

CAPÍTULO 10

ANÁLISE DA GLÂNDULA PINEAL DE RATOS COM PARKINSON TRATADOS COM MELATONINA E EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO PROGRESSIVO



<https://doi.org/10.22533/at.ed.0051125180310>

Data de aceite: 18/07/2025

Ana Lívia Teixeira

Graduada em Fisioterapia
UNIPTAN - Centro Universitário
Presidente Tancredo de Almeida Neves
Minas Gerais, Brasil

Miguel Henrique Dos Reis

Graduando em medicina
UNIPTAN - Centro Universitário
Presidente Tancredo de Almeida Neves
Minas Gerais, Brasil

Laila Cristina Moreira Damázio

Mestre em neurociências pela UFSJ/
Doutora em ciências biológicas pela UFV

RESUMO: A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada por ser uma doença neurológica progressiva degenerativa da substância negra do mesencéfalo. A DP apresenta sintomas clássicos motores e não motores como distúrbios do sono, declínio cognitivo, ansiedade e depressão. Associado aos sintomas desencadeados pelo Parkinson, estudos apontam que a melatonina é capaz de atuar nas alterações fisiológicas que são desencadeadas pela patologia. Diante disso, a análise da glândula pineal no contexto de estudos relacionados a DP, se torna crucial. Considerada como

uma alternativa não medicamentosa, a prática de exercícios físicos desenvolve papel fundamental na redução de sintomas motores e não motores em pacientes com DP, assim como seu efeito neuroprotetor. Diante dessas problemáticas, o objetivo do estudo foi analisar os efeitos de um programa de exercícios físicos resistidos progressivos, realizado em uma escada vertical, associado ao uso de melatonina na glândula pineal de ratos com a Doença de Parkinson. Para isso, foram utilizadas as amostras de 80 ratos Wistar machos submetidos a cirurgia de indução da Doença de Parkinson. O tratamento com melatonina foi realizado via intraperitoneal, enquanto os animais sem associação com a melatonina, receberam injeções de solução salina. Para realizar a etapa do treinamento físico Resistido Progressivo (EFRP), os animais foram submetidos ao treinamento durante 4 semanas, 5 dias na semana, com duração de 30 a 45 minutos por sessão, com 8 sessões de 8 escaladas com sobrecargas de 50%, 75%, 90% e 100% da massa corporal do animal. Após o programa, os encéfalos retirados para análise foram fixados em solução de formol e nas lâminas foram utilizados o método de coloração de Nissl, que consiste no processo de imersão

da lâmina em solução cresil violeta (Sigma-Aldrich Brasil Ltda) - marcador específico de neurônio - para evidenciar o citoplasma dos neurônios e os corpúsculos de Nissl. Com auxílio do programa Image J foi realizada a análise histomorfométrica da glândula pineal. As imagens das lâminas foram capturadas com auxílio de uma câmera acoplada ao microscópio, seguida da contagem de células viáveis pelo programa Image J. Para a realização da análise estatística dos dados foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism 8.0. Os resultados não demonstraram diferenças significativas na estrutura morfológica da glândula pineal, demonstrando que o exercício físico de alta intensidade e o tratamento com melatonina não interferiram morfológicamente na glândula pineal.

PALAVRAS-CHAVE: Parkinson. Exercícios físicos. Melatonina. Glândula pineal.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada por ser uma doença neurológica progressiva degenerativa da substância negra do mesencéfalo. É considerada a segunda patologia mais comum, perdendo apenas para o Alzheimer. A DP apresenta sintomas clássicos motores como o tremor de repouso, geralmente unilateral, bradicinesia, instabilidade postural e rigidez, e sintomas não motores como distúrbios do sono, declínio cognitivo, ansiedade e depressão (López *et al.*, 2020; Hayes, 2019).

A DP acomete toda a população, com predominância pelo sexo masculino, independente da classe social, etnia e profissão, gerando impactos na qualidade de vida dos mesmos (Viana; Pereira; Vital, 2021; Campos, 2014). Segundo a Organização Mundial da Saúde há no Brasil cerca de 200 mil pessoas com a doença de Parkinson, integrando em média 4 milhões de pessoas em todo o mundo- (OMS, 2017).

