

RELAÇÃO ENTRE ESTILO DE VIDA E A ETIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES DO MUNICÍPIO DE JEQUIÉ – BA

RELATIONSHIP BETWEEN LIFESTYLE AND ETIOLOGY OF PARKINSON DISEASE IN PATIENTS OF JEQUIÉ – MUNICIPALITY

Agatha Thais Sertão^{1,2,3}, Danilo Avelar Sampaio Ferreira^{1,4,5}

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) consiste de uma alteração neurológica decorrente da destruição generalizada de parte da substância nigra, dos gânglios basais, onde se localizam os neurônios dopaminérgicos, que por fatores ainda não muito esclarecidos se degeneram. É considerada uma moléstia idiopática, possivelmente multifatorial, e de incidência relativamente alta, justificando mais estudos sobre esse assunto. Objetivo: analisar a relação entre o estilo de vida e a etiologia da Doença de Parkinson em pacientes do município de Jequié - BA, correlacionando o estilo de vida desses indivíduos com o desenvolvimento da Doença de Parkinson. Métodos: Trata-se de um estudo do tipo caso-controle, com um desenho observacional, analítico e transversal de base populacional, que envolveu a identificação de indivíduos portadores (casos) e não portadores (controles) da Doença de Parkinson. Uma amostra de 38 participantes, tendo por casos 17 indivíduos diagnosticados com DP e 21 controles. O estilo de vida foi avaliado, relacionando com possíveis fatores de risco e proteção. Resultados: Verificamos diferenças estatisticamente significativas para a exposição à praguicidas ($p = 0,03$), consumo de água de poço ($p < 0,0001$), uso continuado de medicamentos ($p = 0,02$), ao consumo de carne vermelha ($p = 0,01$), ao histórico familiar de DP ($p = 0,004$), todos apontados como fatores de risco, enquanto que apenas a carga tabágica de 50 cigarros/ano/dia mostrou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0002$), sendo associada como fator protetor. Conclusão: Esses resultados parecem consistentes com a literatura atual, que sugere um modelo multifatorial para etiologia da DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Exposição a praguicidas. Fatores de proteção. Fatores de risco.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) consists of a neurological alteration resulting from the widespread destruction of part of the substantia nigra, of the basal ganglia, where dopaminergic neurons are located, which, due to factors not yet well understood, degenerate. It is considered an idiopathic disease, possibly multifactorial, and of relatively high incidence, justifying further studies on this subject. Objective: to analyze the relationship between lifestyle and the etiology of Parkinson's Disease in patients from the municipality of Jequié - BA, correlating the lifestyle of these individuals with the development of Parkinson's Disease. Methods: This is a case-control study with an observational, analytical, cross-sectional population-based design that involved the identification of individuals (cases) and non-carriers (controls) of Parkinson's Disease. A sample of 38 participants, having 17 cases diagnosed with PD and 21 controls. Lifestyle was assessed, relating to possible risk factors and protection. Results: We found statistically significant differences for pesticide exposure ($p = 0.03$), well water consumption ($p < 0.0001$), continued use of medications ($p = 0.02$), and red meat consumption ($p = 0.01$), the family history of PD ($p = 0.004$), all of which were identified as risk factors, whereas only the tobacco load of 50 cigarettes / year / day showed a statistically significant difference ($p = 0.0002$), being associated as a protective factor. Conclusion: These results seem consistent with the current literature, which suggests a multifactorial model for the etiology of PD.

Keywords: Exposure to pesticides. Parkinson's disease. Protective factors. Risk factors.

¹Faculdades Unidas de Pesquisa, Ciência e Saúde – FAPEC

²Checklab Laboratório de Análises Clínicas

³Universidade Estácio de Sá

⁴Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

⁵Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep/CNS/MS / Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS/OMS

Endereço para correspondência: Agatha Thais Sertão, agatha.thais@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Em 1817 James Parkinson publicou um ensaio sobre a “paralisia agitante” e meio século depois Jean Martin Charcot fez novas considerações e nomeou a anomalia de Doença de Parkinson (DP). Geralmente afeta pessoas com idade superior a 65 anos, atingindo aproximadamente 1% da população mundial idosa, porém também pode acometer jovens adultos, sendo que nesses casos a etiologia é de caráter genético¹.

