

## DOENÇA DE PARKINSON DE INÍCIO PRECOCE NA AUSÊNCIA DE HISTÓRICO FAMILIAR: FATORES ASSOCIADOS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

### EARLY-ONSET PARKINSON'S DISEASE IN THE ABSENCE OF A FAMILY HISTORY: ASSOCIATED FACTORS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

### ENFERMEDAD DE PARKINSON DE INICIO PRECOZ EN AUSENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES: FACTORES ASOCIADOS Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Luciana Martins Vasconcelos<sup>1</sup>  
Victor Hugo Lopes Alves Santos<sup>2</sup>  
Sâmily Felipe Monteiro de Castro<sup>3</sup>  
Delvania Gabriel Ferreira<sup>4</sup>  
Vânia Gabriel Ferreira<sup>5</sup>  
Tairanne Mirele de Souza Cruz<sup>6</sup>  
Ademilde de Oliveira Cerqueira<sup>7</sup>

**RESUMO:** Esse artigo buscou analisar os fatores de risco e as perspectivas terapêuticas relacionadas à Doença de Parkinson de início precoce na ausência de histórico familiar, a partir de uma abordagem que considera a interação entre fatores biológicos, ambientais e sociais. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada por meio de buscas nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, contemplando publicações dos últimos dez anos, com uso de descritores em português, inglês e espanhol, combinados por operadores booleanos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados estudos relevantes para análise qualitativa. Os resultados evidenciaram que a doença apresenta caráter multifatorial, com destaque para exposições ambientais, como poluição atmosférica e pesticidas, além de mecanismos fisiopatológicos como estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. No âmbito terapêutico, observou-se que as abordagens atuais são predominantemente sintomáticas, com destaque para o uso da levodopa e intervenções como a estimulação cerebral profunda, não havendo ainda terapias modificadoras da progressão da doença. Conclui-se que a compreensão ampliada dos fatores de risco e das limitações terapêuticas é fundamental para o desenvolvimento de estratégias preventivas e para o aprimoramento do manejo clínico da doença.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Início precoce. Fatores de risco.

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

<sup>2</sup>Discente do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

<sup>3</sup>Discente do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

<sup>4</sup>Discente do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

<sup>5</sup>Discente do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

<sup>6</sup>Discente do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

<sup>7</sup>Docente, orientadora. do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna. Coordenadora Adjunta.

**ABSTRACT:** This article aimed to analyze the risk factors and therapeutic perspectives related to early-onset Parkinson's disease in the absence of a family history, considering the interaction between biological, environmental, and social factors. This is an integrative literature review conducted through searches in the PubMed, SciELO, and LILACS databases, including publications from the last ten years, using descriptors in Portuguese, English, and Spanish combined with Boolean operators. After applying inclusion and exclusion criteria, relevant studies were selected for qualitative analysis. The results showed that the disease has a multifactorial nature, highlighting environmental exposures such as air pollution and pesticides, as well as pathophysiological mechanisms such as oxidative stress and mitochondrial dysfunction. In the therapeutic field, current approaches are predominantly symptomatic, with emphasis on levodopa use and interventions such as deep brain stimulation, with no disease-modifying therapies currently available. It is concluded that a broader understanding of risk factors and therapeutic limitations is essential for developing preventive strategies and improving clinical management.

**Keywords:** Brand. Social Networks. Branding. Intellectual Property.

**RESUMEN:** Este artículo buscó analizar los factores de riesgo y las perspectivas terapéuticas relacionadas con la enfermedad de Parkinson de inicio precoz en ausencia de antecedentes familiares, considerando la interacción entre factores biológicos, ambientales y sociales. Se trata de una revisión integrativa de la literatura, realizada mediante búsquedas en las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS, contemplando publicaciones de los últimos diez años, utilizando descriptores en portugués, inglés y español combinados con operadores booleanos. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron estudios relevantes para el análisis cualitativo. Los resultados evidenciaron que la enfermedad presenta un carácter multifactorial, destacándose las exposiciones ambientales, como la contaminación atmosférica y los pesticidas, además de mecanismos fisiopatológicos como el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. En el ámbito terapéutico, se observó que los abordajes actuales son predominantemente sintomáticos, con énfasis en el uso de levodopa y en intervenciones como la estimulación cerebral profunda, sin terapias modificadoras de la enfermedad disponibles. Se concluye que una comprensión ampliada de los factores de riesgo y de las limitaciones terapéuticas es fundamental para el desarrollo de estrategias preventivas y para el perfeccionamiento del manejo clínico.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson. Inicio precoz. Factores de riesgo.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta, com importantes repercussões motoras e não motoras relevantes. Trata-se de uma condição pertencente ao grupo das sinucleinopatias, marcada pela agregação anômala da proteína alfa-sinucleína e pela formação dos corpos de Lewy, considerados um dos principais achados neuropatológicos da doença (Cabreira e Massano, 2019). Do ponto de vista clínico, manifesta-se classicamente por bradicinesia, rigidez e tremor de repouso, podendo evoluir com

alterações posturais e sintomas não motores que comprometem significativamente a qualidade de vida.