Ainda de caráter idiopático, o envelhecimento é apontado como principal fator de risco para a doença, assim como a predisposição genética e aspectos ambientais, por exemplo os fatores tóxicos (Schreiner *et al.*, 2022). Fisiologicamente a DP apresenta redução na neurotransmissão dopaminérgica, tal como no declínio de dopamina na via *nigroestriatal*, relacionando diretamente o distúrbio do sono à patologia do Parkinson (Lima *et al.*, 2008).

Fomentados pela importância de processos neurobiológicos que acontece durante o sono, pesquisas a respeito de distúrbios do sono associado a declínios cognitivos, como alterações na codificação da memória, já repercutem na ciência (Marquioli, 2011). Associado aos sintomas desencadeados pelo Parkinson, estudos apontam que a melatonina é capaz de atuar nas alterações fisiológicas que são desencadeadas pela patologia (Bayo Sevilla, 2020). Diante disso, a análise da glândula pineal no contexto de estudos relacionados a DP, se torna crucial.

A Glândula Pineal é uma glândula endócrina localizada no diencéfalo, próximo ao centro do cérebro. Sua principal função é realizar a secreção de hormônios para todo o corpo controlando os ritmos circadianos e as alterações de eventos sazonais (Foguel, 2022; Claustrot; Brun; Chazot, 2005; Neto; Castro, 2008). Esse hormônio atua em diversos

sistemas fisiológicos e em pacientes portadores de doenças neurodegenerativas, como a DP. Estudos de Torres, Bernardo, da Silva (2021) relataram desregulação de melatonina no cérebro (Pacchierotti *et al.*, 2001; Sandik, 1990; Alves *et al.*, 1998).

Considerada como uma alternativa não medicamentosa, a prática de exercícios físicos desenvolve papel fundamental na redução de sintomas motores e não motores em pacientes com DP, assim como seu efeito neuroprotetor (Paiva *et al.*, 2017; Tanaka *et al.*, 2009; Vitorio *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2015). No estudo realizado em animais de Zigmonte *et al.* (2009), o treinamento aeróbico promoveu benefícios terapêuticos, enquanto no treinamento resistido realizado com humanos de Landrigan *et al.*, (2020) foram observados ganhos em aspectos cognitivos.

A fim de proporcionar melhor entendimento a respeito dos mecanismos neurodegenerativos em patologias, estudos realizados em animais fornecem referências quanto possíveis análises e terapias que possam ser adotadas. (Lima *et al.*, 2008). Portanto, foi utilizado no presente projeto um modelo experimental com ratos Wistar, objetivando novas estratégias terapêuticas em reabilitação neurológica.

Diante dessas problemáticas, o objetivo do estudo será analisar os efeitos de um programa de exercícios físicos resistidos progressivos, em uma escada vertical, associado ao uso de melatonina na glândula pineal de ratos com a Doença de Parkinson.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Descrita em 1855 pelo médico britânico James Parkinson, a doença de Parkinson causa incapacidade a nível mundial. Ainda sem cura, a DP dispõe de algumas opções terapêuticas como medicamentos para a deficiência de dopamina, a Estimulação Cerebral Profunda (DBS) e ultrassom focado de alta intensidade (HiFU). Assim, a ciência avança objetivando a prevenção e a desaceleração dos sintomas quando se refere a patologia e a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença (Dorsey *et al.*, 2018; Reddy *et. al.*, 2023; Shulmann, 2010).

As mutações específicas, o estresse oxidativo e os radicais livres do comprometimento mitocondrial e do metabolismo da dopamina, considerados pontos relevantes na etiologia da DP, sugerem o uso de antioxidantes a fim de proteger contra a neurodegeneração no sistema *nigroestriatal*. A melatonina, ou N-acetil-5-metoxitriptamina, produzida pela glândula pineal, demonstrou significativas ações antioxidantes endógenas. (Schreiner *et al.*, 2022; Mayo *et al.*, 2005)

A glândula pineal em humanos pesa cerca de 150 mg, com pouca variação para idade ou sexo, exibe formato piramidal e se localizada na fronteira entre o mesencéfalo e o diencéfalo; já nos ratos, modelo de pesquisa considerado útil para a verificação dos mecanismos, a glândula localiza-se superficialmente (Möller; Baeres, 2002; Díaz *et al.*, 2001). Sua principal função é a secreção de melatonina, sua ação antioxidante é apontada

como potencial neutralizante no estresse oxidativo e na disfunção mitocondrial, além de atuar nos distúrbios do sono presentes no parkinson melhorando a qualidade de vida (Tufik, 2008; Bayo Sevilla *et al.*, 2020; Kasecker; Nunes, 2017).

