

DUARTE RAFAEL SAMPAIO PEREIRA

FACTORES DE RISCO DA DOENÇA DE PARKINSON



PORTO, 2007

FACTORES DE RISCO DA DOENÇA DE PARKINSON



*Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Saúde Pública
apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*

DUARTE RAFAEL SAMPAIO PEREIRA

ORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA CAROLINA GARRETT

PORTO, 2007

Artigo 48º, § 3º : “*A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação*”
(Regulamento da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto –
Decreto Lei nº 19 337 de 29 de Janeiro de 1931).

AGRADECIMENTOS

Gostaria de aproveitar a oportunidade para agradecer às pessoas que tornaram possível a realização deste estudo:

À Professora Carolina Garrett, pelo acompanhamento, apoio, incentivo, e disponibilidade que demonstrou ao longo da orientação da tese;

À Professora Denisa Mendonça, pelo seu imprescindível auxílio na análise e tratamento dos dados;

Às neurologistas, Dra. Maria José Rosas, Dra. Sara Vieira e Dra. Fernanda Simões, pela sua incansável ajuda na recolha dos dados;

À Sofia, pela sua compreensão, dedicação e encorajamento mesmo nos momentos mais difíceis;

À minha família e amigos, por todo o apoio a que sempre me habituaram, ao longo de toda a vida;

A todos os participantes no estudo, em especial aos indivíduos com doença de Parkinson, o meu muito obrigado pela sua colaboração;

A todos o meu Muito Obrigado!

RESUMO

A etiologia da Doença de Parkinson (DP) encontra-se, em parte, por desvendar. Factores ambientais e genéticos poderão interagir e contribuir para o desenvolvimento desta condição neurodegenerativa. Estudos epidemiológicos recentes colocam o enfoque na possibilidade de determinadas exposições a agentes ambientais com acção neurotóxica poderem precipitar o desenvolvimento da DP, uma vez que as formas puramente genéticas da doença são raras.

O objectivo deste estudo foi avaliar possíveis factores familiares e ambientais para a DP. Foi realizado um estudo caso-controlo de base hospitalar, tendo como amostra 88 casos de indivíduos com diagnóstico de DP, efectuado por neurologista, e 176 controlos seleccionados segundo a idade, sexo e local de residência, semelhante aos casos. Vários possíveis factores de risco e/ou protectores foram avaliados, relacionados com estilos de vida, história anterior, profissão, local de residência e diferentes exposições a potenciais agentes neurotóxicos.

Os resultados do estudo permitiram verificar diferenças estatisticamente significativas entre a história familiar positiva de DP ($p=0,002$), profissão ($p=0,001$), habitação em ambiente rural ($p=0,037$), habitação/trabalho perto de fábrica ou indústria ($p=0,017$), exposição a pesticidas, herbicidas e insecticidas ($p<0,001$), consumo de café ($p=0,036$) e consumo de chá ($p=0,001$), em casos e controlos. O modelo de regressão logística permitiu identificar como potenciais factores de risco da DP a história familiar positiva de DP (*odds ratio* [OR]=9,996; intervalo de confiança [IC] 95%=2,191-45,597), as profissões manuais (*blue collar*) (OR=3,967; IC 95%=1,670-9,426), exposição a pesticidas, insecticidas e herbicidas (OR= 2,619 ; IC 95%=1,170-5,862). Por outro lado, o consumo de chá sugeriu um efeito protector na ocorrência da DP (OR= 0,356 ; IC 95%=0,174-0,727). Os resultados parecem consistentes, com estudos actuais, que apontam um modelo multifactorial para etiologia da DP.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson, Factores de Risco, História Familiar, Factores Ambientais.

ABSTRACT

The etiology of Parkinson's disease (PD) remains in a certain part unknown. Both genetic susceptibility and environmental factors are sometimes considered to be putative contributors to its origin. Recent epidemiologic studies have focused on the possible role of environmental risk factors present during adult life or aging, once pure genetic forms of PD are rare.

The purpose of this study was to investigate environmental and familial risk factors for PD. We performed a hospital based case-control study using 88 PD patients with neurologist confirmed diagnosis, and 176 sex, age, and residence similar controls. Several possible risk factors were evaluated related to life style, past history, family history, occupational history and other exposures to potential neurotoxins agents.

Statistical differences, using a 95% confidence interval, were observed in positive family history of PD ($p=0,002$), occupation category ($p=0,001$), rural living ($p=0,037$), living/working near a industry ($p=0,017$), exposure to pesticides, herbicides and insecticides ($p<0,001$), coffee consumption ($p=0,036$) and tea consumption ($p=0,001$). Logistic regression showed as potential risk factors, a positive family history of PD (odds ratio [OR]=9,996; 95% confidence interval [CI]=2,191-45,597), blue collar occupations (OR=3,967; 95% CI=1,670-9,426), exposure to pesticides, herbicides and insecticides (OR= 2,619 ; 95% CI=1,170-5,862). An inverse relationship was found between tea consumption and the risk of PD (OR=0,356 ; 95% CI=0,174-0,727).

The results of the study show that both familial and environmental factors may contribute to the development of PD. Like other studies suggest, PD is of unknown, but presumably multifactorial etiology.