Tradicionalmente associada ao envelhecimento, a DP também pode manifestar-se precocemente, evidenciando sua heterogeneidade clínica. Trata-se de uma enfermidade multifatorial, em que a maioria dos casos é esporádica, com participação de fatores genéticos, ambientais e sociodemográficos. Nesse contexto, a análise de casos de início precoce em indivíduos sem histórico familiar mostra-se relevante para a compreensão da contribuição de determinantes não hereditários na gênese da doença (Cabreira e Massano, 2019; Massano, 2011).

A Doença de Parkinson representa um problema crescente de saúde pública, com aumento expressivo da prevalência mundial nas últimas décadas. Em 2019, mais de 8,5 milhões de pessoas viviam com a doença, que também apresentou elevada carga de incapacidade e mortalidade. Dados recentes indicam continuidade desse crescimento, com maior ocorrência no sexo masculino. No Brasil, a prevalência estimada entre pessoas com 50 anos ou mais é de 0,84%, com tendência de aumento progressivo nas próximas décadas. (World Health Organization, 2023; Wu et al. 2025; Nabizadeh et al. 2024; Schlickmann et al. 2025).

Na DP de início precoce, destacam-se particularidades clínicas, sociais e fisiopatológicas relevantes. Pacientes jovens convivem por mais tempo com a doença, o que repercute diretamente sobre a vida produtiva, as relações sociais e a saúde mental, além de apresentarem maior incidência de complicações relacionadas ao tratamento e maior carga de sintomas não motores, com impacto negativo na qualidade de vida. Somam-se a isso mecanismos fisiopatológicos múltiplos, que culminam em degeneração neuronal progressiva e dificultam a definição de uma causa única, especialmente nos casos sem histórico familiar (Aguilera e Vasconcelos, 2020).

A Doença de Parkinson de início precoce, frequentemente definida como aquela que se manifesta antes dos 50 anos, apresenta características clínicas e etiológicas que a distinguem das formas de início tardio. Embora haja maior associação com variantes genéticas em comparação à população geral, a literatura evidencia que uma parcela significativa desses casos ocorre na ausência de histórico familiar, reforçando a hipótese de uma interação complexa entre suscetibilidade biológica e exposições ambientais ao longo da vida (Klein e Westenberger, 2012; Post et al., 2020).

Ademais, indivíduos com início precoce tendem a apresentar evolução mais lenta dos sintomas motores, porém com maior propensão ao desenvolvimento de complicações

relacionadas ao tratamento dopaminérgico, como discinesias e flutuações motoras, o que impacta diretamente a qualidade de vida em longo prazo (Schrag e Schott, 2006). Nesse contexto, o reconhecimento precoce dessa forma clínica torna-se fundamental não apenas para o manejo terapêutico adequado, mas também para a investigação de fatores ambientais e ocupacionais que possam atuar como desencadeantes ou moduladores do processo neurodegenerativo.

No campo diagnóstico, a DP é essencialmente clínica, sem biomarcador definitivo para confirmação inequívoca *in vivo*. Embora exames complementares auxiliem na exclusão de diagnósticos diferenciais, o diagnóstico baseia-se principalmente na avaliação clínica e na resposta ao tratamento dopaminérgico, o que dificulta o reconhecimento precoce, especialmente em indivíduos jovens sem histórico familiar (Cabreira e Massano, 2019).

No âmbito terapêutico, a levodopa permanece como principal tratamento sintomático, associada a outras abordagens, como agonistas dopaminérgicos e estimulação cerebral profunda. Embora ainda não existam terapias capazes de modificar o curso da doença, estratégias emergentes, como imunoterapias, terapias gênicas e intervenções com células-tronco, vêm sendo investigadas, mas ainda carecem de evidências clínicas mais robustas. (Cabreira e Massano, 2019; Kim e Lee, 2025).

Diante desse cenário, torna-se evidente a relevância de investigações que ampliem a compreensão da Doença de Parkinson de início precoce, especialmente nos casos em que não há histórico familiar definido. A complexidade etiológica e as limitações terapêuticas atualmente existentes evidenciam a necessidade de estudos que articulem fatores clínicos, ambientais e sociais, contribuindo para uma abordagem mais integrada da doença. Além disso, o aumento da incidência em populações mais jovens impõe desafios significativos aos sistemas de saúde, tanto no que se refere ao diagnóstico precoce quanto ao manejo longitudinal desses indivíduos. Sob essa perspectiva, a presente pesquisa justifica-se pela sua contribuição para a sistematização do conhecimento científico recente, permitindo não apenas a identificação de lacunas na literatura, mas também o fortalecimento de estratégias voltadas à prevenção, ao reconhecimento precoce e ao desenvolvimento de intervenções mais eficazes e baseadas em evidências.

Apesar dos avanços na compreensão da Doença de Parkinson, ainda persistem lacunas no entendimento dos casos de início precoce em indivíduos sem histórico familiar, especialmente quanto à influência de fatores ambientais, ocupacionais e epigenéticos. Nesse contexto, este estudo objetiva analisar os fatores de risco modificáveis e não modificáveis

associados a essa condição, bem como discutir os avanços terapêuticos descritos na literatura recente, contribuindo para uma compreensão ampliada de suas implicações clínicas e em saúde pública.

