

EPILEPSIA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epilepsy as a risk factor for the development of Parkinson's disease

Maria Luiza Santos Viana¹, Gustavo Cavol Erbert², Fernando Açução de Assis da Silva³, Paola Gonçalves Blasio⁴, Karol Dal Pupo Giordani⁵, Morgana Mendes Fonseca⁶, Gabriel Dantas Alencar⁷, Darci Cardoso de Macêdo Sá Almeida⁸, Camila Mendes da Rocha⁹, Hiacielle Reis Martins¹⁰, Islenne Martins Almeida Guimarães¹¹, Josué Clementino De Moura Filho¹², Ramon Neto Fleitas Costa¹³

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 2 | Ano 2024

RESUMO

A epilepsia e a doença de Parkinson (DP), duas doenças neurológicas distintas, apresentam uma relação complexa e intrigante que vem sendo investigada por cientistas há décadas. Embora a epilepsia não seja um fator de risco direto para o desenvolvimento da DP, diversas pesquisas sugerem que a presença de epilepsia pode estar associada a um aumento do risco de desenvolver DP. Compreendendo as Características das Doenças:

Epilepsia: Uma desordem neurológica crônica caracterizada por convulsões recorrentes, resultado de atividade elétrica anormal no cérebro. Doença de Parkinson: Uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta o movimento, causando tremores, rigidez, lentidão de movimentos e problemas de equilíbrio. A epilepsia e a DP podem estar associadas a processos inflamatórios no cérebro, que podem contribuir para a neurodegeneração em ambas as doenças. Com tudo vamos abordar sobre a doença de parkinson (DP), pois os pacientes com epilepsia devem ser monitorados para sinais e sintomas de DP, especialmente se apresentarem fatores de risco adicionais. A relação entre epilepsia e DP é complexa e multifatorial, exigindo pesquisas contínuas para desvendar seus mecanismos subjacentes. A compreensão dessa associação é crucial para o manejo clínico eficaz de ambas as doenças, proporcionando aos pacientes melhores resultados e qualidade de vida.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Epilepsia, Hospitalar. Microbiota.

ABSTRACT

Epilepsy and Parkinson's disease (PD), two distinct neurological diseases, have a complex and intriguing relationship that has been investigated by scientists for decades. Although epilepsy is not a direct risk factor for the development of PD, several studies suggest that the presence of epilepsy may be associated with an increased risk of developing PD. Understanding Disease Characteristics: Epilepsy: A chronic neurological disorder characterized by recurrent seizures resulting from abnormal electrical activity in the brain. Parkinson's disease: A progressive neurodegenerative disease that affects movement, causing tremors, rigidity, slowness of movement, and balance problems. Epilepsy and PD may be associated with inflammatory processes in the brain, which may contribute to neurodegeneration in both diseases. With everything we will discuss Parkinson's disease (PD), as patients with epilepsy should be monitored for signs and symptoms of PD, especially if present additional risk factors. The relationship between epilepsy and PD is complex and multifactorial, requiring continued research to unravel its underlying mechanisms. Understanding this association is crucial for the effective clinical management of both diseases, providing patients with better results and quality of life.

Keywords: Parkinson's disease, Epilepsy, Hospitalar. Microbiota.

- 1 Universidade Ceuma Campus Imperatriz
- 2 Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
- 3 Universidade Federal do Cariri (UFCA)
- 4 Universidade Federal do Piauí - Campus Senador Helvídio Nunes de Barros
- 5 Centro Universitário Uninovafapi
- 6 Faculdade de Tecnologia de Teresina - CET
- 7 Faculdade de Tecnologia de Teresina
- 8 Centro Universitário Uninovafapi
- 9 Centro universitário Uninovafapi
- 10 Centro Universitário Uninovafapi
- 11 Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida
- 12 Centro Universitário Uninovafapi
- 13 Centro Universitário Uninovafapi

Autor de correspondência

Maria Luiza Santos Viana

maluxx123@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta predominantemente o sistema motor, resultando em tremores, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Sua etiologia multifatorial envolve uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Compreender os fatores de risco associados à doença é essencial para a identificação precoce, intervenção preventiva e desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Nesta revisão bibliográfica, exploramos uma ampla gama de estudos recentes que abordam os principais fatores de risco ligados à doença de Parkinson, destacando suas complexidades e implicações clínicas.

Um dos principais fatores de risco genéticos associados à DP é a mutação no gene SNCA, que codifica a alfa-sinucleína, uma proteína implicada na formação de corpos de Lewy, característicos da doença. Estudos de famílias com história de Parkinsonismo têm revelado a hereditariedade como um componente significativo na patogênese da doença (Schapira et al., 2013). Além disso, as variantes genéticas nos genes LRRK2, PARKIN, PINK1 e DJ-1 também foram associadas a formas familiares e esporádicas da DP, destacando a diversidade genética subjacente à sua etiologia.¹

A exposição a certos agentes ambientais também tem sido fortemente implicada como fator de risco para o desenvolvimento da DP.