KEY-WORDS: Parkinson's Disease, Risk Factors, Family History, Environmental Factors.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
Lista de Quadros.....	ix
Lista de Figuras.....	x
Lista de Anexos.....	xi
Lista de Abreviaturas.....	xii
1. Introdução.....	1
2. Revisão da Literatura.....	3
2.1. Doença de Parkinson: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento.....	3
2.2. Factores de Risco da Doença de Parkinson.....	8
2.3. Prevalência, Incidência e Mortalidade da Doença de Parkinson.....	13
3. Objectivos e Hipóteses.....	15
3.1. Justificação do Estudo.....	15
3.2. Objectivos do Estudo.....	16
4. Material e Métodos.....	18
4.1. Tipo de Estudo.....	18
4.2. Duração e Período do Estudo.....	18
4.3. Procedimentos.....	18
4.4. Métodos de Recolha de Informação.....	20
4.5. Tratamento da Informação.....	22
4.6. Questões Éticas.....	22
5. Resultados.....	23
5.1. Estatística Descritiva.....	23
5.2. Estatística Inferencial.....	27
6. Discussão.....	43
7. Conclusões.....	69
8. Referências Bibliográficas.....	72
Anexos.....	86

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Distribuição da amostra segundo os casos e controlos.....	23
Quadro 2. Medidas descritivas da idade relativamente aos casos.....	23
Quadro 3. Terapêutica medicamentosa actual dos indivíduos com DP.....	24
Quadro 4. Terapêutica adjuvante actual dos indivíduos com DP.....	25
Quadro 5. Estadio da DP segundo a escala modificada de <i>Hoehn and Yahr Staging</i>	25
Quadro 6. Nível funcional segundo a escala <i>Schwab and England Activities of Daily Living Scale</i>	26
Quadro 7. Medidas descritivas da idade relativamente aos controlos.....	26
Quadro 8. Teste t paramétrico de associação entre a idade em casos e controlos.....	27
Quadro 9. Valores de associação/teste qui-quadrado entre ocorrência de DP e factores de risco.....	27
Quadro 10. Teste de <i>Mann-Whitney</i> para amostras independentes entre ocorrência de DP e duração e intensidade dos factores de risco.....	29
Quadro 11. Teste da binomial para o sexo, nos casos.....	31
Quadro 12. Médias do período de habitação em ambiente rural.....	32
Quadro 13. Distribuição dos casos/controlos por tipo de indústria onde trabalharam ou perto de onde viveram.....	33
Quadro 14. Tempo médio de exposição a substâncias possivelmente neurotóxicas em casos e controlos.....	35
Quadro 15. Tempo médio de consumo de água de poço ou mina em casos e controlos.....	35
Quadro 16. Tipos de suplementos vitamínicos consumidos por casos e controlos.....	36
Quadro 17. Tempo médio de consumo de tabaco, álcool, café e chá em casos e controlos.....	38
Quadro 18. Quantidade de consumo diário de tabaco, álcool, café e chá.....	39
Quadro 19. Tipo de bebida alcoólica preferencialmente consumida.....	39
Quadro 20. Frequência de prática de exercício em casos e controlos.....	40
Quadro 21. Regressão logística entre a ocorrência de DP e factores de risco	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama simplificado do funcionamento dos gânglios da base.....	4
Figura 2. Distribuição dos casos e controlos segundo a profissão.....	31
Figura 3. Exposição a pesticidas, insecticidas e herbicidas, exposição a metais e exposição a químicos, tóxicos e solventes em casos e controlos.....	34
Figura 4. Hábitos tabágicos, consumo de álcool, café e chá em casos e controlos	38

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 - Critérios de diagnóstico da Doença de Parkinson segundo o *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*

Anexo 2 - Critérios de diagnóstico da Doença de Parkinson revistos pela *Advisory Council of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health*

Anexo 3 - *Modified Hoehn and Yahr Staging*

Anexo 4 - *Schwab and England Activities of Daily Living Scale*

Anexo 5 - Questionário de recolha de dados - Casos

Anexo 6 - Questionário de recolha de dados - Controlos

Anexo 7 - Consentimento Informado

Anexo 8 – Autorização da Comissão de Ética do Hospital S. João – Porto

LISTA DE ABREVIATURAS

APDPk – Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson

COMT - Catecol-O-metil-transferase

DP – Doença de Parkinson

GPI – Globus pallidum porção externa

GPm – Globus pallidum porção interna

IC – Intervalo de confiança

IMC – Índice de Massa Corporal

MAO-B - Monoamina oxidase B

MPTP - Pró-toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

NST – Núcleo subtalâmico

OR – Odds ratio

PET – Tomografia por emissão de positrões

Pk – Parkinson

RAP – Risco atribuível populacional

SNr – Substância negra reticulada

SPSS – Statistical package for the social sciences

XME's – Enzimas metabolizantes xenobióticas

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa crónica progressiva que afecta 1% da população mundial com mais de 65 anos de idade¹. Na Europa, as taxas de prevalência variam desde 65,6/100000 a 12500/100000 e a incidência anual de 5/100000 a 346/100000². Em Portugal, um estudo de *Dias et al.*³, identificou uma prevalência de 130/100000; o Observatório Nacional de Saúde, em 2005, apresentou uma prevalência auto-declarada de 392,4/100000⁴.

Na DP observa-se perda de neurónios dopaminérgicos na substância negra. A perda da activação dopaminérgica do estriado é, provavelmente, responsável pelas características motoras da DP: tremor em repouso, rigidez, bradicinésia e instabilidade postural⁵, tendo estas alterações um início unilateral e uma progressão assimétrica⁶. Estas manifestações primárias da DP são responsáveis por outros sinais e sintomas, nomeadamente a presença de “máscara” facial, alterações da marcha com aumento da base de sustentação, alterações posturais em flexão⁷. O diagnóstico definitivo da doença é feito apenas através da observação microscópica do sistema nervoso central, e a principal característica é a presença de corpos de *Lewy*, depósitos citoplasmáticos de agregados anormais de proteínas. Estes estão localizados predominantemente na substância negra da zona compacta e em outros núcleos pigmentados do tronco cerebral, acompanhando a perda de neurónios dopaminérgicos⁸.

Dois aspectos são fundamentais em termos de fisiopatologia, por um lado, existe um elevado *output* do *globus pallidum*, com uma influência inibitória sobre o tálamo, por outro lado, o *output* excitatório excessivo dos núcleos subtalámicos leva à actividade do *globus pallidum*. Esta actividade inibitória aumentada e anormal do tálamo e tronco cerebral leva à supressão da actividade talamocortical e mecanismos do tronco cerebral relacionados com o movimento, resultando nas características de pobreza e lentidão de movimentos, características da DP^{6,7}.