Apesar dos sintomas motores serem caracterizados como incapacitantes para os pacientes com DP, os sinais não motores ganham destaque por estarem presentes com considerável frequência nos quadros. Aproximadamente dois terços dos pacientes portadores da DP relataram possuir alguns distúrbios do sono, como exemplo da insônia, distúrbios de comportamento do sono REM ou sonolência diurna excessiva (Lima *et al.*, 2008; Tandberg; Larsen; Karlsen, 1998).

A dopamina desempenha um importante papel no estado de vigília, a evolução da patologia e o tratamento realizado através dos medicamentos agonistas dopaminérgicos refletem diretamente na qualidade de sono do paciente (Mehta; Morgan; Sethi, 2008). Além disso, estudos apontam que processos plásticos, como a consolidação da memória, ocorrem durante a vigília (Marquioli, 2011).

Nesse cenário, os exercícios são capazes de desencadear cascatas moleculares e atuar na plasticidade cerebral, desempenhando papel positivo quando relacionados as doenças neurodegenerativas. Em estudos desenvolvidos em animais com DP, tais processos plásticos provenientes da prática de exercícios físico tem apresentado melhora em déficits cognitivos, motores e neuroquímicos, além disso, melhorias em manifestações não motoras (França, 2017; Real, 2013; Cotman; Berchtold, 2002)

Pesquisas apontam os benefícios desencadeados pelas práticas de treinamento de resistência e exercícios aeróbicos, exemplificado no trabalho de Lau *et al.* (2011) em que os exercícios de resistência em camundongos com parkinson apresentaram proteção neuronal e mitocondrial, além de atuarem com fatores neurotróficos *nigroestriatal*. Porém, os exercícios de intensidade progressiva ganham destaque quando relacionados a qualidade de vida dos portadores. (Lau *et al.*, 2011).

OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo do estudo foi analisar os efeitos de um programa de exercícios físicos resistidos progressivos, realizado em uma escada vertical, associado ao uso de melatonina na glândula pineal de ratos com a Doença de Parkinson.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

Foram utilizadas as amostras de 80 ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus*, var. albinus) que foram submetidos ao tratamento com 40 dias de vida e massa corporal entre 250 e 450 g, e estes, divididos em 8 grupos contendo 10 ratos em cada um. Vale ressaltar que as amostras disponíveis foram provenientes de um projeto submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais da UFSJ (CEUA/UFSJ) e aprovado com registro nº CEUA 4010020922.

Um grupo de 40 animais foi submetido ao procedimento cirúrgico para indução da DP, sendo os mesmos segmentados por: 10 animais treinados antes associado a Melatonina (ExM; n=10); 10 animais treinados sem uso de melatonina (Ex; n=10); 10 animais sedentários associados a Melatonina (SedM; n=10) e 10 animais sedentários sem associação a Melatonina (Sed; n=10). Outro grupo de 40 ratos foram submetidos ao procedimento cirúrgico, porém sem a indução da DP (*sham*), eles serão distribuídos da mesma forma descrita anteriormente.

Exercício Físico Resistido Progressivo

Para realizar a etapa do treinamento físico Resistido Progressivo (EFRP), os animais passaram pelo processo de adaptação com três dias antecedentes ao início do EFRP na escada vertical subindo sem sobrecarga a uma distância de 35 cm, 55 cm e 110 cm da câmara. Após esse período, os animais foram submetidos ao treinamento durante 4 semanas, 5 dias na semana, com duração de 30 a 45 minutos por sessão, com 8 sessões de 8 escaladas com sobrecargas de 50%, 75%, 90% e 100% da massa corporal do animal fixadas na parte proximal da cauda (Pena *et al.*, 2012; Hornberger *et al.*, 2004).