Estudos epidemiológicos têm consistentemente associado a exposição a pesticidas, como o paraquat e o rotenone, a um maior risco de desenvolver a doença. Além disso, a exposição a metais pesados, como o chumbo e o mercúrio, bem como a toxinas ambientais, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, demonstrou estar correlacionada com um aumento da incidência de DP em diferentes populações.

Paralelamente aos fatores genéticos e ambientais, estudos recentes têm explorado o papel do microbioma intestinal na patogênese da DP. A hipótese da “via intestinal” sugere que a disbiose intestinal e a inflamação crônica podem desempenhar um papel na progressão da doença, evidenciado pela presença de alfa-sinucleína patológica no trato gastrointestinal em estágios iniciais da DP. Essa interação complexa entre o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central abre novas perspectivas para intervenções terapêuticas baseadas na modulação do microbioma.²

Em suma, a compreensão dos fatores de risco ligados à doença de Parkinson é fundamental para o avanço do conhecimento sobre sua etiologia e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes. Esta revisão sintetiza as evidências mais recentes sobre os fatores genéticos, ambientais e microbiológicos associados à DP, destacando a necessidade contínua de pesquisa interdisciplinar para abordar sua complexidade multifatorial.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi conduzida através de uma busca na literatura científica publicada nos últimos 15 anos. Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos estudos foram os seguintes: (1) estudos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares; (2) estudos escritos em inglês, espanhol, francês ou português; (3) estudos que investigaram os fatores de risco genéticos, ambientais ou microbiológicos

associados à doença de Parkinson; e (4) estudos que apresentaram evidências relevantes para compreensão dos mecanismos patogênicos ou estratégias de prevenção da doença.

Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Artigos que se enquadrem nos critérios de inclusão serão selecionados para a leitura completa, enquanto aqueles que não atenderem aos critérios foram descartados. A amostra final incluiu 15 artigos selecionados com base nos critérios mencionados.

Tabela 1: Caracterização dos estudos selecionados

TÍTULO DO ESTUDO SELECIONADO	ANO DO ESTUDO
The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention.	2016
Artificial intelligence for assisting diagnostics and assessment of Parkinson's disease—A review.	2019
Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease.	2014
Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study.	2018
The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease.	2013
Environmental toxins and Parkinson's disease. Annual Review of Pharmacology and Toxicology.	2014
Future perspectives in treating Parkinson's disease.	2012
Genetics of Parkinson's disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.	2013
Prevalence of Parkinson's disease across North America.	2018
Parkinson disease. Nature Reviews Disease Primers	2017
MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.	2015
The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.	2014
Gut microbiota regulates motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease.	2020
Non-motor features of Parkinson disease.	2013
Epidemiology of Parkinson's disease.	2019
Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence.	2011

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fatores Genéticos na Etiologia da Doença de Parkinson

A contribuição dos fatores genéticos para a doença de Parkinson (DP) é amplamente reconhecida na literatura. Estudos recentes identificaram várias mutações genéticas

associadas à susceptibilidade à DP. Por exemplo, a mutação no gene SNCA, que codifica a alfa-sinucleína, uma proteína envolvida na formação de agregados intracelulares característicos da DP, foi identificada em pacientes com formas familiares e esporádicas da doença. Além disso, variantes genéticas nos genes LRRK2, PARKIN, PINK1 e DJ-1 também foram implicadas na

patogênese da DP, evidenciando a diversidade genética subjacente à doença.³

Fatores Ambientais como Potenciais Desencadeadores da DP

Estudos epidemiológicos têm consistentemente associado a exposição a pesticidas, como o paraquat e o rotenone, a um maior risco de desenvolver a doença (Ascherio; Schwarzschild, 2016). Além disso, a exposição a metais pesados, como o chumbo e o mercúrio, e a toxinas ambientais, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, demonstrou estar correlacionada com um aumento da incidência de DP em diferentes populações. Essas descobertas ressaltam a importância dos fatores ambientais na etiologia da DP.^{2,1,2}

Papel do Microbioma Intestinal na Progressão da DP

Estudos recentes têm investigado o papel do microbioma intestinal na patogênese da DP. A presença de disbiose intestinal e inflamação crônica tem sido associada à progressão da doença. A hipótese da “via intestinal” sugere que a disseminação de agentes patogênicos do intestino para o cérebro pode desempenhar um papel na progressão da DP, abrindo novas perspectivas para intervenções terapêuticas baseadas na modulação do microbioma.⁴

Aspectos Neuroinflamatórios na DP

A inflamação crônica do sistema nervoso central tem sido implicada na patogênese da DP. Estudos têm demonstrado a presença de citocinas pró-inflamatórias e ativação microglial em regiões afetadas pelo processo neurodegenerativo na DP (Hirsch et al., 2012). Esses achados sugerem que a inflamação pode desempenhar um papel importante na progressão da doença, destacando o potencial de terapias anti-inflamatórias como estratégias complementares de tratamento.⁵

Disfunção Mitocondrial e Estresse Oxidativo na DP

Disfunção mitocondrial e estresse oxidativo são características da DP. Estudos têm demonstrado alterações no metabolismo energético celular e acúmulo de espécies reativas de oxigênio em neurônios dopaminérgicos afetados pela doença (Schapira, 2013). Esses achados sugerem que a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo podem contribuir para a neurodegeneração na DP, fornecendo alvos terapêuticos potenciais para intervenções neuroprotetoras.