A DP é uma doença neurológica que decorre da destruição de parte da *substantia nigra* do mesencéfalo (*pars compacta*), região localizada na porção superior do tronco encefálico, onde se localizam os neurônios dopaminérgicos, que por fatores ainda desconhecidos se degeneram, resultando na depleção da dopamina na via nigroestriatal^{1,2,3}. A dopamina, um neurotransmissor essencial no controle dos movimentos, encontra-se diminuída no corpo estriado devido à deposição da α -sinucleína, uma proteína que forma os corpos de Lewy (agregados de proteína no citoplasma dos neurônios), provocando a degeneração dos neurônios dopaminérgicos na *substantia nigra*^{4,5}.

Os fatores de risco para doenças neurodegenerativas podem incluir gênero, condições endócrinas, estresse oxidativo, inflamação e infecção, má nutrição, doenças vasculares, depressão, trauma craniano, tumores e outros. Em particular, o tabagismo e o consumo de cafeína e álcool têm sido postulados como fatores de proteção para doenças neurodegenerativas. Numerosos estudos de caso-controle em todo o mundo demonstram redução dos riscos de DP entre os fumantes⁶.

Esse estudo tem por objetivo geral, discutir a relação entre o estilo de vida e a etiologia da Doença de Parkinson em pacientes do município de Jequié – BA. E, como objetivo específico, pretende-se conhecer o estilo de vida desses pacientes e correlacioná-lo com a causa e desenvolvimento da Doença de Parkinson.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um estudo do tipo caso-controle, com um desenho observacional, analítico e transversal de base populacional, que envolveu a identificação de indivíduos portadores (casos) e não portadores (controles) da Doença de Parkinson. Os casos foram selecionados aleatoriamente dos prontuários cadastrados da 13ª Diretoria Regional de Saúde^{1a} (DIRES) de Jequié, todos com diagnosticados com DP por um neurologista. Foram observados os critérios: a capacidade de consentimento, e a disponibilidade de par-
1a Extinta em 2015, atual Núcleo Regional de Saúde (NRS).

ticipação, aptidão intelectual suficiente para participar da entrevista para o qual foi usado o Mini-exame do estado mental (MEEM), além da *Escala Hoehn e Yahr (modificada)*, que mediu o estágio de evolução da DP.

O grupo controle foi selecionado por amostragem aleatoriamente de recrutados em um laboratório, respeitando características pareadas aos casos, quanto ao gênero, residência atual e a similaridade das idades de ± 5 anos, foram definidos os mesmos critérios, diferindo apenas na necessidade de ausência de doenças neurológicas para isso foi usado o MEEM (pontuação máxima de 30 pontos), que permite a avaliação da função cognitiva. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (CEP/UESB). E encontra-se protocolado pelo CAAE: 31939314.8.0000.0055. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A análise dos dados foi feita utilizando o programa estatístico Epi Info^{2a} versão 3.5.2 para Windows. Para caracterizar a amostra foi utilizada a estatística descritiva, recorrendo às medidas de tendência central, de dispersão, às frequências e proporções. Para apresentação de dados foram utilizadas tabelas de contingência. Foi utilizada também a estatística inferencial, em recurso ao teste exato de Fisher, com apresentação em tabelas com valor absoluto (n) e sua proporção (%) para comparação. Bem como testes de comparação entre amostras independentes (Teste-t e ANOVA paramétricos e Teste de Mann-Whitney não paramétrico) com um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Estatísticas Descritivas

A amostra de estudo foi constituída por 38 indivíduos, sendo 17 (11 homens e 6 mulheres) casos de indivíduos com DP e 21 controles (15 homens e 6 mulheres) selecionados de acordo com a idade, gênero, e residência atual. A média das idades foi de 76.1 anos com um desvio padrão de 10.5. A maioria dos participantes da pesquisa (76,3%) apresentou um escore acima de 21 pontos no MEEM. Da população geral alcançada foram excluídos dois casos e um controle por não se enquadrarem nos critérios definidos.