Em conclusão, a diminuição da dopamina leva a alterações na actividade dos gânglios da base, ao aumento do *drive* excitatório dos núcleos subtalámicos e consequente *output* inibitório excessivo do *globus pallidum*⁹. *Calne*⁸ sugere que provavelmente a perda da activação dopaminérgica do estriado provoca as

alterações na actividade dos gânglios da base e consequentemente as manifestações clínicas da DP.

Apesar dos vários estudos realizados nas últimas décadas, a(s) causa(s) da DP não se encontram totalmente esclarecidas¹⁰. Um conjunto de factores genéticos e ambientais têm sido associados com o aumento do risco da DP, sendo a interacção entre as características genéticas e as exposições ambientais o foco da investigação actual acerca da(s) causa(s) da DP¹¹. Os resultados de alguns estudos dão suporte à hipótese de uma etiologia multifactorial para DP, com factores ambientais agindo sobre um indivíduo geneticamente susceptível¹², no entanto, alguns estudos apresentam resultados contraditórios^{13,14}. Para *Ciccone*¹⁵ e *Logroscino*¹⁶ parece existir evidência crescente de que o stress oxidativo poderá ser um dos mecanismos fundamentais no fenómeno neurodegenerativo, existindo evidência que alguns agentes poderão contribuir para acelerar este processo sobretudo ao nível da substância negra.

Apesar dos avanços das terapêuticas médicas e cirúrgicas na DP, os doentes desenvolvem progressivamente incapacidade funcional¹⁶. A abordagem do indivíduo com DP pressupõe uma intervenção multidisciplinar de forma a retardar a evolução da doença e as suas consequências, proporcionando a manutenção/melhoria da independência, funcionalidade e qualidade de vida dos indivíduos com DP¹⁷. Sendo assim, até uma eventual “cura” ou uma forma de prevenção estar identificada, as investigações da frequência, história natural e factores de risco da DP são essenciais para o posterior desenvolvimento e planeamento de políticas de saúde ao nível mundial^{18,19}. Os estudos epidemiológicos, acerca dos factores ambientais e genéticos, contribuem para a descoberta dos fenómenos etiológicos e fisiopatológicos de algumas patologias neurodegenerativas, entre as quais a DP²⁰.

Este estudo tem como principal objectivo identificar os potenciais factores de risco e os factores protectores associados à DP, utilizando um estudo caso-control de base hospitalar.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. DOENÇA DE PARKINSON: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

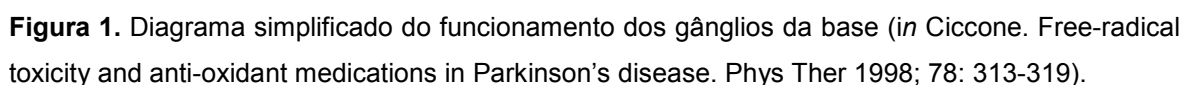
A DP, descrita inicialmente por *James Parkinson* em 1817, é uma doença neurológica crónica caracterizada por degeneração de neurónios dopaminérgicos no sistema nigroestriado²¹. Os neurónios que se projectam no *putamen* são os mais gravemente atingidos, verificando-se também, alguma perda de neurónios noradrenérgicos, porém não tão acentuada, nem tão precoce, quanto a dos neurónios dopaminérgicos²².

Segundo *Lim*²³ a DP resulta primariamente de uma deficiência da dopamina nas vias de controlo motor ao nível do sistema nervoso central. Este fenómeno degenerativo ocorre essencialmente ao nível dos neurónios da substância negra que produzem a dopamina, apesar de outros neurotransmissores como a serotonina ou a noradrenalina poderem também estar envolvidos.

Os gânglios da base são constituídos por cinco núcleos subcorticais; núcleo caudado, *globus pallidum* (porção interna e externa), núcleo subtalâmico (NST) e substância negra. O núcleo caudado e o *putamen* constituem o estriado, principal área de recepção dos gânglios da base, sobre a qual se projectam várias áreas corticais através de neurónios excitatórios glutamatérgicos e a via dopaminérgica nigroestriada. A partir do estriado vão-se projectando séries de neurónios que, via tálamo, terminam de novo no córtex cerebral¹⁰. Estas projecções processam-se essencialmente através de dois tipos principais de vias, directa e indirecta.

A via directa é formada por uma projecção gabaérgica inibitória, que utiliza a substância P como co-mediador, para o *globus pallidum* porção interna/substância negra reticulada (GPm/SNr) sobre a qual se projectam neurónios excitatórios cortico-estriados e os neurónios dopaminérgicos nigro-estriados que nesta via têm uma acção também excitatória. Assim, quando o estriado é activado através da projecção cortico-estriada, o GPm/SNr são inibidos e o tálamo é desinibido, permitindo-se assim que o córtex seja activado. Nesta via a dopamina tem um efeito potenciador da desinibição do tálamo.

Através da via indirecta o glutamato libertado pelos neurónios cortico-estriados vai activar os neurónios de projecção do estriado que vão inibir o *globus pallidum* porção externa (GPI). A inibição do GPI provoca uma activação dos neurónios



É de salientar que a DP idiopática constitui talvez 65-80% dos casos de parkinsonismo; existem outros síndromes parkinsónicas que, nos estadios iniciais, apresentam características que se podem confundir com a DP⁹. Os principais síndromes parkinsónicas são: a paralisia supra-nuclear progressiva, atrofia multissistémica, parkinsonismo vascular, doença de corpos de *Lewy*, degenerescência cortico-basal, parkinsonismo induzido por drogas/medicamentos e parkinsonismo não especificado²⁷.