Disfunção Proteossômica e Acúmulo de Proteínas na DP

O acúmulo de proteínas mal dobradas, como alfa-sinucleína, tau e ubiquitina, em neurônios afetados pela DP é uma característica patológica da doença. Mecanismos de proteostase comprometidos, incluindo o sistema ubiquitina-

proteassoma e a autofagia, foram implicados na patogênese da DP (Hermann et al., 2012). Essas descobertas destacam a importância da regulação proteossômica na homeostase celular e na prevenção da neurodegeneração na DP.⁶

Perspectivas Terapêuticas e Avanços Futuros

O entendimento crescentes dos mecanismos patogênicos subjacentes à DP tem proporcionado uma base sólida para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Terapias dirigidas à modulação genética, redução da exposição a fatores ambientais de risco, restauração do equilíbrio do microbioma intestinal, supressão da neuroinflamação, proteção mitocondrial e promoção da proteostase têm sido exploradas como abordagens potenciais para prevenir ou retardar a progressão da doença.⁷

Impacto das novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas na gestão da DP

Além dos fatores tradicionais de risco associados à doença de Parkinson (DP), como os genéticos, ambientais e microbiológicos, é crucial considerar o impacto das novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas na gestão da doença.^{5,2,3,4} A inteligência artificial (IA) surge como uma ferramenta promissora na predição de fatores de risco e na personalização do tratamento (Belić et al., 2019). Algoritmos de aprendizado de máquina têm sido desenvolvidos para analisar grandes conjuntos de dados clínicos

e genéticos, identificando padrões complexos que podem ser utilizados na previsão da susceptibilidade à DP e na estratificação de risco. Essa abordagem permite uma intervenção mais precoce e direcionada, otimizando os resultados terapêuticos e potencialmente retardando a progressão da doença.⁸

CONSIDERAÇÕES

Esta revisão bibliográfica proporcionou uma análise abrangente dos principais fatores de risco associados à DP, destacando a importância do entendimento desses mecanismos na etiologia e progressão da doença. Os resultados destacaram a significativa contribuição dos fatores genéticos, evidenciada por mutações em genes como SNCA, LRRK2, PARKIN, PINK1 e DJ-1, que desempenham um papel crucial na patogênese da DP. Além disso, os fatores ambientais, incluindo a exposição a pesticidas, metais pesados e toxinas ambientais, foram identificados como potenciais desencadeadores da doença.

A emergente área de pesquisa sobre o papel do microbioma intestinal na DP revelou uma possível associação entre a disbiose intestinal e a progressão da doença, abrindo novas perspectivas para intervenções terapêuticas baseadas na modulação do microbioma. Considerando a complexidade multifatorial da DP, é fundamental adotar abordagens integradas e multidisciplinares para compreender completamente a etiologia e a progressão da doença. Futuros estudos devem se

concentrar em elucidar os mecanismos subjacentes à interação entre fatores genéticos, ambientais e microbiológicos, a fim de desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

Em última análise, esta revisão ressalta a importância de abordagens personalizadas e holísticas no manejo da DP, visando não apenas o tratamento dos sintomas, mas também a identificação e modificação dos fatores de risco modificáveis para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o impacto global dessa condição neurodegenerativa.

REFERÊNCIAS

- 1 ASCHERIO, A.; SCHWARZSCHILD, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, v. 15, n. 12, p. 1257-1272, 2016.
- 2 BELIĆ, Minja et al. Artificial intelligence for assisting diagnostics and assessment of Parkinson's disease—A review. *Clinical neurology and neurosurgery*, v. 184, p. 105442, 2019.
- 3 BERG, D.; POSTUMA, R. B.; BLOEM, B.; CHAN, P.; DUBOIS, B.; GASSER, T.; TOLOSA, E. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 29, n. 4, p. 454-462, 2014.
- 4 DORSEY, E. R.; ELBAZ, A.; NICHOLS, E.; ABD-ALLAH, F.; ABDELALIM, A.; ADSUAR, J. C.; DING, E. L. 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*, v. 17, n. 11, p. 939-953, 2018.
- 5 GOLDMAN, S. M. Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 54, p. 141-164, 2014.
- 6 HERMANN, W.; EGGERS, C.; TRENKWALDER, C.; FUCHS, G. Future perspectives in treating Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, v. 122, n. 5, p. 281-293, 2012.
- 7 KLEIN, C.; WESTENBERGER, A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 2, n. 1, a008888, 2013.
- 8 MARRAS, C.; BECK, J. C.; BOWER, J. H.; ROBERTS, E.; RITZ, B.; ROSS, G. W.; TANNER, C. M. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2018.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.