN, N. A.; COYLE, J. T. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 36, n. 1, p. 83-106, 1996.

SOBREIRA, E.; PENA-PEREIRA, M. A.; ECKELI, A. L.; SOBREIRA-NETO, M. A.; CHAGAS, M. H.; FOSS, M. P.; CHOLERTON, B.; ZABETIAN, C. P.; MATA, I.F.; TUMAS, V.; Screening of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnostic validity of the Brazilian versions of the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 73, n. 11, p. 929-933, 2015.

STOCCHI, F.; VACCA, L.; RUGGIERI, S.; OLANOW, C. W. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. **Archives of neurology**, v. 62, n. 6, p. 905-910, 2005.

SUN, A.Y.; WANG, Q.; SIMONYI, A.; SUN, G.Y.; botanical phenolics and brain health, neuromolecular medicine. v. 10 pagine 259-274. 2008.

SURMEIER, D. J.; HALLIDAY, G. M.; SIMUNI, T. Calcium, mitochondrial dysfunction and slowing the progression of Parkinson's disease. **Experimental neurology**, v. 298, p. 202-209, 2017.

TAN, J.; BLUML, S.; HOANG, T.; DUBOWITZ, D.; MEVENKAMP, G. ROSS, B. Lack of effect of oral choline supplement on the concentrations of choline metabolites in human brain. **Magnreson medic**. V. 39 N 1005, 1998.

THANVI, B. R.; MUNSHI, S. K.; VIJAYKUMAR, N. L. O. T. C.; LO, T. C. N. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. **Postgraduate Medical Journal**, v. 79, n. 936, p. 561-565, 2003.

VALKOVIC, P.; BENETEN, J.; BLAŽIČEK, P.; VALCOVIČOV, L.; GMITTEROV, K.; KUKUMBERG, P. Reduced plasma homocysteine levels in levodopa/entacapone treated Parkinson patients. **Parkinsonism & related disorders**, v. 11, n. 4, p. 253-256, 2005.

VATASSERY, G. T.; BAUER, T.; DYSKEN, M. High doses of vitamin E in the treatment of disorders of central nervous system in the ages. **American Journal Clinic Nutrition**, v. 5, n. 11, p. 949-960, 2006.

VOLPI-ABADIE, J.; KAYE, A. M.; KAYE, A. D. Serotonin syndrome. **The Ochsner Journal**, v. 13, n. 4, p. 533-540, 2013.

WOLLEN, K.A.; Alzheimer's disease: the pros and cons of pharmaceutical, nutritional, botanical, and stimulatory therapies, with a discussion of treatment strategies from the perspective of patients and practitioners, **Alternative Medicine Review**, Vol. 15. Number.3, 2010

YEHUDA, S.; RABINOVITZ, S.; CARASSO, R. L.; MOSTOFISKY, D. I. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. **Neurobiology of aging**, v. 23, n. 5, p. 843-853, 2002.

YOUDIM, K. A.; MARTIN, A.; JOSEPH, J. A. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 18, n. 4-5, p. 383-399, 2000.

ZAHODNE, L.B.; OKUN M.S.; FOOTE, K.D.; FERNANDEZ, H.H.; RODRIGUEZ, R.L.; WU, S.S.; KIRSCH-DARROW, G.; JACOBSON, C.E.; ROSADO, C.; BROWES, D.; .Greaterimprovement in qualityoflifefollowing unilateral deepbrainstimulationsurgery in theglobuspallidus as comparedtothesubthalamicnucleus.. **Journal ofneurology**. 2009; 256 (8): 1321-9.

ZAHODNE, L. B.; SUSAÇA. F.; BOWERS, D.; ONG, T. L.; JACOBSON. E. C., OKUN, E. M.; RODRIGUES, R.L; MALATY, I. A.; FOOTE, K. D.; FERNANDEZ, H.H.;BingeEating in Parkinson'sDisease: Prevalence, Correlates andtheContributionofDeepBrainStimulation.**The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, Vol. 23. Num.1, p. 56-62, 2011.

TEIVE, H.A.G.; o papel de charcot na doença de Parkinson. ARQUIVOS DE NEUROPSIQUIATRIA. vol.56 n.1 São Paulo Mar. 1998

DAUER, W.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson'sdisease: MechanismandModels. neuron, **New York**, v. 39, n. 6, p. 889-909, 2003.

MANDAL, A.; control of prolactin secretion. **News medical life sciences**. 2018. Acessoem 15/12/2018. [https://www.news-medical.net/health/dopamine-functions-\(portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/dopamine-functions-(portuguese).aspx).

ANGOT, E.; STEINER, J.A.; TOMÉ, C.M.L.; EKSTRÖM, P.; MATTSSON B.; BJÖRKLUND. A.; BRUNDIN, P.Alpha-SynucleinCell-to-CellTransferandSeeding in GraftedDopaminergicNeurons *In Vivo*. PLOS/ONE. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039465>. 2012.

DESPLATS, P.; LEE, H.J.; BAE, E.J.; PATRICK, C.; ROCKENSTEIN, E.; CREWS, L.; SPENCER, B.; MASLIAH, E.; LEE, S.J.; Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of  $\alpha$ -synuclein.

**Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.** Volume 106, Issue 31, Pages 13010-13015. 2009.

GOEDERT, M.; Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A $\beta$ , tau, and  $\alpha$ -synuclein. **SCIENCE TOTAL SEQ TM.** Vol. 349, Issue 6248, 1255555. DOI: 10.1126/science.1255555.2015.

HANSEN, C.; ANGOT, E.; BERGSTROM, A.L.; STEINER, J.A.; PIERI, L.; PAUL, G.; OUTEIRO, T.F.; MELKI, R.; KALLUNKI, P.; FOG, K.; LI, J.Y.; BRUNDIN, P.;  $\alpha$ -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. **Journal of Clinical Investigation.** Volume 121, Issue 2, Pages 715-725. 2011.

LUK, K.C.; KEHM, V.; CARROLL, J.; ZHANG, B.; O'BRIEN, P.; TROJANOWSKI, J.Q.; LEE, V.M.A.; Pathological  $\alpha$ -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. **Science.** Volume 338, Issue 6109, Pages 949-953. 2012.

OLANOW, C.W.; PRUSINER, S.B.; Is Parkinson's disease a prion disorder?. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.** Volume 106, Issue 31. Pages 12571-12572. 2009.