Foi aplicado um intervalo de 60 segundos entre as séries e durante o treinamento, sendo os animais monitorados em relação a Frequências Cardíacas Máximas (FCmáx) e Saturação de Oxigênio (SatO2) a fim de garantir que o exercício alcançasse a intensidade de 80-90% da FCmáx (Pena *et al.*, 2012; Cassilhas *et al.*, 2013).

Tratamento com melatonina

O tratamento com melatonina foi realizado via intraperitoneal, enquanto os animais sem associação com a melatonina, receberam injeções de solução salina. O EFRP foi iniciado antes da indução da DP sendo realizado simultaneamente ao grupo que recebeu o tratamento com melatonina.

Cirurgia de Indução da Doença de Parkinson

Para a cirurgia de indução da Doença de Parkinson foi utilizada anestesia intraperitoneal com Cetamina (75mg/Kg) e Xilazina (10mg/Kg) nos animais, sendo realizado tricotomia e retirado o periósteo até alcançar à região entre o Lambda e o Bregma, onde foram aplicadas a substância 6-OHDA (Sigma-Aldrich Brasil Ltda), na dosagem 2 μ l/10 μ g dissolvida em 0,02% de ácido ascórbico (Sigma-Aldrich Brasil Ltda) no striatum, seguindo as coordenadas: AP = 0, LR = 3,5 e H = + 5 do bregma, de acordo com o atlas estereotáxico (HERMAN e WATSON, 1987).

Histoquímica do tecido nervoso

Após o programa, os animais foram eutanasiados pelo método de inalação de isoflurano e os encéfalos retirados para análise.

As amostras foram fixadas em solução de formol tamponado a 10% por um período de 24 horas e em solução de álcool a 70%. Logo após foram incluídos em blocos de parafina, com cortes sagitais de 1mm (JUNQUEIRA et al., 2016) e coradas.

A coloração das lâminas utilizou o método de Nissl, que consiste no processo de imersão da lâmina em solução cresil violeta (Sigma-Aldrich Brasil Ltda) - marcador específico de neurônio - para evidenciar o citoplasma dos neurônios e os corpúsculos de Nissl. A coloração utilizada é um indicador de viabilidade neuronal e possibilita identificar a cromatólise, que se caracteriza pelo desaparecimento de corpúsculos mediante a uma lesão neuronal. As lâminas com as secções seguirão o seguinte protocolo: imersão por 5 minutos; xilol 1, xilol 2, álcool 100%, álcool 100%, álcool 95%, álcool 70%. Em seguida, por 30 minutos na solução de 0,5% de cresil violeta. As lâminas serão desidratadas por 5 minutos no álcool 70%, álcool 95%, álcool 100%, álcool 100% e finalizado com a diafanização no xilol 1 e xilol 2. Logo após será feita a montagem e análise das lâminas (DAMÁZIO et al., 2014).

Análise Histomorfométrica

Com auxílio do programa Image J foi realizada a análise histomorfométrica da glândula pineal. As imagens das lâminas foram capturadas com auxílio de uma câmera acoplada ao microscópio, seguida da contagem de células viáveis pelo programa Image J.

Análise Estatística

Para a realização da análise estatística dos dados foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism 8.0 e os seguintes testes estatísticos: ANOVA one-way para comparar as médias entre os grupos e o *post-hoc* de Tukey para avaliação de mais de uma variável. Foi realizado o teste de normalidade. Os resultados foram expressos em média \pm erro padrão da média e o nível de significância adotado será de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Não foi observado diferença significativa entre os grupos com relação ao número de células na glândula pineal com valor de p igual a 0,1778.

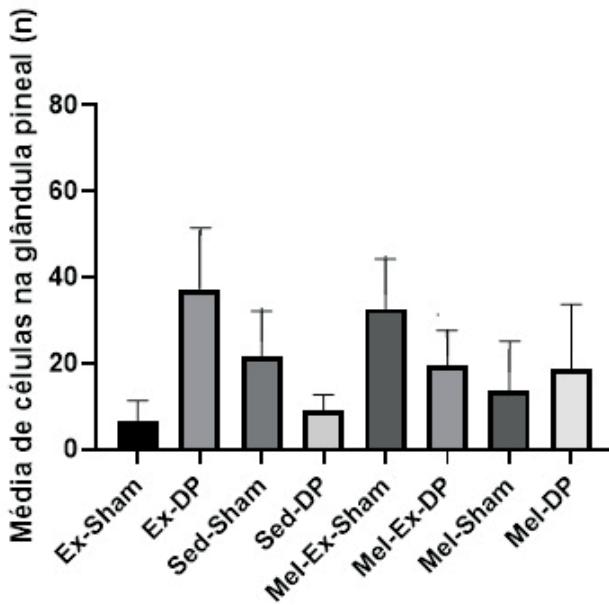


Figura 1. Média de células na glândula pineal entre os animais. $P>0,05$.