## MÉTODOS

A presente pesquisa foi desenvolvida por meio de uma revisão integrativa da literatura, método que possibilita a síntese e análise crítica de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, permitindo uma compreensão mais abrangente de fenômenos complexos em saúde. A escolha por essa abordagem justifica-se pela natureza multifatorial da Doença de Parkinson de início precoce na ausência de histórico familiar, que envolve aspectos etiológicos, ambientais, clínicos e terapêuticos, exigindo a integração de evidências provenientes de distintas abordagens científicas (Souza, Silva e Carvalho, 2010).

As buscas foram realizadas nas bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *LILACS*, selecionadas por sua relevância na produção e disseminação do conhecimento científico na área da saúde. Para a estratégia de busca, utilizaram-se descritores controlados e não controlados, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os termos empregados incluíram “Doença de Parkinson”, “fatores de risco”, “início precoce”, “exposição ambiental”, “tratamento” e “terapêutica”, bem como suas correspondentes traduções: “*Parkinson Disease*”, “*risk factors*”, “*early-onset*”, “*environmental exposure*”, “*treatment*” e “*therapeutics*”; e “*Enfermedad de Parkinson*”, “*factores de riesgo*”, “*inicio temprano*”, “*exposición ambiental*”, “*tratamiento*” e “*terapéutica*”. As estratégias de busca foram adaptadas conforme as especificidades de cada base de dados.

Para garantir a qualidade metodológica e a pertinência dos estudos incluídos, foram definidos como critérios de inclusão: artigos publicados no período de março de 2016 a março de 2026, disponíveis na íntegra, revisados por pares e que abordassem aspectos relacionados à etiologia, fatores de risco, diagnóstico ou tratamento da Doença de Parkinson, com ênfase em casos de início precoce ou ausência de histórico familiar. Como critérios de exclusão, consideraram-se estudos sem relação direta com a temática proposta, publicações voltadas exclusivamente às formas genéticas familiares sem interface com fatores ambientais, editoriais, cartas ao editor, resumos sem texto completo disponível, artigos fora do recorte temporal estabelecido e estudos duplicados entre as bases.

A seleção dos estudos ocorreu em três etapas sequenciais: leitura dos títulos, análise dos resumos e leitura na íntegra dos textos considerados elegíveis. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi sistematizado por meio de fluxograma elaborado com base nas recomendações do *PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)*, garantindo transparência, rastreabilidade e reprodutibilidade à condução da pesquisa.

Por fim, a análise dos estudos selecionados foi conduzida por meio de abordagem descritiva e qualitativa, com organização das informações em um quadro-síntese estruturado a partir das seguintes variáveis: autoria, ano de publicação, objetivo, metodologia e principais achados. Essa sistematização possibilitou a identificação de padrões, convergências e lacunas na literatura científica, contribuindo para uma compreensão integrada dos fatores associados à Doença de Parkinson de início precoce e das estratégias terapêuticas atualmente disponíveis.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão caracterizam-se, predominantemente, como revisões de literatura, incluindo revisões narrativas, integrativas e sistemáticas, além de um estudo observacional do tipo caso controle e uma revisão sistemática com metanálise publicados entre março de 2016 e março de 2026. As produções analisadas foram desenvolvidas em diferentes contextos internacionais, abrangendo centros de pesquisa europeus, norte americanos e latino-americanos, o que confere diversidade metodológica e amplitude de perspectivas à análise. De modo geral, os trabalhos selecionados abordaram aspectos relacionados à etiologia, fatores de risco, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da Doença de Parkinson, com ênfase em sua apresentação precoce e na ausência de histórico familiar.

A triagem inicial permitiu identificar 51 estudos, sendo 29 provenientes da *PubMed*, 12 da *SciELO* e 10 da *LILACS*. Inicialmente, foram excluídos 18 registros considerados não elegíveis por ferramentas automatizadas e 8 registros removidos por outros critérios preliminares, permanecendo 25 estudos para as etapas subsequentes de análise.

O processo de seleção dos estudos foi conduzido de forma sistematizada, conforme apresentado na Figura 1. Inicialmente, foram identificados 51 registros nas bases de dados consultadas, sendo 29 provenientes da *PubMed*, 12 da *SciELO* e 10 da *LILACS*. A *PubMed* concentrou o maior número de registros recuperados, indicando maior disponibilidade de

publicações relacionadas ao tema nessa base, enquanto *SciELO* e *LILACS* contribuíram com estudos relevantes no contexto nacional e latino-americano.