Não existe um método de diagnóstico totalmente fiável para distinguir a DP das outras formas de parkinsonismo. Todas estão relacionadas com disfunção dos gânglios da base e lesões ao nível da substância negra, apresentando manifestações clínicas semelhantes⁹. Alguns autores^{7,28,29}, propõem aspectos clínicos essenciais para um diagnóstico diferencial entre a DP e os principais síndromes parkinsónicas: na paralisia supra-nuclear progressiva existe normalmente disfunção oculomotora, paralisia pseudo-bulbar, disfagia, disartria e rigidez axial com grandes alterações motoras logo numa fase inicial da doença, bem como uma ausência de resposta a medicação com L-dopa. Na atrofia multi-sistémica verifica-se uma hipotensão postural marcada, disfunção cerebelar, disartria, disfagia, mioclonias, quedas frequentes logo numa fase inicial da doença e ausência de resposta à medicação com L-dopa. O parkinsonismo vascular caracteriza-se por alterações motoras mais marcadas ao nível dos membros inferiores, episódios de *freezing* frequentes logo nas fases iniciais da doença, sinais piramidais, disfunção cognitiva e resposta pouco eficaz à medicação com L-dopa. A doença de corpos de *Lewy* caracteriza-se pela presença de demência associada a alucinações visuais, flutuações cognitivas e do estado de consciência muito marcadas; os sinais clínicos de parkinsonismo são por vezes interpretados como resultados dos efeitos colaterais dos neurolépticos. Por fim, a degenerescência cortico-basal apresenta como aspectos principais, no que diz respeito a um diagnóstico diferencial com a DP, apraxia, sinais corticais, mioclonia, manifestação unilateral, distonia marcada, disfunções cognitivas e uma resposta pouco eficaz à medicação com L-dopa.

As alterações fisiológicas e patológicas associadas à DP provocam alterações motoras que se repercutem em termos de diminuição de funcionalidade, alterações da marcha³⁰, postura, equilíbrio e coordenação³¹. As técnicas de

imagem funcional não são consideradas como instrumentos suficientemente válidos no diagnóstico da DP³², sendo normalmente utilizadas para o diagnóstico diferencial de outras condições que possam apresentar aspectos clínicos semelhantes²⁸. Uma vez que também não existem marcadores biológicos em vida, para o diagnóstico da DP, este é essencialmente feito a partir da presença e progressão dos sinais e sintomas da doença, baseando-se essencialmente na presença de três sinais motores: tremor, rigidez e bradicinésia, apresentando tanto características hipocinéticas quanto características hipercinéticas⁷. A acinésia ou hipocinésia está relacionada com a perda de movimentos espontâneos ou dos movimentos associados e a bradicinésia com a dificuldade em iniciar o movimento e a lentificação de movimentos sequenciais³³. Sendo assim, as características hipocinéticas levam a uma diminuição dos movimentos associados normais, como a dissociação de cinturas durante a marcha, a alteração das expressões faciais relacionadas com o conteúdo emocional do pensamento e da fala, bem como dificuldade em desempenhar dois movimentos simultâneos¹⁰. Por sua vez, as características hipercinéticas induzem à rigidez e o tremor³⁴.

Existem outros problemas associados à DP, como problemas intestinais, respiratórios e cognitivos. As alterações cognitivas tendem a afectar essencialmente as funções do lobo frontal³⁵. Hoje em dia é aceite, baseado na evidência científica existente, que a DP leva a alterações negativas nos processos cognitivos, que se desenvolvem progressivamente e que com a sua evolução podem levar a demência³⁶. Este declínio cognitivo é sobretudo ao nível da memória, formulação de conceitos, resolução de problemas, orientação espacial e visual e alterações comportamentais³⁷. As alterações e défices cognitivos resultantes do normal processo de envelhecimento, parecem evoluir mais rapidamente em indivíduos com DP. *Hobson et al.*³⁸ verificaram uma incidência de demência em DP de 1000 pessoas/ano, sendo o risco relativo nos DP 5,1 vezes superior aos restantes indivíduos (Intervalo de confiança [IC] 95%= 2,1-12,5).

A introdução auspiciosa, no final dos anos 60, da terapêutica de substituição com levodopa, bem como as opções cirúrgicas recentes, permitiram melhorar a

funcionalidade dos doentes com Parkinson, embora não podendo impedir a progressão da doença³⁹.

Os objectivos ideais da terapia medicamentosa passariam pela neuroprotecção, recuperação neuronal e restauração das vias neuronais afectadas. Apesar de estes serem os objectivos ideais, hoje em dia, as estratégias apenas podem passar pelo controlo dos sintomas e prevenção das complicações decorrentes da DP²⁹. A levodopa continua a ser a terapia medicamentosa mais eficaz na sintomatologia da DP³⁴, permitindo a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com DP bem como a redução da morbilidade e mortalidade, sobretudo nos primeiros anos de tratamento, e em indivíduos com mais de 60 anos, em estágio igual ou superior a 3 na Escala de *Hoehn and Yahr*²³. Existem autores que defendem que em indivíduos com menos de 50 anos os agonistas da dopamina deverão ser a primeira estratégia em termos de terapia medicamentosa, que deverá ser mantida desde que continue a provocar melhorias em termos de sintomatologia²⁷. No entanto, há medida que a doença progride, surgem dois problemas principais. Por um lado, as flutuações motoras, discinésias e o aumento dos períodos “off”; por outro lado, o aumento de sintomas que não responde à medicação com levodopa, como a instabilidade postural, as alterações da linguagem, disfagia e alterações cognitivas⁶. Todas estas alterações implicam uma abordagem renovada e de acordo com uma hierarquização de problemas, que vai variar de indivíduo para indivíduo²⁶. *Rascol et al.*⁴⁰ resumiam as seguintes abordagens em termos de terapia medicamentosa para a DP: medicação dopaminérgica (L-dopa); agonistas da dopamina (apomorfina, bromocriptina, cabergolina, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexole, ropinirole); inibidores monoamina oxidase B - MAO-B (selegilina), inibidores catecol-O-metil-transferase - COMT; medicação não-dopaminérgica: antilutamatérgica (amantadina) e anti-colinérgicos (benzotropina, biperideno). Desde os anos 30, clínicos têm desenvolvido alternativas cirúrgicas para a DP, nomeadamente técnicas ablativas, incluindo a palidotomia, talamotomia e mais recentemente a subtalamotomia. No entanto, devido aos efeitos secundários e complicações associadas a estes procedimentos cirúrgicos, outras abordagens foram desenvolvidas⁶. A estimulação cerebral profunda parece surgir como um procedimento com resultados bastante favoráveis, aplicada ao *globus pallidum*, núcleos sub-talámicos, e/ou tálamo, permitindo uma melhoria significativa dos

sinais e sintomas da doença e consequentemente uma melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com DP⁴¹. Outras abordagens surgem como possíveis num futuro próximo; técnicas de neuro-restauração biológica, terapia genética, e factores de crescimento, têm sido estudados⁴².

