



Neuroplasticidade na Doença de Parkinson: Mecanismos e Implicações Terapêuticas

Neuroplasticity in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications

Samuel Belonato Bertolace

Acadêmicos do 3º período de Medicina - UNIFACIG

Gabriela Lopes Nunes

Acadêmicos do 3º período de Medicina - UNIFACIG

Resumo: A doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo progressivo, caracterizado pela degeneração de neurônios dopaminérgicos e por sintomas motores (bradicinesia, tremor de repouso, rigidez, instabilidade postural), além de alterações cognitivas e autonômicas. Estudos recentes demonstram que, mesmo com degeneração neuronal, o cérebro mantém uma capacidade significativa de reorganização estrutural e funcional — a neuroplasticidade. Este estudo de revisão analisa os principais mecanismos neurofisiológicos relacionados à neuroplasticidade na DP, discute evidências de neuroimagem, investiga intervenções terapêuticas que visam estimular essa plasticidade e propõe caminhos integrativos para o tratamento da doença.

Palavras-chave: doença de Parkinson; neuroplasticidade; dopamina; gânglios da base; estimulação cerebral profunda.

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by dopaminergic neuron loss and motor symptoms such as bradykinesia, resting tremor, rigidity, and postural instability, along with cognitive and autonomic impairments. Recent studies demonstrate that even in the context of neuronal degeneration, the brain retains a notable capacity for structural and functional reorganization — neuroplasticity. This review article explores the main neurophysiological mechanisms involved in neuroplasticity in PD, discusses neuroimaging evidence, investigates therapeutic interventions aimed at stimulating neuroplasticity, and suggests integrative therapeutic approaches.

Keywords: Parkinson's disease; neuroplasticity; dopamine; basal ganglia; deep brain stimulation.

OBJETIVO

- Investigar os mecanismos neurofisiológicos relacionados à neuroplasticidade na doença de Parkinson.
- Analisar evidências de reorganização neural obtidas por meio de estudos de neuroimagem e modelos experimentais.
- Explorar abordagens terapêuticas que visam promover plasticidade funcional e estrutural no cérebro de pacientes com DP.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma das condições neurodegenerativas mais comuns, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Sua fisiopatologia é centrada na degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta, levando a uma disfunção nos circuitos dos gânglios da base e à consequente manifestação dos sintomas motores clássicos ⁽¹⁾.

Contudo, a compreensão atual da DP evoluiu para incluir a plasticidade neural — a capacidade do sistema nervoso central de modificar suas conexões e reorganizar-se em resposta a estímulos internos e externos. A neuroplasticidade, mesmo diante da degeneração, pode contribuir para compensações funcionais, abrindo possibilidades terapêuticas que ultrapassam o mero alívio sintomático ⁽²⁾.

REVISÃO DA LITERATURA

Fisiopatologia e Neuroplasticidade na DP

A principal característica da DP é a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, resultando em desequilíbrio entre as vias direta e indireta dos gânglios da base. Isso prejudica o controle motor fino e a iniciação do movimento ⁽³⁾. Ainda assim, o cérebro tenta compensar essas perdas por meio de mecanismos plásticos, como a potencialização de longo prazo (LTP) e a depressão de longo prazo (LTD) nos núcleos corticoestriatais ⁽⁴⁾.

Evidências por Neuroimagem

Estudos com fMRI e PET scan mostraram que pacientes com DP apresentam ativação compensatória de áreas corticais motoras secundárias, como o córtex pré-motor e o córtex parietal, sugerindo reorganização funcional ⁽⁵⁾. Essa atividade pode refletir tentativas adaptativas do cérebro para manter o controle motor, apesar da disfunção basal.

Abordagens Terapêuticas

A estimulação cerebral profunda (DBS) do núcleo subtalâmico promove não só o alívio dos sintomas, mas também reorganizações funcionais em redes cerebrais envolvidas no movimento ⁽⁶⁾. Além disso, a prática de exercícios físicos regulares, especialmente aqueles baseados em ritmo e coordenação, aumenta a liberação de BDNF e estimula a neurogênese no hipocampo ⁽⁷⁾. Intervenções farmacológicas, como o uso de agonistas dopaminérgicos, também parecem influenciar a plasticidade sináptica ⁽⁸⁾.

DISCUSSÃO

A neuroplasticidade na Doença de Parkinson (DP) oferece uma janela terapêutica promissora em meio ao cenário de neurodegeneração progressiva. A despeito da morte neuronal dopaminérgica, o cérebro mantém certo grau de flexibilidade funcional e estrutural, capaz de reorganizar circuitos, estabelecer sinapses compensatórias e até recrutar áreas adjacentes para funções motoras e cognitivas (^{2, 5}).

Estudos têm demonstrado que os circuitos corticoestriatais, especialmente os que envolvem o córtex motor suplementar, córtex pré-motor e o giro cingulado, apresentam atividade aumentada em pacientes parkinsonianos submetidos a reabilitação motora ou treinamento intensivo (^{5, 9}). Essa reorganização, observada por neuroimagem funcional, parece refletir uma tentativa do cérebro em restaurar a atividade motora prejudicada pela disfunção dos gânglios da base (⁶). Um estudo de Helmich *et al.* (2010) revelou que, após depleção dopaminérgica, ocorre um aumento compensatório da conectividade funcional entre o córtex motor e áreas associativas frontais, sugerindo plasticidade funcional adaptativa (⁵).