O grupo de casos de DP foi composto de 11 ho-
2a Epi Info – Programa distribuído pelo USDHHS que permite a elaboração de planos de amostragem, criação e processamento de banco de dados e análise estatística (DATASUS, 2014).

mens (64,7%) e 6 mulheres (35,3%), tendo como média de idades $74,5 \pm 12,09$ anos. Quanto ao estado civil, 94,1% dos indivíduos se declararam casados. Quanto à etnia, 47,1% se autodeclararam branco. Quanto às características clínicas da DP, verificou-se, após o diagnóstico estabelecido, uma média de 10 anos de evolução da doença, sendo 2 anos o mínimo e 30 anos o máximo. Quanto ao estágio de evolução da DP, segundo a escala modificada de Hoehn e Yahr (1976) mensurou-se que a maioria encontravam-se no estágio 1 (41,2%).

Quanto aos aspectos clínicos da DP, 76,5% apresentaram discinesia em grau leve, 82,4% apresentaram bradicinesia, 52,9% apresentaram dificuldade de deglutição, e 64,7% apresentaram rigidez. Correspondendo 58,8% a forma rígido-acinética, e 41,2% a forma hiperacínica (tremórica).

O grupo controle tendo por média de idades de 71,9 (desvio padrão de 9,25 anos) Quanto ao estado civil, 61,9% dos indivíduos são casados, 19,0% divorciados/ separados e 14,3% são viúvos. Quanto à etnia, 47,1% se autodeclararam Branco. Quanto ao grau de escolaridade, o teste Mann-Whitney não apontou diferença significativa na distribuição do tempo de estudo entre os grupos ($p = 0,36$).

Estatística Inferencial

Quanto aos possíveis fatores de risco ou protetores da DP, tendo recorrido ao teste exato de Fisher, os resultados da estatística inferencial são resumidos na tabela 01.

Tabela 01: Valores de associação pelo teste Fisher (F), entre a ocorrência de DP e os fatores de risco (ou proteção).

Variáveis de exposição (risco ou proteção)	Casos n (%)	Controles n (%)	F(p)
Residir em zona rural:			
Sim	15 (88,2%)	16 (76,2%)	0,30
Não	2 (11,8%)	5(23,8%)	
Exposição a praguicidas:			
Sim	9 (52,9%)	4 (19,0%)	0,03
Não	8 (47,1%)	17(81,0%)	
Consumo de água de poço:			
Sim	16 (94,1%)	12 (57,1%)	< 0,0001
Não	1 (5,9%)	9 (42,9%)	
Hábitos tabagistas:			
Sim	11 (64,7%)	9 (45,0%)	0,19
Não	6 (35,3%)	11 (55,0%)	
Consumo de café:			
Sim	16 (94,1%)	19 (100,0%)	0,47
Não	1 (5,9%)	0(0,0%)	

Hábitos etilistas:			
Sim	5 (31,3%)	12 (60,0%)	0,08
Não	11 (68,8%)	8 (40,0%)	
Profissão:			
White collar	13 (76,5%)	16 (76,2%)	0,64
Blue collar	4 (23,5%)	5 (23,8%)	
Histórico familiar de DP:			
Sim	6 (35,3%)	0(0,0%)	0,004
Não	11 (64,7%)	21 (100%)	
Hábitos noturnos:			
Sim	6 (35,3%)	3 (14,3%)	0,12
Não	11 (64,7%)	18 (85,7%)	
Consumo de refrigerantes à base de cola:			
Sim	8 (47,1%)	6 (28,6%)	0,20
Não	9 (52,9%)	15 (71,4%)	
Uso continuado de medicamento:			
Sim	6 (35,3,1%)	1 (4,8%)	0,02
Não	11 (64,7%)	20 (95,2%)	
Doenças antes da DP:			
Sim	12 (70,6%)	19 (90,5%)	0,12
Não	5 (31,3%)	2 (9,5%)	
Consumo de carne vermelha:			
Sim	16 (94,1%)	12 (57,1%)	0,01
Não	1 (5,9%)	9 (42,9%)	