Para além do tratamento farmacológico e cirúrgico, a fisioterapia torna-se um complemento fundamental no tratamento destes doentes uma vez que os principais sintomas da doença de Parkinson: tremor, rigidez e bradicinésia e instabilidade postural, dificultam a mobilidade normal do indivíduo, dificultando a execução das suas tarefas e podendo, com o evoluir da doença, impedir a simples realização das suas actividades da vida diária³⁰. Sendo assim, a fisioterapia é fundamental para prevenir sequelas de imobilização, no alívio da dor, assim como na facilitação do controlo postural e, consequentemente, melhoria do equilíbrio coordenação com o objectivo final a melhoria/manutenção da qualidade de vida dos indivíduos com DP⁴³. A terapia ocupacional pode contribuir de igual forma para a reeducação funcional dos indivíduos com DP e consequente facilitação das actividades da vida diária e das actividades funcionais⁴⁴. A terapia da fala pode levar a melhorias ao nível da disartria, disfagia e volume e intensidade vocal, problemas relativamente frequentes na DP⁴⁵.

2.2. FACTORES DE RISCO NA DOENÇA DE PARKINSON

Apesar de determinados tipos de parkinsonismo poderem ser induzidos por determinados fármacos ou elementos tóxicos, a causa da DP idiopática é ainda desconhecida⁴⁶. Segundo *Werneck et al.*⁴⁷ alguns medicamentos e químicos são capazes de alterar o metabolismo da dopamina, ter algumas repercussões sobre a degeneração dos neurónios dopaminérgicos na substância negra, bem como actuar como bloqueadores da acção dos receptores D2 do estriado, explicando assim os sintomas de determinados síndromes parkinsónicas.

Surge, actualmente, um reconhecimento generalizado de que a DP pode surgir de uma combinação entre uma predisposição genética associada e um conjunto de factores ambientais ainda não identificados, sendo que, a contribuição desses factores varia de indivíduo para indivíduo^{28,29}. Para além disso foram identificadas

mutações genéticas que vieram revolucionar as bases científicas da neurodegeneração e que poderão explicar, por si só, uma pequena percentagem de casos de manifestação da DP¹³.

Estudos baseados no genoma humano permitiram a descoberta de onze regiões geneticamente envolvidas no parkinsonismo. Pensa-se que muitos dos genes/proteínas que contribuem para as formas raras de parkinsonismo, podem também estar envolvidos na DP⁴⁸. Estas proteínas parecem estar envolvidas no ciclo das vesículas sinápticas, no *turn-over* das proteínas e na sua degradação⁴⁹. Segundo *Morris*⁵⁰ a DP poderá ter uma componente genética, particularmente em indivíduos com início precoce da DP, tendo sido identificados até hoje os seguintes genes, com as seguintes localizações no genoma humano e formas de transmissão (autossómico dominante - AD e autossómico recessivo – AR): PARK1 (4q21-q23 – AD), PARK2 (6q25.2-q27 – AR), PARK3 (2p13 AD), PARK4 (4q21-q23 – AD), PARK5 (4p14 AD), PARK6 (1p35-p36 – AR), PARK7 (1p36 AR), PARK8 (12p11.2-q13.1 – AD), PARK10 (1p32), PARK11 (2q36-q37), NA/synphilin-1 (5q23.1-q23.3 – AD) e NA/NR4A2 (2q22-q23 – AD)^{48,49}.

*Kurz et al.*¹⁹ verificaram a existência de uma associação estatisticamente significativa entre uma história familiar positiva e o risco de DP ($p < 0,001$), com uma prevalência de 21,6% entre familiares. No entanto, apesar da história familiar, em termos epidemiológicos, estar relacionada a um aumento significativo da DP, a presença de casos na mesma família nem sempre é indicativo da uma causa genética, podendo resultar muitas das vezes apenas da partilha do mesmo ambiente⁵¹. Tal pode ser comprovado por estudos realizados com gémeos em que se comprovou que a componente genética apenas se manifestou quando a doença se iniciou antes dos 50 anos de idade⁵².

Os estilos de vida podem também desempenhar um papel importante no aumento ou diminuição do risco de DP. Factores ao nível da dieta alimentar têm sido estudados, sendo o consumo de determinados anti-oxidantes, como por exemplo a Vitamina E e C, considerados potenciais factores protectores uma vez que o stress oxidativo pode contribuir para a degeneração neuronal na DP^{12,53}. No entanto, a evidência epidemiológica para suportar estas associações é limitada e por vezes é inconsistente nos diferentes estudos⁵⁴. Para além disso, este factor protector tende a desaparecer em consumos mais elevados e o uso de

suplementos vitamínicos não aparece associado a uma redução do risco de DP¹². Parece também existir um aumento de risco de DP relacionado com o consumo excessivo de gordura animal e carnes vermelhas¹⁸. No entanto, esses resultados não são consistentes em todos os estudos¹³.