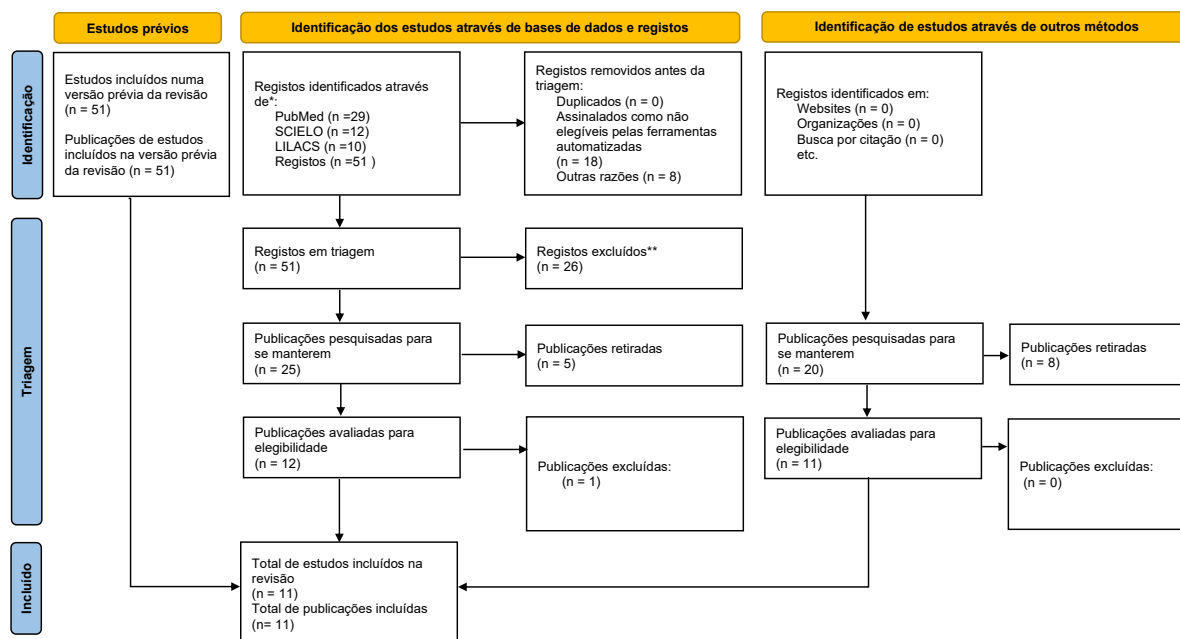
Não foram identificados registros duplicados, o que sugere baixa sobreposição entre as bases consultadas. Na etapa inicial, foram removidos 18 registros considerados não elegíveis por ferramentas automatizadas e 8 registros excluídos por outros critérios preliminares, permanecendo 25 publicações para as etapas seguintes de análise. Esse processo evidencia a necessidade de refinamento dos resultados obtidos nas buscas, uma vez que nem todos os estudos inicialmente identificados atendiam aos critérios definidos para a revisão.

Na etapa de recuperação das publicações, 8 registros não foram recuperados, resultando em 17 publicações avaliadas quanto à elegibilidade. Após a leitura e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, parte dos estudos foi excluída por não atender plenamente aos objetivos da revisão, permanecendo, ao final, 11 estudos incluídos. Esse número final demonstra que, embora a busca inicial tenha identificado um volume considerável de registros, apenas uma parcela apresentou aderência suficiente ao tema e aos critérios metodológicos estabelecidos.

A redução progressiva do número de estudos ao longo das etapas não representa uma limitação do processo, mas sim um indicativo de rigor metodológico. A seleção final permitiu reunir publicações mais alinhadas ao problema de pesquisa e com maior potencial de contribuição para a análise.

De modo geral, os resultados do fluxograma indicam que a literatura disponível sobre o tema existe, mas requer uma seleção criteriosa para garantir a qualidade e a pertinência dos estudos incluídos. A predominância de registros na PubMed reforça a importância dessa base para pesquisas biomédicas e em saúde, enquanto a presença de estudos nas bases *SciELO* e *LILACS* amplia a compreensão do tema em contextos regionais. Ao final do processo de seleção, a amostra foi composta por 11 artigos científicos, os quais atenderam integralmente aos critérios estabelecidos para esta revisão. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos está representado na Figura 1, organizada com base no fluxo PRISMA 2020, que apresenta, de forma sistemática, o número de registros encontrados, excluídos e incluídos em cada etapa, conferindo maior transparência, rastreabilidade e reprodutibilidade à condução da revisão.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos (adaptado do PRISMA 2020).



Fonte: Elaboração própria (2026).

Essa sistematização permitiu identificar convergências, divergências e lacunas na literatura, especialmente no que se refere aos fatores de risco associados à Doença de Parkinson de início precoce sem histórico familiar e às perspectivas terapêuticas atualmente descritas.

De modo convergente, os estudos analisados compreendem a Doença de Parkinson como uma condição multifatorial, resultante da interação entre predisposição biológica e exposições ambientais ao longo da vida. Nesse sentido, destacam-se investigações voltadas a fatores modificáveis, como poluição atmosférica e exposição a agentes tóxicos, bem como a fatores não modificáveis, como idade, sexo e suscetibilidade genética. Além disso, os trabalhos incluídos evidenciam avanços no campo terapêutico, sobretudo no manejo farmacológico e nas intervenções cirúrgicas, embora ainda não existam terapias capazes de modificar o curso da doença.