Foi possível observar algumas diferenças estatisticamente significativas: Os casos apresentavam maior exposição a agentes potencialmente neurotóxicos ($p=0,03$), O Tempo médio de exposição à praguicidas foi de 31,2 anos entre os casos, e 20,7 entre os controles. Quando feita a comparação para amostras independentes pelo teste de Mann Whitney, quanto ao tempo médio de exposição destes, observou-se que nos casos a média foi superior, no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Quanto ao consumo de água de poço apresentou diferença estatisticamente significativa, sendo mais frequente entre os casos, do mesmo modo, quanto ao tempo médio (anos) de consumo entre os casos e os controles foi observada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) para os casos. Um maior número de casos apresentava história familiar positiva de DP ($p = 0,0004$) comparativamente com os controles. Também foram observadas correlações estatísticas quando comparados o uso continuado de medicamentos ($p = 0,02$) dos casos que faziam uso prolongado de medicamentos, 50% eram de anti-hipertensivos, e o consumo de carne vermelha ($p = 0,01$) foram mais frequentes entre os casos. As demais variáveis analisadas: tipo de residência, hábitos tabagistas, consu-

mo de café, hábitos etilistas, profissão^{3a}, hábitos noturno, consumo de refrigerantes à base de cola e o histórico de doenças antes da DP não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

DISCUSSÃO

A doença de Parkinson se comporta de forma similar em todo o mundo, como pode ser observado em vários estudos. Até o momento diversas variáveis já foram descritas como supostos fatores de risco/proteção para DP. Os resultados obtidos permitem fazer algumas inferências e interpretações com base na literatura existente, quanto à interação dos fatores de risco/proteção na etiopatogenia da DP.

Alguns estudos reconhecem que o envelhecimento produz uma série de alterações que, isoladamente, não causam disfunção celular, mas, em conjunto, matam as células. Defendem ainda que esse processo pode não ser a causa, mas sim uma consequência de manifestação tardia às exposições⁷. Estudos sugerem que a prevalência de DP aumenta com a idade. Lima et al.⁸, observou uma média de idade similar ($63,20 \pm 8,55$ anos), sendo que no presente estudo a média de idade entre os casos foi de $74,5 \pm 12,09$ anos, o que corrobora os dados descritos na literatura atual que aponta para um predomínio de DP acima dos 50 anos.

A maioria dos estudos de prevalência mostra a correlação entre o gênero masculino e a DP apontando um risco relativo superior a 1,30 para homens, na razão de 3:2 (homens: mulheres). Sánchez et al.⁹, observaram que entre os casos 72,3% eram homens e com média de idade de 71 anos, corroborando ao encontrado no presente estudo, 71% homens e apenas 29% mulheres. Esses achados sugerem que a prevalência da DP aumenta quanto ao gênero, a principal hipótese sugere a ação neuroprotetora dos estrogênios que vem sendo associados à neuroproteção, por diversos modelos experimentais que os apontam como proteção contra o estresse oxidativo, isquemia cerebral e neurocitotoxicidade causada pela proteína β -amiloide⁹⁻¹⁵.

Nos últimos anos, tem sido notada uma forte associação inversa entre o consumo de tabaco e o risco de DP¹⁶. Nesse estudo não foi observada diferença estatisticamente significativa, e ainda o percentual de consumidores foi maior entre os casos, mas a média de consumo diário foi maior no grupo controle e ainda, a carga tabácica espe-

cificamente de 50 cigarros/dia/ano mostrou diferença estatisticamente significativa sendo superior entre os controles ($p < 0.05$).

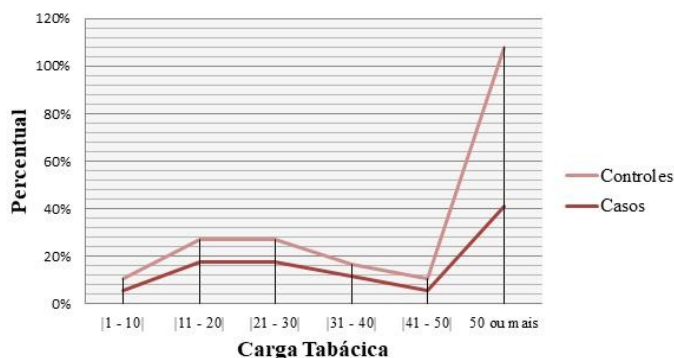


Gráfico 01: Distribuição do percentual dos casos e controles quanto o carga tabácica

A nicotina se destaca contra a neurodegeneração dopaminérgica do sistema nigro-estriado, por inibir a enzima MAO-B que além de contribuir com liberação de serotonina e dopamina promove ação antioxidante por reduzir a formação de H_2O_2 . A MAO-B degrada a dopamina em ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) e tem como subproduto a formação de H_2O_2 dessa forma, sua atividade em excesso, está associada à diminuição de dopamina e o aumento do estresse oxidativo^{10,17,18,19}.