O consumo de “água de mina ou poço” aparece referido em alguns estudos como um factor de risco para a DP eventualmente relacionado com elevadas concentrações de minerais com efeito neurotóxico^{47,55}. *Miller*⁵⁶, identificou a hiperhomocisteína e a deficiência de ácido fólico como eventuais factores de risco para a DP. Quer a obesidade quer o consumo de álcool foram implicados em alguns estudos mas com resultados contraditórios¹⁸. Em contraste, alguns factores como o consumo de cafeína e chá podem ser protectores no desenvolvimento da doença de Parkinson, embora os mecanismos ainda não estejam totalmente estabelecidos^{13,57}.

Para além dos factores anteriormente referidos, outros estudos epidemiológicos vieram confirmar a influência de outros factores ambientais na DP. Um determinado número de substâncias foram identificadas como sendo tóxicas para a substância negra. A maior parte dos estudos parece concordar no papel da exposição a neurotoxinas, como pesticidas, insecticidas, herbicidas, plásticos, resinas, químicos e metais, como factores de risco da DP^{13,58}. Estudos caso-controlo sugerem que o risco de DP aumenta nos indivíduos cuja ocupação é a agricultura, actividade industrial ou outras profissões que envolvam exposição a determinados metais e químicos¹⁸. Determinadas exposições ocupacionais parecem ser um factor de risco para a DP, no entanto as associações são em alguns casos fracas e/ou inconsistentes¹¹.

O consumo de tabaco tem sido consistentemente associado a um decréscimo do risco de DP¹⁸. Os fumadores apresentam níveis mais baixos de actividade MAO-B, bem como uma incidência mais reduzida de DP quando comparado com os não fumadores. No entanto, ainda não se conseguiu identificar quais os componentes específicos do tabaco ou do fumo que funcionam como neuroprotectores para a DP⁵⁹, ou se existe alguma propensão particular para um decréscimo do consumo de tabaco entre os indivíduos com DP⁶⁰.

A depressão foi associada em alguns estudos à ocorrência de várias doenças somáticas e neurológicas. Também em relação à DP parecem existir evidências de uma associação positiva entre a depressão e a incidência da DP^{61,62}. Para

além disso existem outros factores analisados em diferentes estudos cujos resultados se apresentam contraditórios. É o caso da história médica anterior (infecções, traumatismos cranianos, hipertensão, dislipidemia, envenenamento), determinadas actividades ocupacionais e factores geográficos (região urbana vs. região rural)¹³.

Actualmente existem alguns estudos com metodologias semelhantes (estudos caso-controlo), ao presente estudo, que procuraram avaliar múltiplos factores de risco e/ou protectores para a DP:

*Zorzon et al.*⁶³ procuraram avaliar a influência da ocupação no risco da DP. Para tal realizaram um estudo caso-control de base hospitalar (136 casos; 272 controlos), onde verificaram, através de regressão logística, uma associação positiva entre a história familiar de DP (*Odds ratio* [OR]=41,7; IC 95%=12,2-142,5, $p < 0,0001$), idade da mãe no nascimento (OR=2,6; IC 95%=1,4-3,7, $p=0,0013$), exposição a anestesia geral (OR=2,2; IC 95%=1,3-3,8, $p=0,0024$), actividade relacionada com a agricultura (OR=7,7; IC 95%=1,4-44,1, $p=0,0212$) e consumo de água do poço (OR=2,0; IC 95%=1,1-3,6, $p=0,0308$) e o risco de DP. Por outro lado, encontraram uma relação inversa entre o consumo de tabaco e o risco de DP (OR=0,7; IC 95%=0,4-1,1, $p=0,059$).

*Gorell et al.*⁴⁶ num estudo caso-control de base populacional (144 casos e 464 controlos) verificaram um risco atribuível populacional (RAP) para uma exposição a chumbo e cobre > 20 anos de 3,9% ($p=0,009$), RAP= 8,1% ($p=0,002$) para a exposição a insecticidas e RAP=12,4% ($p=0,001$) para história familiar positiva de DP. Verificaram também que o consumo de tabaco apresentava uma relação inversa com o risco de DP, propondo um RAP de 41,4% ($p=0,005$) para fumadores esporádicos e não fumadores, quando comparados com os fumadores.

*Taylor et al.*⁵⁵ identificaram 4 possíveis factores de risco para a DP. Estes autores realizaram um estudo caso-control (140 casos e 147 controlos) onde verificaram um risco acrescido de DP em indivíduos com história anterior de trauma cerebral (OR=6,23; IC 95%=2,58-15,07), história familiar de DP (OR=6,08; IC 95%=2,35-

15,58), história familiar de tremor (OR=3,97; IC 95%=1,17-13,50), e história de depressão (OR=3,01; IC 95%=1,32-6,88). Verificaram uma relação inversa entre os anos de educação (OR=0,79; IC 95%=0,71-0,88) consumo de água do poço (OR=0,93; IC 95%=0,88-0,98) e consumo de tabaco (OR=0,98; IC 95%=0,96-0,99). Não verificaram qualquer relação entre a exposição a pesticidas e herbicidas e o risco de DP.

*Pals et al.*⁵ num estudo caso-control (423 casos; 205 controlos) verificaram 15% de ocorrência de história familiar de DP, em indivíduos com diagnóstico de DP, com um rácio homem/mulher de 1,53. Para além disso os resultados sugerem associações estatisticamente significativas entre os seguintes factores de risco e a DP: nuliparidade (OR=2,49; IC 95%=1,08-5,76), actividade de metalúrgica (OR=3,1; IC 95%=1,04-9,20), exposição ao zinco (OR=11,6; IC 95%=1,51-90,90), a exposição ao tolueno (OR=7,8; IC 95%=1,03-58,82), exposição a organofosfatos (OR=3,73; IC 95%=0,47-29,41), e história anterior de prostectomia cirúrgica (OR=5,15; IC 95%= 1,54-17,24). Verificaram também uma relação inversa entre o consumo de tabaco e o risco de DP, no entanto não significativa (OR=0,67; IC 95%=0,44-1,04; $p=0,07$).