Observou-se que 4 dos 11 estudos incluídos abordaram de forma direta as especificidades clínicas e sociais da Doença de Parkinson de início precoce, destacando impactos funcionais, ocupacionais e psicossociais mais pronunciados quando comparados às formas de início tardio. Essa distinção reforça a necessidade de abordagens individualizadas e de maior atenção à identificação precoce de fatores de risco, especialmente aqueles potencialmente modificáveis. O quadro 1 apresenta a caracterização detalhada dos estudos incluídos, contemplando autoria,

ano de publicação, objetivo, metodologia e principais achados, permitindo uma visualização sistematizada e padronizada das evidências analisadas nesta revisão.

**Quadro 1** - Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor/Ano	Objetivo	Metodologia	Principais Achados
Tolosa <i>et al.</i> , 2021.	Discutir avanços no diagnóstico, epidemiologia e subtipos da Doença de Parkinson.	Revisão narrativa da literatura, com busca em base de dados científica e seleção por relevância temática.	A DP apresenta crescimento expressivo global, com aumento de 2,5 vezes na prevalência; é a segunda doença neurodegenerativa mais comum; envolve interação complexa entre fatores genéticos e ambientais; ausência de biomarcadores definitivos e necessidade de identificação precoce.
Munhoz <i>et al.</i> , 2024.	Descrever o processo diagnóstico da Doença de Parkinson e suas limitações clínicas.	Revisão de literatura com análise de critérios diagnósticos e manifestações clínicas.	O diagnóstico da DP permanece predominantemente clínico, baseado na presença de bradicinesia associada a tremor ou rigidez; sinais não motores podem anteceder o quadro clínico; há significativa dificuldade diagnóstica, especialmente em fases iniciais e na diferenciação com parkinsonismos atípicos.
Öksüz <i>et al.</i> , 2022.	Explorar perspectivas futuras no diagnóstico e tratamento da Doença de Parkinson.	Revisão narrativa da literatura com enfoque em biomarcadores e terapias emergentes.	Não há biomarcador único capaz de confirmar o diagnóstico; múltiplos métodos (imagem, genética, biópsias) estão em investigação; não existem terapias modificadoras da doença; estudos com imunoterapia e terapias-alvo demonstram potencial futuro.
Pirker <i>et al.</i> , 2023.	Analisar a eficácia de tratamentos farmacológicos e cirúrgicos no controle do tremor na Doença de Parkinson.	Revisão de literatura baseada em estudos clínicos e observacionais.	A levodopa permanece como tratamento mais eficaz; agonistas dopaminérgicos têm efeito inferior; anticolinérgicos possuem uso limitado devido a efeitos adversos; estimulação cerebral profunda e ultrassom focal são eficazes em casos refratários; tremor pode ser parcialmente resistente à terapia.
Prajjwal <i>et al.</i> , 2023.	Analisar etiologia, fatores de risco, fisiopatologia e tratamento da Doença de Parkinson.	Revisão narrativa com busca sistematizada em bases de dados científicas.	A DP é uma doença multifatorial com interação entre fatores genéticos e ambientais; fatores de risco incluem idade, sexo, exposição a pesticidas, trauma craniano e dieta; fatores protetores incluem atividade física, cafeína e tabagismo; envolve estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e agregação proteica.
Krzyzanowski <i>et al.</i> , 2024.	Investigar a associação entre poluição do ar e risco de Doença de Parkinson.	Estudo observacional do tipo caso controle com análise populacional.	Exposição a poluentes atmosféricos está associada ao aumento significativo do risco de DP; níveis elevados de PM <sub>2,5</sub> aumentam o risco de discinesia e formas clínicas mais graves; sugere relação direta entre fatores ambientais e progressão da doença.

Post <i>et al.</i> , 2020.	Comparar características clínicas e sociais do Parkinson de início precoce.	Revisão narrativa da literatura com análise comparativa entre formas precoces e tardias.	O Parkinson de início precoce ocorre entre 21 - 40 anos; apresenta maior associação com fatores genéticos, porém também envolve fatores ambientais; há maior impacto social, ocupacional e psicológico; maior risco de discinesias associadas ao tratamento.
Santos <i>et al.</i> , 2022.	Examinar a fisiopatologia da Doença de Parkinson em adultos jovens.	Revisão integrativa da literatura com foco em mecanismos neurodegenerativos.	A DP também acomete adultos jovens, com degeneração de neurônios dopaminérgicos e alterações neuroquímicas; a compreensão da fisiopatologia contribui para melhor manejo clínico e qualidade de vida; reforça a necessidade de investigação em populações não idosas.
Kolichieski <i>et al.</i> , 2022.	Discutir a interação entre fatores genéticos e ambientais no Parkinson precoce.	Revisão narrativa da literatura.	Evidencia que o Parkinson de início precoce é heterogêneo e resulta da interação entre suscetibilidade biológica e exposições ambientais, reforçando a relevância do eixo gene-ambiente.
Nabizadeh <i>et al.</i> , 2024.	Estimar a prevalência e incidência global do Parkinson de início precoce.	Revisão sistemática com metanálise de estudos epidemiológicos.	Demonstra a relevância epidemiológica do início precoce, com prevalência global estimada de 10,2 por 100.000 habitantes, reforçando a necessidade de maior atenção diagnóstica a esse grupo.
Kim e Lee, 2025.	Revisar estratégias terapêuticas atuais e perspectivas futuras.	Revisão narrativa da literatura sobre terapias farmacológicas e emergentes.	Resume terapias sintomáticas atuais e discute intervenções emergentes, incluindo abordagens modificadoras e regenerativas ainda em investigação.