Os dados demonstram que mesmo os grupos que realizaram suplementação de melatonina antes da indução da DP não apresentaram alterações morfológicas na glândula pineal. Também é possível observar que o exercício físico também não impactou de forma significativa na morfologia da glândula.

Assim, o estudo demonstrou que a melatonina e o exercício físico podem ser utilizados como intervenções preventivas em animais com DP que não interferirá na morfologia da glândula pineal no epítalamo cerebral.

CONCLUSÃO

Os resultados não demonstraram diferenças significativas na estrutura morfológica da glândula pineal, demonstrando que o exercício físico resistido progressivo e o tratamento com melatonina não interferiram morfologicamente na glândula pineal.

REFERÊNCIAS

- ALVES, R.S.C. et al. A melatonina e o sono em crianças. **Pediatria**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 99-105. 1998.
- CAMPOS, D.; SANTOS, F. O impacto da Doença de Parkinson na Qualidade de Vida dos doentes. 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4317/3/PROJETO.pdf>.
- CASSILHAS, R.C. et al. Animal model for progressive resistance exercise: a detailed description of model and its implications for basic research in exercise. **Motriz: Revista de Educação Física**, Rio Claro, v. 19, p. 178-184. 2013. DOI 10.1590/S1980-65742013000100018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/motriz/a/NCQdFMh8nyrL3hrqwgVjszs/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 17 fev. 2024.
- CLAUSTRAT, B.; BRUN, J.; CHAZOT, G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. **Sleep Medicine Reviews**, v. 9, n. 1, p. 11-24, fev. 2005.
- COTMAN, C. W.; BERTHOLD, N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends in Neurosciences**, v. 25, n. 6, p. 295–301, jun. 2002.
- DAMÁZIO, L.C.M. et al. Effect of exercise prior or after ischemia on the density of neurons and astrocytes in the brain of rats. **American J. Neuroscience**, Viçosa, v. 2, n. 5, p. 18-25, out. 2014. Disponível em: <https://thescipub.com/abstract/10.3844/amjns.2014.18.25>. Acesso em: 21 de fevereiro. 2024.
- DORSEY, E. R. et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 8, n. s1, p. S3–S8, dez. 2018. DOI 10.3233/JPD-181474. Disponível em: <https://content.iospress.com/download/journal-of-parkinsons-disease/jpd181474?id=journal-of-parkinsons-disease%2Fjpd181474>. Acesso em: 21 de fevereiro. 2024.
- FOGUEL, I. **A Glândula Pineal**. São Paulo: Yolbook, 2022.
- FRANÇA, Â. M. D. S. **Potencial terapêutico do exercício físico na Doença de Parkinson**. 2017. 94 p. Disponível em: <<https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/8033>>. Acesso em: 23 jan. 2024.
- HAYES, M. W. et al. Updates and advances in the treatment of Parkinson disease. **Medical Journal of Australia**, v. 211, n. 6, p. 277–283, 16 jun. 2019.
- HERMAN, J. P.; WATSON, S. J. **The rat brain in stereotaxic coordinates (2nd edn)**. [s.l: s.n.]. v. 10.
- HERNÁNDEZ DÍAZ, F. J. et al. La glándula pineal como transductor neuroendocrino. **Endocrinología y Nutrición**, v. 48, n. 10, p. 303–312, 1 jan. 2001.
- HORNBERGER, T.A.; FARRAR, R.P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v.29, n.1, p.16-31, 2004.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**, texto e atlas. Rio de Janeiro. 12, ed. 2013.
- KASECKER, F. G.; NUNES, C. P. Melatonina e glândula pineal. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 1, n. 01, 24 jul. 2017.
- LANDRIGAN, J.F. et al. Lifting cognition: a meta-analysis of effects of resistance exercise on cognition. **Psychological Research**, v. 84, n. 5, p. 1167–1183, jan. 2019.