*Werneck et al.*⁴⁷ num estudo caso-control (92 casos e 110 controlos) encontraram uma associação positiva entre o risco de DP e a história familiar positiva de DP (OR= 14,5; IC 95%=2,98-91,38), o uso de medicamento com acção secundária sobre a DP (OR=11,01; IC 95%=3,41-39,41) e a exposição a agentes químicos (OR=5,87; IC 95%=1,48-27,23). O risco de DP foi inversamente associado ao consumo de tabaco (OR=0,39; IC 95%=0,16-0,95).

Sendo assim e a partir dos diferentes estudos analisados anteriormente verificamos que todos parecem apontar para uma etiologia multifactorial, apesar de os resultados nem sempre serem consistentes nos diferentes estudos^{55,64}.

2.3. PREVALÊNCIA, INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DA DOENÇA DE PARKINSON

A DP é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns em todo o mundo. *Taba & Assef*⁶⁵ analisando diferentes estudos epidemiológicos propõem prevalências de 56 a 190/100 000 em populações caucasianas, 61 a 100/100 000 nas populações asiáticas e de 4 a 31/100 000 em populações africanas. Na Europa, as taxas de prevalência variam desde 65,6/100.000 a 12500/100.000 sendo a incidência anual de 5/100 000 a 346/100 000². Em Portugal, um estudo transversal, *Dias et al.*³, através da rede de médicos sentinela, identificaram 291 indivíduos com DP a partir de 219 928 entrevistados, com uma prevalência de 130/100.000. O Observatório Nacional de Saúde, em 2005, realizou um estudo com o objectivo de estimar a prevalência auto-declarada de algumas doenças crónicas, entre as quais a DP, obtendo numa amostra de 2803 indivíduos uma prevalência de 0,3%, equivalente a 392,4/100000⁴.

As variações observadas ao nível da prevalência e incidência podem resultar de factores ambientais ou genéticos, mas também podem ser consequência das diferenças metodológicas dos diferentes estudos, da definição dos casos, dos critérios de diagnóstico, da distribuição etária das populações em estudo ou até das diferenças no acesso aos cuidados de saúde^{2,48}.

A DP é comum entre a população idosa, afectando mais de 1 cada 100 pessoas com mais de 75 anos e 1 em cada 1000 pessoas acima dos 65 anos. Pelo mundo inteiro estima-se que hajam por volta de 10 milhões de pessoas idosas que sofrem de DP, com tendência a aumentar, visto que, a proporção de população idosa também está a aumentar³⁰. Na Europa a prevalência foi estimada como sendo de 1,8% em indivíduos com mais de 65 anos⁶⁶ com uma incidência de 16-19 por 100 000 por ano⁶⁷. *Dorsey et al.*⁶⁸ baseados em estudos de prevalência, projectam que o número de indivíduos com DP nos 5 países da Europa e nos 10 países mais do mundo mais populosos se situava entre 4,1 e 4,6 milhões de pessoas em 2005, e que duplicará para 8,7 e 9,3 milhões, por volta de 2030.

O estudo da mortalidade na DP é complicado e por vezes inconclusivo. Normalmente os estudos de mortalidade baseiam-se nos certificados de óbito, o que leva a uma subestimação da mortalidade da doença⁵; verifica-se que apesar

do aumento da doença em termos de incidência e prevalência o número de certificados de óbito com o registo de DP continua muito baixo¹⁸. A mortalidade em indivíduos com DP é cerca de três vezes maior que o normal. A principal causa de morte na DP é a broncopneumonia, devido à diminuição progressiva da função pulmonar, à rigidez torácica e à fraqueza dos músculos respiratórios²⁶. *Hughes et al.*⁶⁹ identificaram um risco relativo de mortalidade 1,64 vezes superior em indivíduos com DP.

3. OBJECTIVOS E HIPÓTESES

3.1. JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum a seguir à doença de Alzheimer, afectando mais de um milhão de indivíduos nos Estados Unidos da América, sendo que, cerca de 1% da população acima de 60 anos é afectada pela DP e acima dos 80 anos a percentagem aumenta para os 2%⁶. É importante realçar o facto da incidência e prevalência variar de país para país, no entanto estas alterações podem somente ser devidas a diferenças ao nível do diagnóstico e interpretação dos sinais e sintomas clínicos da doença⁷⁰. Em Portugal, a Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson (APDPk) estima que surjam por ano entre 50 a 100 novos casos de doentes com Parkinson (Pk). O que significa uma incidência de 2 a 3% na população portuguesa. Actualmente apontam que o número de pessoas afectadas, em Portugal, será entre 10 e 20 mil⁷¹.

A DP provoca a diminuição da qualidade de vida dos indivíduos afectados por esta condição neurodegenerativa. Sintomas tais como tremor, bradicinésia, rigidez, voz hipofónica, distonia dolorosa, alterações posturais, alterações na marcha, distúrbios do sono, obstipação e depressão podem levar à “queda” progressiva do bem-estar físico e social do indivíduo, solidão e dependência nas actividades funcionais e da vida diária^{1,19}. Também o impacto económico da DP é muito significativo, por exemplo nos EUA, só em custos com medicação são gastos mais de 6 biliões de dólares por ano. Se, para além disso, associarmos os custos com a reabilitação e cuidados domiciliários pode ser estimado um custo médio de 150 000 dólares por ano gasto por cada indivíduo com DP, não contabilizando ainda os casos de indivíduos sujeitos a intervenções cirúrgicas³⁰. Podemos então considerar que o impacto económico e social da doença é claramente significativo, quanto mais se pensarmos no envelhecimento gradual da população e consequente aumento da incidência e prevalência da DP. Torna-se então fundamental investir ao nível da investigação quer da etiologia, factores de risco e tratamento desta patologia². Sendo assim, os estudos epidemiológicos na doença de Parkinson são de grande importância porque:

- Poderão auxiliar no desvendar das causas da doença¹⁸;
- Apesar de inúmeros esforços ao nível da investigação a etiologia da doença ainda é desconhecida⁵;
- Durante as últimas décadas vários estudos começaram a indicar que a DP poderá ter uma etiologia multifactorial, em que factores genéticos e ambientais poderão contribuir para a patogenia⁷²;
- Reconhece-se que a perda excessiva de células dopaminérgicas conduz à doença mas a causa dessa morte celular ainda não está totalmente estabelecida¹³;
- A evidência epidemiológica para a associação entre as exposições ambientais e a DP é inconclusiva¹⁴;
- Até à presente data não existem estudos em Portugal acerca dos eventuais factores de risco da DP.