**Fonte:** Elaboração própria (2026).

A análise do estudo de Tolosa *et al.* (2021), permite compreender a Doença de Parkinson (DP) como uma condição em expansão epidemiológica, cuja prevalência tem aumentado de forma expressiva nas últimas décadas, acompanhada de crescente complexidade diagnóstica e etiológica. Esse cenário não pode ser interpretado exclusivamente à luz do envelhecimento populacional, mas requer uma compreensão ampliada, que considere também transformações ambientais e sociais contemporâneas. Dorsey *et al.* (2018), reforçam essa interpretação ao demonstrar que o crescimento da DP ocorre em ritmo superior ao de outras doenças neurológicas, o que sugere a atuação de fatores adicionais, como exposição a toxinas ambientais e mudanças nos modos de vida. Nessa perspectiva, Bloem *et al.* (2021), argumentam que a DP deve ser compreendida como um fenômeno multifatorial dinâmico, no qual a interação entre vulnerabilidade biológica e ambiente assume papel central, especialmente em contextos de início precoce.

No campo diagnóstico, Munhoz *et al.* (2024), evidenciam que, apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia, o diagnóstico da DP permanece essencialmente clínico, baseado

na identificação de sinais motores, com limitações importantes na detecção precoce. Tal limitação é particularmente relevante em indivíduos jovens, nos quais a apresentação clínica pode ser atípica ou menos evidente. Postuma et al. (2015), corroboram essa dificuldade ao indicar que os sintomas não motores, como distúrbios do sono, alterações olfatórias e constipação, podem anteceder em anos ou décadas os sinais motores clássicos, configurando um período prodrômico frequentemente subvalorizado. Assim, a ausência de biomarcadores confiáveis, conforme também destacado por Tolosa et al. (2021), contribui para atrasos diagnósticos, dificultando intervenções precoces e o entendimento da história natural da doença.

A discussão proposta por Öksüz et al. (2022), aprofunda essa problemática ao evidenciar que, apesar dos avanços tecnológicos e moleculares, ainda não existem marcadores diagnósticos definitivos nem terapias modificadoras da doença. Esse achado evidencia a limitação atual entre avanços científicos e aplicabilidade clínica entre o avanço do conhecimento científico e sua aplicabilidade clínica. Lang e Espay (2018), reforçam essa lacuna ao afirmar que a maioria das intervenções disponíveis atua apenas no controle sintomático, sem interferir na progressão neurodegenerativa. Tal limitação evidencia a necessidade de compreender a DP para além de seus aspectos clínicos, incorporando fatores etiológicos mais amplos, incluindo aqueles relacionados ao ambiente, que podem atuar como determinantes ou moduladores do curso da doença.

11

Nesse contexto, os achados de Prajjwal et al. (2023), assumem centralidade ao demonstrar que a DP resulta de uma interação complexa entre fatores modificáveis e não modificáveis, destacando elementos como idade, sexo, predisposição genética e, sobretudo, exposições ambientais. A literatura corrobora essa perspectiva, Ascherio e Schwarzschild (2016), apontam que a maioria dos casos de DP é esporádica, não sendo explicada por herança genética direta. Tanner et al. (2011) aprofundam essa discussão ao demonstrar que substâncias como paraquat e rotenona, amplamente utilizadas como pesticidas, induzem mecanismos de estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, processos centrais na degeneração neuronal. Dessa forma, parte dos casos de DP pode ser associada a exposições ambientais acumuladas ao longo da vida.

Os resultados de Krzyzanowski et al. (2024) oferecem evidência empírica robusta para essa hipótese, ao demonstrarem associação significativa entre poluição atmosférica e aumento do risco de desenvolvimento da DP. O estudo indica que partículas finas (PM<sub>2.5</sub>) e dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>) não apenas aumentam a incidência da doença, mas também podem

influenciar sua expressão clínica e evolução. Essa evidência é consistente com Chen et al. (2017), que identificam relação entre exposição prolongada à poluição e maior risco de doenças neurodegenerativas. Block e Calderón-Garcidueñas (2009) acrescentam que partículas ultrafinas podem atravessar a barreira hematoencefálica, desencadeando processos inflamatórios e neurodegenerativos. Assim, a poluição ambiental emerge como um fator modificável de grande relevância, especialmente em contextos urbanos, contribuindo para a antecipação do início da doença.