Semelhante associação tem sido notada entre consumo de bebidas a base de cafeína e a suscetibilidade da DP. Vários estudos relatam uma relação inversamente significativa, apontando para o potencial benéfico da cafeína no funcionamento cerebral²⁰. Alguns estudos apontam para um risco de cinco vezes menos chances de desenvolver DP entre os homens consumidores, outros chegam a relatar um risco de 50% menor que os não consumidores^{21,22}.

No entanto, os dados apresentados, de associação quanto às mulheres, são escassos. É possível que a associação risco DP/cafeína esteja ligada ao gênero, e outros fatores podem fortalecer ou enfraquecer essa associação, mulheres menopausadas que não faziam uso de terapia de reposição hormonal e consumiam mais café, apresentaram um menor risco, em contraste, as que faziam uso e consumiam muito café, o risco de DP foi maior. Um estudo experimental mostrou que o estrogênio inibe a neuroproteção da cafeína em ratas ovariectomizadas^{23,24}. Uma possível explicação é que a reposição com estrogênio afeta o metabolismo da cafeína, diminuindo a atividade de uma enzima do citocromo P450 1A2 (CYP1A2), uma enzima essencial nesse processo.

3a O termo "blue collar" refere-se profissões manuais (mecânicos, eletricista, pintor, cozinheiro, encanador, cabeleleiro etc) enquanto que "white collar" são profissões administrativas (advogados, administradores, secretários etc.).

Principal componente psicoativo do café, a cafeína apresenta uma estrutura muito semelhante à molécula de adenosina, e, dessa forma, age se ligando aos receptores A1 e A2A, bloqueando a liberação de neurotransmissores como glutamato, GABA, acetilcolina e monoaminas, assim inibe a atividade inibitória da adenosina e como an-tagonista age estimulando²⁵. Estudo com ratos apontam o efeito da cafeína sobre o sistema dopaminérgico. A cafeína pode interferir na absorção de neurotoxinas, e ainda prevenir a perda de dopamina no estriado¹⁰.

Entretanto, Checkway *et al.*¹⁶, ao avaliarem supostos fatores de risco para DP, não observaram a associação inversa entre o consumo de cafeína e a DP. A concentração de cafeína pode variar quanto ao tipo de café, assim uma dose consumida por um indivíduo, não necessariamente representa a mesma concentração de cafeína consumida por outro indivíduo, ainda que seja a mesma dosagem. Por meio desse tipo de estudo, é difícil traçar os efeitos da mesma, uma vez que não existe grupo controle isento dessa exposição^{20,26}.

Estudos sugerem uma associação inversa entre o consumo moderado de álcool e a DP^{27,28}. No entanto, nesse estudo não foi observada essa correlação ($p > 0,05$) semelhante a outros similares^{16,29}. Apesar de não estarem claros, alguns mecanismos são propostos, como ação anti-inflamatória, por diminuição de Proteína C-Reativa (PCR), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral (TNF) e ainda pela ação antioxidante, resultante da diminuição da atividade da superóxido desmutase e de LDL e o aumento de HDL. Enquanto o consumo excessivo é associado à atrofia cerebral, o consumo moderado parece prevenir a apoptose neural mediada pela caspase-3 (enzima essencial na apoptose), diminuindo a liberação lisossomal³⁰.

Alguns estudos observaram que pacientes com Parkinson relataram um maior consumo de carne vermelha e essa associação tem se mostrado estatisticamente significativa, bem como encontrado nesse estudo. A carne vermelha contém heme, uma toxina que é liberada durante sua digestão, e que se não inativada pela enzima heme-oxigenase 1 (HO1), provoca o aumento da concentração intracelular de ferro, o que aumenta, por sua vez, a geração de radicais livres (como o ânion superóxido e o radical hidroxil), contribuindo com a degeneração dos neurônios dopaminérgicos^{10,31,32}.

Um estudo experimental observou que pacientes com Parkinson apresentavam uma elevação de HO1, que reage com os corpos de Lewy, aumentando os depósitos

de ferro e, conseqüentemente, lesão mitocondrial^{32,33}. Não se sabe ao certo como o consumo de carne vermelha influencia na etiopatogenia da DP, mas uma incidência considerável foi observada em Buenos Aires, cidade em que o consumo é elevado, no entanto, fazem-se necessárias abordagens mais detalhadas^{34,35}.