Entretanto, nem toda plasticidade é benéfica. A chamada plasticidade mal-adaptativa pode surgir em resposta à medicação dopaminérgica crônica, como no caso das discinesias induzidas por levodopa. Essas alterações refletem padrões anormais de sinaptogênese e hiperexcitabilidade no estriado, levando a movimentos involuntários que limitam a eficácia terapêutica da medicação (¹⁰). Beeler *et al.* (2010) apontam que alterações nos padrões de liberação de dopamina e glutamato podem desregular a aprendizagem motora e perpetuar circuitos patológicos (¹⁰).

O exercício físico, sobretudo aquele que envolve tarefas complexas e ritmo (ex: dança, boxe adaptado), tem se destacado como um potente modulador da plasticidade. Petzinger *et al.* (2013) mostraram que tais intervenções aumentam os níveis de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), promovem neurogênese e fortalecem sinapses corticoestriatais em modelos de DP (⁷). Fisher *et al.* (2008) também observaram melhora significativa da excitabilidade corticomotora e do desempenho motor em pacientes com DP submetidos a programas de exercício regular (¹¹).

A estimulação cerebral profunda (DBS), além de modular circuitos patológicos, parece promover mudanças funcionais duradouras. Estudos de neuroimagem indicam que a DBS do núcleo subtalâmico restaura parcialmente a conectividade entre áreas motoras e pré-frontais, sugerindo que seu efeito terapêutico vai além da inibição local, alcançando redes funcionais amplas (⁶).

Recentemente, tem ganhado atenção o papel do eixo intestino-cérebro na modulação da plasticidade cerebral. O microbioma intestinal pode influenciar a expressão de citocinas inflamatórias e a disponibilidade de neurotransmissores como serotonina e dopamina, além de interferir nos níveis de BDNF (¹²). Bedarf *et al.* (2017) demonstraram que pacientes com DP apresentam alterações no perfil microbiano intestinal já nos estágios iniciais, o que levanta hipóteses sobre

intervenções dietéticas e probióticas como potenciais moduladores indiretos da plasticidade neural ⁽¹²⁾.

Do ponto de vista fisiológico, compreender a neuroplasticidade implica integrar múltiplos processos, incluindo a modulação dopaminérgica da plasticidade sináptica, o equilíbrio entre vias direta e indireta nos gânglios da base, e a participação de áreas extramotoras na adaptação cerebral ^(3,4). Já para a prática clínica, esse conhecimento estimula a adoção de terapias personalizadas e combinadas, que não se limitem à dopaminoterapia, mas que incluam treinamento motor, intervenções cognitivas e DBS de forma coordenada.

Por fim, a neuroplasticidade na DP também representa uma rica área de pesquisa translacional. Estudos que utilizam modelos animais, ensaios clínicos com estimulação não invasiva (como tDCS ou TMS), e análises longitudinais por neuroimagem funcional podem ajudar a mapear com maior precisão os mecanismos que sustentam a reorganização cerebral — e a distinguir os padrões adaptativos dos mal-adaptativos. Isso permitirá intervenções mais precisas e eficazes, com impacto direto na qualidade de vida dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neuroplasticidade desponta como um elemento central na compreensão contemporânea da Doença de Parkinson. Apesar da perda progressiva de neurônios dopaminérgicos, o cérebro conserva a capacidade de se adaptar por meio da reorganização estrutural e funcional de seus circuitos. Essa plasticidade pode ser favorecida por intervenções como reabilitação motora intensiva, exercício físico, estimulação cerebral profunda (DBS) e uso racional de agentes farmacológicos. Evidências crescentes também sugerem que fatores periféricos, como o microbioma intestinal, influenciam a plasticidade neural por vias inflamatórias e neurotróficas.

Compreender os mecanismos que regem tanto a plasticidade adaptativa quanto a mal-adaptativa é crucial para otimizar estratégias terapêuticas. Ao estimular a reorganização funcional de forma direcionada e personalizada, é possível não apenas aliviar sintomas, mas também modificar o curso funcional da doença, promovendo maior autonomia e qualidade de vida para os pacientes.

Nesse sentido, futuras pesquisas devem focar no mapeamento detalhado das redes neurais envolvidas, na identificação de marcadores biológicos de plasticidade eficaz e no desenvolvimento de protocolos integrativos que combinem abordagens motoras, cognitivas, farmacológicas e nutricionais. A neuroplasticidade, portanto, deixa de ser apenas um conceito teórico e passa a ocupar um lugar estratégico no manejo clínico e científico da Doença de Parkinson.

REFERÊNCIAS

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015;386(9996):896–912.

2. Gálvez-Jiménez N. Emerging perspectives on Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(6):e1–13.
3. Obeso JA, *et al.* Functional organization of the basal ganglia. *Mov Disord.* 2008;23(S2):S548–59.
4. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reanalysis.
5. Helmich RC, *et al.* Reorganization of corticostriatal circuits in healthy humans after dopamine depletion. *Brain.* 2010;
6. Lozano AM, *et al.* Deep brain stimulation: Current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(3):148–
7. Petzinger GM, *et al.* Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease
8. Brotchie JM. Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord.* 2005;20(8):919–31.
9. Nieuwboer A, *et al.* Rehabilitation for Parkinson's disease: A review of available evidence. *Neurorehabil Neural Repa*
10. Beeler JA, *et al.* Maladaptive plasticity in striatal dopamine signaling and behavior. *Front Neuroanat.* 2010;4:17.
11. Fisher BE, *et al.* The effect of exercise training in improving motor performance and corticospinal excitability in people
12. Bedarf JR, *et al.* Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early-stage L-DOPA-naïve