LAU, Y.S. et al. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. **European Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 7, p. 1264–1274, mar. 2011.

LIMA, M. D. M. S. **O papel do sistema dopamínérigo nigroestriatal na neurobiologia do sono**. 2008. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/37713211.pdf>>.

MARQUIOLI, V. S. F. **A influência do sono na memória e emoção**. Belo Horizonte. 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-99WF2K/1/a_influencia_do_sono_na_memoria_e_emo_o.pdf>.

MAYO, J. C. et al. Melatonin and Parkinson's Disease. **Endocrine journal**, v. 27, n. 2, p. 169–178, jan. 2005.

MEHTA, S. H.; MORGAN, J. C.; SETHI, K. D. Sleep Disorders Associated with Parkinson's Disease: Role of Dopamine, Epidemiology, and Clinical Scales of Assessment. **CNS Spectrums**, v. 13, n. S4, p. 6–11, mar. 2008.

MORENO LÓPEZ, C. L. et al. Enfermedad de Parkinson y covid-19: una pandemia en medio de otra. **Acta Neurológica Colombiana**, v. 36, n. 2 Supl. 1, p. 39–46, mai. 2020.

MØLLER, M.; BAERES, F. M. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. **Cell and Tissue Research**, v. 309, n. 1, p. 139–150, jul. 2002. DOI <https://doi.org/10.1007/s00441-002-0580-5>.

PACCHIEROTTI, C. et al. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 22, n. 1, p. 18–32, jan. 2001.

PAIVA, T. A. et al. Doença de Parkinson e Exercícios Físicos: Possíveis Benefícios. **Movimenta**, v. 7, n. 2, p. 700-710, jun. 2017.

PENA, L. F. P. et al. A strength exercise program in rats with epilepsy is protective against seizures. **Epilepsy & Behavior**, v. 23, p. 323-328, nov. 2012.

REDDY, A. et al. Deep brain stimulation, lesioning, focused ultrasound: update on utility. **AIMS neuroscience**, v. 10, n. 2, p. 87–108, jan. 2023.

SANDYK, R. Pineal Melatonin Functions: Possible Relevance to Parkinson's Disease. **International Journal of Neuroscience**, v. 50, n. 1-2, p. 37–54, jan. 1990.

SCHREINER, S. J. et al. Sleep spindle and slow wave activity in Parkinson disease with excessive daytime sleepiness. **Sleep**, v. 46, n. 4, jul. 2022.

SEVILLA, A. B.; PINGARRÓN, L.L.; GARCÍA, J.J.G. **Uso potencial de la melatonina en la enfermedad de Parkinson**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidad de Zaragoza, Espanha.

SHULMAN, L.M. Understanding disability in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 25, n. S1, p. S131-S135. 2010.

SOUZA NETO, J. A.; CASTRO, B. F. DE. Melatonina, ritmos biológicos e sono: uma revisão da literatura. **Rev. bras. neurol.**, v. 44, n. 1, p. 5–11. 2008.

TANAKA, K. et al. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. **Brain and Cognition**, v. 69, n. 2, p. 435–441, mar. 2009.

TANDBERG, E.; LARSEN, J. P.; KARLSEN, K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 13, n. 6, p. 895–899, nov. 1998.

TORRES, F. F.; BERNARDO, V. S.; DA SILVA, D. G. H. Melatonina: muito além do sono. **Aprendendo Ciência**, v. 10, n. 1, p. 53-57, 2021.

TUFIK, S. **Medicina e Biologia do sono**. São Paulo: Manole. 2008. 508p.

VIANA, A.; PEREIRA, J. S.; VITAL, R. Estudo da neuropatia periférica em pacientes com doença de Parkinson: Revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, jun. 2021.

VITÓRIO, R. et al. Effects of 6-month, Multimodal Exercise Program on Clinical and Gait Parameters of Patients with Idiopathic Parkinson's Disease: A Pilot Study. **ISRN Neurology**, v. 2011, p. 1–7, out. 2011.

YANG, F. et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. **Brain**, v. 138, n. 2, p. 269–275, nov. 2014.

ZIGMOND, M. J. et al. Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 15, p. S42–S45, dez. 2009.