A presença de minerais e agentes potencialmente neurotóxicos em água de poço/cisterna também é referida por alguns estudos como um fator de risco para DP. Duarte³⁶, em seu estudo do tipo caso-controle, observou uma correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$), quanto ao consumo de água de poço. Semelhantemente, Gatto *et al.*³⁷, ao avaliarem a qualidade da água de poço e o risco de DP, concluíram que o consumo de água de poço, presumidamente contaminados com praguicidas (“defensivos agrícolas”), aumentam consideravelmente o risco de desenvolver a doença, os resultados encontrados nesse estudo corroboram a literatura.

No presente estudo, produtos químicos foram classificados apenas como praguicidas, sem especificações, sendo encontrada uma forte correlação com a DP, mostrando-se estatisticamente significativa ($p = 0,04$) para o gênero masculino (88,9%), isso pode ser justificado pela ação do estrogênio nas mulheres, que neutraliza a ação dos praguicidas, ou ainda pelo fato da maioria da população estudada ser homem, e o tipo ocupacional (muitos lavradores) desse gênero elevar a exposição, conseqüentemente aumentando o risco³⁸. O provável mecanismo fisiopatológico é devido ao estresse oxidativo e a neuroinflamação.

Além disso, modelos experimentais para DP demonstraram que a exposição crônica a herbicidas, como rotenona e paraquat, induz a agregação de α -sinucleína, fortalecendo a hipótese de um fator de risco para DP. O Brasil é o maior consumidor de praguicidas do mundo, representando 19% do consumo mundial, e segundo o relatório da Associação Brasileira de Saúde Coletiva³⁹. O consumo entre 2000-2012 aumentou 162,3%, o que preocupa ainda mais, uma vez que quanto maior o consumo maior a exposição dessa população, e conseqüentemente maior risco de doenças, principalmente neurodegenerativas^{38,40,41}.

Dentre os fatores de risco já estudados, a história familiar parece ser o mais consistente. Vários estudos já identificaram em grupos familiares algumas mutações associadas à DP familiar. Estudos de análise familiar relatam o importante papel de fatores genéticos na etiologia da DP, pela existência de genes que favorecem o seu desenvolvimento. Até o momento já foram identificados vários genes

associados à DP, alguns são associados à forma recessiva, como PARKIN, PINK1, DJ1 e ATP13A2, e outros relacionados à forma dominante da DP, como SNCA, UCHL1, GBA e LRRK2^{10,42,43,44}.

Estudos com gêmeos monozigóticos e dizigóticos relatam a influência da contribuição de fatores não genéticos sobre a DP, uma vez que a maioria deles não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os monozigóticos e dizigóticos, sendo apenas significativa quanto aos casos juvenis, o que sugere que apesar dos fatores genéticos predisponem a DP, outros fatores genéticos/ambientais influenciam o surgimento ou não da doença⁴⁵.

CONCLUSÃO

Desde sua descrição por James Parkinson em 1817, muitas hipóteses foram levantadas para explicar os mecanismos da degeneração dopaminérgica. Até o presente momento, a proposta que a DP idiopática é multifatorial é mais consistente. Vários fatores protetores e de risco já foram associados à doença. Nesse estudo, mesmo diante dos possíveis vieses de amostra, de seleção e de memória, os resultados encontrados corroboram com a literatura atual. Apesar de se tratar de uma doença complexa e sem causa definida, com base nos achados e nos estudos existentes, é possível concluir que o estilo de vida pode influenciar tanto positivamente, quanto negativamente no desenvolvimento da DP, a depender do tipo, do tempo e da intensidade da exposição, bem como interação simultânea dos hábitos vividos, e ainda uma predisposição genética. Estudos como este servem como ponto de partida para outros possam abordar mais especificamente as alterações, inclusive as genéticas, herdadas ou adquiridas, que estão presentes na doença de Parkinson. Portanto, espera-se que o direcionamento futuro de estudos nessa área deve se dar com metodologias mais específicas para cada variável, avaliando o tempo de exposição, a frequência, com medidas mais precisas e ainda estratégias que permitam identificar possíveis correlações entre as variáveis, diminuído o viés e com o objetivo de tratar e/ou prevenir melhor uma doença, que representa um grande problema de Saúde Pública, como a doença de Parkinson.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos os participantes do estudo, em especial aos indivíduos com doença de Parkinson pela sua colaboração.