No que se refere ao Parkinson de início precoce, Post et al. (2020) destacam que essa condição apresenta particularidades clínicas, genéticas e sociais que a distinguem das formas tardias. Embora haja maior frequência de alterações genéticas nesses casos, a literatura aponta que nem todos os casos apresentam história familiar positiva, o que reforça a hipótese de interação gene-ambiente. Klein e Westenberger (2012) argumentam que mutações genéticas explicam apenas uma fração dos casos, sendo insuficientes para compreender o fenômeno em sua totalidade. Além disso, Schrag e Schott (2006) destacam que indivíduos jovens enfrentam maior impacto funcional e psicossocial, o que amplia a relevância clínica e social dessa condição.

Nesse sentido, a ausência de histórico familiar não deve ser interpretada como elemento secundário, mas como dado clínico e epidemiológico central para a compreensão da Doença de Parkinson de início precoce. Embora a forma precoce apresente maior probabilidade de associação com variantes genéticas, a literatura mostra que mais de 80% dos indivíduos com Doença de Parkinson não referem história familiar positiva, e que a maioria dos casos permanece classificada como esporádica. Esse aspecto reforça que a ausência de agregação familiar não exclui a participação de suscetibilidade genética, mas torna ainda mais relevante a investigação de exposições ambientais e ocupacionais cumulativas como possíveis moduladoras do risco, da idade de início e da expressão clínica da doença. Em consonância com essa perspectiva, estudos indicam que exposições crônicas a metais e pesticidas podem estar associadas ao início mais precoce da doença justamente em pacientes sem histórico familiar, o que sustenta a pertinência do recorte adotado neste estudo (Ascherio e Schwarzschild, 2016; Kolichski, 2022; Ratner, 2014; Tsalenchuk et al., 2023).

A contribuição de Santos et al. (2022) reforça a dimensão fisiopatológica da doença em adultos jovens, evidenciando que os mecanismos neurodegenerativos, como perda dopaminérgica, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial estão presentes independentemente da idade. No entanto, a emergência precoce desses processos sugere a atuação de fatores

desencadeantes adicionais. Nesse sentido, Feil e Fraga (2012) oferecem importante contribuição ao campo ao demonstrarem que fatores ambientais podem influenciar a expressão gênica por meio de mecanismos epigenéticos, sem alteração da sequência do DNA. Essa perspectiva permite compreender como indivíduos sem predisposição genética aparente podem desenvolver a doença precocemente, a partir de exposições ambientais cumulativas.

Por fim, no campo terapêutico, Pirker et al. (2023) reafirmam o papel central da levodopa como principal estratégia farmacológica, embora reconheçam suas limitações, especialmente em relação à progressão da doença e ao desenvolvimento de efeitos adversos em longo prazo. Armstrong e Okun (2020) corroboram essa visão ao destacarem que, embora eficaz no controle sintomático, a levodopa não altera o curso da doença. A utilização de intervenções cirúrgicas, como a estimulação cerebral profunda, representa avanço importante, embora ainda restrito a casos específicos. Desse modo, a ausência de terapias modificadoras reforça a importância da identificação de fatores de risco, sobretudo os modificáveis, como estratégia relevante para vigilância, reconhecimento precoce e redução de exposições potencialmente associadas ao desenvolvimento da doença.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa evidenciou que a Doença de Parkinson de início precoce, especialmente na ausência de histórico familiar, deve ser compreendida como uma condição multifatorial, resultante da interação entre predisposição biológica e fatores ambientais, ocupacionais e sociodemográficos. Embora parte dos casos esteja relacionada a alterações genéticas, a predominância de formas esporádicas reforça a relevância de determinantes não hereditários, sobretudo em indivíduos jovens.

Os estudos analisados destacaram a importância de fatores modificáveis, como exposição a pesticidas, metais pesados, poluentes atmosféricos e outros agentes neurotóxicos, associados ao aumento do risco e à possível modulação da expressão clínica da doença. Paralelamente, fatores não modificáveis, como idade, sexo e suscetibilidade genética, também participam desse processo. Nos casos de início precoce, essas interações assumem especial relevância em razão de seus impactos funcionais, produtivos e psicossociais.

Além disso, persistem importantes limitações diagnósticas, uma vez que a identificação da doença ainda se baseia predominantemente em critérios clínicos e carece de biomarcadores sensíveis para o reconhecimento precoce. No campo terapêutico, embora existam estratégias

eficazes para o controle sintomático, ainda não há intervenções capazes de modificar comprovadamente o curso da doença.

Diante desse cenário, torna-se essencial ampliar a compreensão da Doença de Parkinson para além da dimensão clínica individual, incorporando perspectivas de saúde pública, vigilância ambiental e prevenção. A compreensão integrada de seus determinantes pode contribuir para o aprimoramento das estratégias de reconhecimento precoce, cuidado e redução de exposições potencialmente associadas ao desenvolvimento da doença.