REFERÊNCIAS

- Correia MGS, da Paixão AO, de Jesus AVF, Silva FS, Messias GMS, Nunes TLGM, et al. Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde – UNIT. Fevereiro de 2013; 1(2): 57-65.
- da Silva Correia, MDG, da Paixão AO, de Jesus AVF, Silva FS, Messias GMS, Nunes, TLGM., M. Z. Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT. Março de 2013; 1 (2): 57-65.
- Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica 12ª ed. Brasil: Elsevier; 2011.
- Massano J. Doença de Parkinson: atualização clínica. Revista de Exemplo. 2011; 24 (supl.4): p. 827-34.
- Barbosa, MT. Prevalência da doença de Parkinson e outros tipos de parkinsonismo em idosos: estudo de Bambuí [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2005.
- Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. Environmental health perspectives. 2005; 113 (9): 1250-6.
- Logroschino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence?. Environmental health perspectives. 2005; 113 (9): 1234-8.
- Lima, AMA, Hirata FDCC, Lacerda IC, Mota RMS, de Bruin VMS. Características clínicas e prevalência de sintomas depressivos em pacientes com a doença de Parkinson. Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano. 2010; 6 (2): 276-83.
- Sánchez JA Díazgranados et al.. Descripción de la población de pacientes con enfermedad de Parkinson en un centro médico neurológico en la ciudad de Cali, Colombia. Acta Neurol Colomb. 2011; 27 (4): 205-9
- Pereira D, Garrett C. Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study. Acta Médica Portuguesa. 2010; 23 (1): 15-24.
- Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. Journal of the neurological sciences. 2007; 262 (1): 37-44.
- Lau FC, Shukitt-hale B, Joseph JA. Nutritional Intervention in Brain Aging. In: Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases. Springer Netherlands. 2007; p. 299-318.
- Baldereschi M, Di Carlo A, Vanni P, Ghetti A, Carbonin P, Amaducci L, et al. Lifestyle related risk factors for Parkinson's disease: a population based study. Acta neurologica scandinavica. 2003; 108 (4): 239-44.
- Wolff RB, Gomes RCT, Verna C, Maioral GCC, Rampazo TC, Simões RSJ, et al. Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos. Rev. Assoc. Med. Bras. 2012; 58 (4): 493-97.
- Nassif MC, Cimarosti HI, Zamin LL, Salbego CG. Estrógeno versus isquemia cerebral: Hormônio feminino como agente neuroprotetor. Infarma. 2005; (17): 57-60.
- Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth Jr WT, Swanson PD. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. American journal of epidemiology. 2002; 155 (8): 732-738.
- Follmer C, Netto HJCB. Fármacos multifuncionais: Monoamina Oxidase e α-sinucleína como alvos terapêuticos na Doença de Parkinson. Quim. Nova. 2013; 36 (2): 306-13.
- Zavariz RC, Limeira DM. Possíveis Etiologias Para a Doença de Parkinson: Uma Breve Revisão Bibliográfica. Saúde e Pesquisa. 2012; 5 (2).
- da Silva SG. Efeito de 2-aril (heteroaril)-4, 5-diidro-1h-imidazóis sobre a atividade da enzima monoamina oxidase in vitro [dissertação]. Santa Maria (RS): Universidade Federal de Santa Maria; 2008.
- Couto, AOP. O papel da cafeína na prevenção das demências: bases neurofisiológicas, evidências atuais e perceptivas futuras [dissertação]. Covilhã (LX): Universidade da Beira Interior; 2013.
- Eriksen JL, Wszolek Z, Petrucelli L. Molecular pathogenesis of Parkinson disease. Archives of Neurology. 2005; 62 (3): 353-57.
- Ascherio A, Chen H, Schwarzschild M, Zhang S, Colditz GA, Speizer FE. Caf-feine, portmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. Neurolo-

- gy. 2003; 60: 790-795.
23. Liu GH, Qu J, Suzuki K, Nivet E, Li M, Montserrat N, Yi F, et al. U. Progressive degeneration of human neural stem cells caused by pathogenic LRRK2. *Nature*. 2012; 491(7425), 603-607.
 24. Simon SJ, Schulte C, Bras JM., Sharma M., Gibbs JR., Berg D, et al. Ge-nome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nature genetics*. 2009; 41(12), 1308–1312.
 25. Alves RC, Casal S, Oliveira B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade. *Quim. Nova*. 2009; 32 (8): 2169-80.
 26. Kohn DO. Atividades dopaminérgica, anticolinérgica e neuroprotetora do café (*Coffea arabica* L.): comparação entre extratos com diferentes conteúdos de cafeína [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2012.
 27. Kenborg L, Lassen CF, Ritz B, Andersen KK, Christensen J, Schernhammer ES, et al. Lifestyle, Family History, and Risk of Idiopathic Parkinson Disease: A Large Danish Case-Control Study. *American journal of epidemiology*. 2015; 181 (10): 808-16.
 28. Ragonese P, Salemi G, Morgante L, Aridon P, Epifanio A, Buffa DA. Case-control study on cigarette, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. *Neuroepidemiology*. 2002; 22 (5): 297-304.
 29. Hernán MA, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Alcohol consumption and the incidence of Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2003; 54 (2): 170-5.
 30. Mendonça LMV. Avaliação dos efeitos positivos do consumo moderado de álcool [dissertação]. Porto (PT): Faculdade de Ciências da Saúde; 2013.
 31. Silva SC, Silva CHC. Mal de Parkinson. [dissertação]. Brasília; Brasília (DF) Centro Universitário; 2003.
 32. Coimbra CG, Junqueira VBC. High doses of riboflavin and the elimination of dietary red meat promote the recovery of some motor functions in Parkinson's disease patients. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2003; 36 (10):1409-17, 2003.
 33. Kleinkauf RJ, Bobermin LD, de Mattos MP, Gonçalves CA, Gottfried C, Quin-cozes SA. Lipoic acid increases glutamate uptake, glutamine synthetase activity and glutathione content in C6 astrocyte cell line. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2013; 31(3): 165-170.
 34. D'Oliveira FA, Frank AA, Soares EDA. A influência dos minerais na doença de Parkinson. *Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr.* 2007; 77-88.
 35. Nascimento OA. Fatores nutricionais promotores e protetores da doença de Parkinson. [Monografia]. Vitória de Santo Antão (PE): Universidade Federal de Pernambuco; 2014.
 36. Duarte FM, Ferreira TAPC, Caixeta LF. Capacidade olfatória e gustativa na doença de Parkinson e nas doenças neurodegenerativas corticais. 2014 [dissertação]. Goiânia (GO): Universidade Federal de Goiás; 2014.
 37. Gatto NM, Cockburn M., Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environmental health perspectives*. 2009; 117 (12): 1912-8.
 38. Baldereschi M, Di Carlo A, Vanni P, Ghetti A, Carbonin P, Amaducci L, et al. Lifestyle related risk factors for Parkinson's disease: a population based study. *Acta neurologica scandinavica*. 2003; 108 (4): 239-44.
 39. Augusto LGS, Carneiro FF, Pignati W, Rigotto RM, Friedrich K, Faria, NMX, et al. Associação Brasileira de Saúde Coletiva.– Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte 2 - Agrotóxicos, Saúde, Ambiente e Sustentabilidade. Dossiê ABRASCO, Rio de Janeiro: ABRASCO, 2012. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/dossieagrototoxicos/wp-content/uploads/2013/10/DossieAbrasco_2015_web.pdf>. Acesso em: 16 Maio 2015.
 40. Martins Filho AJ. Modelo in vitro de parkinsonismo experimental induzido por rotenona: investigação de mecanismos de ação, neuroproteção e morte celular [dissertação]. Belém (PA): Universidade Federal do Pará; 2011.
 41. Dams RI. Pesticidas: Usos e perigos à saúde e ao meio ambiente. *Revista Saúde e Ambiente*. 2009; 7 (2): 37-44.
 42. Souza CFM, Almeida, HCP, Sousa JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JCL. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. *Rev Neurocienc*. 2011; 19 (4): 718-23.
 43. Di Fonzo A, Tassorelli C, De Mari M, et al. Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14: 322-31.
 44. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *The Lancet*. 2005; 365 (9457): 415-16.
 45. Di Monte DA. The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? *Lancet Neurol*. 2003; 2: 531-38.