## REFERÊNCIAS

1. AGUILERA, M. P. C; VASCONCELOS, C. C. F. Doença de Parkinson precoce: revisão bibliográfica. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, 2020.
2. ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease. **JAMA**, Chicago, v. 323, n. 6, p. 548-560, 2020.
3. ASCHERIO, A; SCHWARZSCHILD, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **The Lancet Neurology**, London, v. 15, n. 12, p. 1257-1272, 2016.
4. BLOCK, M. L.; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and central nervous system disease. **Trends in Neurosciences**, Amsterdam, v. 32, n. 9, p. 506-516, 2009.
5. BLOEM, B. R. *et al.* Parkinson's disease. **The Lancet, London**, v. 397, n. 10291, p. 2284-2303, 2021.
6. CABREIRA, V; MASSANO, J. Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.
7. CHEN, H. *et al.* Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: a population-based cohort study. **Environment international**, v. 108, p. 271-277, 2017.
8. DORSEY ER, E. A, N. E, *et al.* Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, London, v. 17, n. 11, p. 939-953, 2018.
9. FEIL, R.; FRAGA, M. F. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. **Nature Reviews Genetics**, London, v. 13, p. 97-109, 2012.
10. KALIA, L. V.; LANG, A. E. Parkinson's disease. **The Lancet**, London, v. 386, p. 896-912, 2015.
11. KIM, T. Y.; LEE, B. D. Current therapeutic strategies in Parkinson's disease: Future

- perspectives. **Molecules and Cells**, v. 48, n. 11, 2025.
12. KLEIN, C.; WESTENBERGER, A. Genetics of Parkinson's disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 1, p. a008888, 2012.
13. KOLICHESKI, A. *et al.* Early-onset Parkinson's disease: Creating the right environment for a genetic disorder. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 12, n. 8, p. 2353-2367, 2022.
14. KRZYZANOWSKI, B. *et al.* Air pollution and Parkinson disease in a population-based study. **JAMA Network Open**, Chicago, v. 7, n. 9, p. e2433602, 2024.
15. LANG, A. E.; ESPAY, A. J. Disease modification in Parkinson's disease: current approaches, challenges, and future considerations. **Movement Disorders**, v. 33, n. 5, p. 660-677, 2018.
16. MASSANO, J. Doença de Parkinson: atualização clínica. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 24, supl. 4, p. 827-834, 2011.
17. MCKEOWN, T. **The role of medicine: dream, mirage, or nemesis?**. Princeton University Press, 2014.
18. MUNHOZ, R. P. *et al.* The clinical diagnosis of Parkinson's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 82, n. 6, p. 1-10, 2024.
19. NABIZADEH, F. *et al.* Global prevalence and incidence of Young Onset Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 125, p. 59-67, 2024. 15
20. ÖKSÜZ, N.; ÖZTÜRK, Ş.; DOĞU, O. Future prospects in Parkinson's disease diagnosis and treatment. **Archives of Neuropsychiatry**, v. 59, supl. 1, p. S36-S41, 2022.
21. PIRKER, W. *et al.* Pharmacological treatment of tremor in **Parkinson's disease revisited**. **Journal of Parkinson's Disease**, Amsterdam, v. 13, n. 2, p. 127-144, 2023.
22. PRAJJWAL, P. *et al.* Parkinson's disease updates: addressing the pathophysiology, risk factors, genetics, diagnosis, along with the medical and surgical treatment. **Annals of Medicine and Surgery**, London, v. 85, p. 4887-4902, 2023.
23. POST, B. *et al.* Young onset Parkinson's disease: a modern and tailored approach. **Journal of Parkinson's Disease**, Amsterdam, v. 10, supl. 1, p. S29-S36, 2020.
24. POSTUMA, R. B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, Hoboken, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015.
25. RATNER, M. H. *et al.* Younger age at onset of sporadic Parkinson's disease among subjects occupationally exposed to metals and pesticides. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 7, n. 3, p. 123-133, 2014. DOI: 10.2478/intox-2014-0017.

26. SANTOS, I. A. F.; SILVA, M. A. F. A.; NASCIMENTO PAZ, F. A. Fisiopatologia da doença de Parkinson: principal fator associado ao desenvolvimento da doença de Parkinson em adultos jovens. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar*, v. 3, n. 1, p. e3112322, 2022.
27. SCHLICKMANN, T. H. *et al.* Prevalence, distribution and future projections of Parkinson disease in Brazil: insights from the ELSI-Brazil cohort study. *The Lancet Regional Health - Americas*, v. 44, p. 101046, 2025.
28. SCHRAG, A.; SCHOTT, J. M. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *The Lancet Neurology*, v. 5, n. 4, p. 355-363, 2006.
29. SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. **Revisão integrativa: o que é e como fazer.** Einstein (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.
30. TANNER, C. M. *et al.* Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental health perspectives*, v. 119, n. 6, p. 866, 2011.
31. TOLOSA, E. *et al.* Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, London, v. 20, n. 5, p. 385-397, 2021.
32. TSALENCHUK, M.; GENTLEMAN, S. M.; MARZI, S. J. Linking environmental risk factors with epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, v. 9, n. 1, art. 123, 2023.
33. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Parkinson disease. Geneva: **World Health Organization**, 2023. Disponível no site da OMS. Acesso em: 12 abr. 2026.
34. WU, X.-C. *et al.* The burden of Parkinson's disease, 1990-2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 17, p. 1596392, 2025.