Desta forma pensamos que este estudo poderá contribuir para a compreensão dos possíveis factores de risco e/ou protectores da DP, auxiliando futuras investigações, em contexto experimental, que avaliem posteriormente e de forma mais exaustiva cada um destes possíveis factores.

3.2. OBJECTIVOS DO ESTUDO

O objectivo geral deste estudo é identificar os potenciais factores de risco e factores protectores da DP, nos indivíduos com diagnóstico de DP acompanhados pelo Serviço de Neurologia do Hospital S. João – Porto, procurando estabelecer relações causais e um modelo inferencial para os diferentes factores analisados. Nesta perspectiva colocamos a hipótese de uma eventual associação entre o risco de DP e as seguintes variáveis: história familiar, sexo, profissão, local de residência rural, viver/ trabalhar perto de uma indústria, exposição a pesticidas, insecticidas e herbicidas, metais, produtos químicos, tóxicos e solventes, consumo de água de mina ou poço, hábitos tabágicos, consumo de álcool, consumo de café, consumo de chá, prática de exercício físico e história médica anterior.

Os objectivos específicos serão a caracterização da amostra, em estudo, no que diz respeito aos dados sócio-demográficos e em particular os “casos” relativamente ao início e evolução da doença, sintomatologia, medicação, estágio e nível funcional dos indivíduos com DP.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDO

O estudo realizado é do tipo caso-controlo de base hospitalar, com um desenho observacional / analítico / transversal.

4.2. DURAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo decorreu entre Dezembro de 2005 e Outubro de 2007, compreendendo 4 fases: fase I - pesquisa bibliográfica (Dezembro de 2005 a Fevereiro de 2006); fase II - elaboração do projecto de investigação e dos instrumento de recolha de dados (Março de 2006 a Maio de 2006); fase III - recolha e tratamento de dados (Junho de 2006 a Abril de 2007); fase IV - redacção do trabalho final (Maio de 2007 a Outubro de 2007).

4.3. PROCEDIMENTOS

4.3.1. SELECÇÃO DOS PARTICIPANTES

Os casos foram obtidos aleatoriamente entre os indivíduos acompanhados pelo Serviço de Neurologia do Hospital S. João - Porto (casos prevalentes de base hospitalar), com diagnóstico de DP idiopática, feita por um neurologista. Os critérios de diagnóstico foram baseados na classificação da *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*: presença de bradicinésia e pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: rigidez, tremor em repouso (4-6 Hz) e instabilidade postural (não causada por alterações visuais, vestibulares, cerebelosas ou disfunções proprioceptivas)⁷ (anexo I). Para além disso, teriam que apresentar numa fase inicial manifestação unilateral dos sintomas e resposta positiva (com melhoria em termos de sintomatologia) à medicação dopaminérgica⁷³ (anexo II).

Os controlos foram seleccionados também em base hospitalar, representativos da mesma população que os casos, sem doença neurológica, oncológica ou vascular, por amostragem aleatória, entre indivíduos que efectuassem tratamento de fisioterapia, no serviço de Medicina Física de Reabilitação do Hospital de S. João – Porto. Segundo características idênticas ao nível da idade (± 5 anos), sexo e área de residência actual (distrito do Porto) foram seleccionados 2 controlos por cada caso.

4.3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos como casos os indivíduos de ambos os sexos com diagnóstico de DP idiopática provável, efectuado por um neurologista. Para além disso, tinham de apresentar aptidões cognitivas para participar no estudo, saber ler e escrever e ter a capacidade para decidir e ser informado do Consentimento Informado de acordo com a Declaração de Helsínquia.

Foram excluídos os indivíduos com alterações cognitivas descritas pelo médico neurologista (que não permitam a obtenção da informação), bem como os indivíduos com outras formas de parkinsonismo: paralisia supra-nuclear progressiva, atrofia multissistémica, parkinsonismo vascular, doença de corpos de *Lewy*, degenerescência cortico-basal, parkinsonismo induzido por drogas/medicamentos e parkinsonismo não especificado²⁷.

Para os controlos foram incluídos indivíduos de ambos os sexos sem diagnóstico de DP idiopática ou qualquer outra patologia neurológica, com capacidade para ler, escrever, decidir e ser informado do Consentimento Informado de acordo com a Declaração de Helsínquia. Foram excluídos os indivíduos com patologia neurológica ou oncológica, distúrbios visuais, cognitivos e disfunções vestibulares descritas no processo clínico do indivíduo⁴⁷.

4.4. MÉTODOS DE RECOLHA DE INFORMAÇÃO

4.4.1. AVALIAÇÃO DOS FACTORES DE RISCO

Tendo por base bibliografia específica, foi elaborado um questionário, que foi posteriormente auto-administrado, incluindo as variáveis sócio-demográficas (idade, sexo, estado civil, habilitações literárias, profissão, habitação/residência) e antropométricas (peso e altura). Para além da avaliação sócio-demográfica foram avaliadas outras variáveis que potencialmente pudessem actuar como factores de risco ou factores protectores da DP:

- *História familiar*: presença ou ausência de familiares com diagnóstico de DP e o seu grau de parentesco (1º, 2º e 3º grau);
- *Sexo*: feminino ou masculino;
- *Local de residência*: rural, sub-urbano ou urbano;
- *Profissão*: actividade intelectual (*white collar*) ou actividades manuais (*blue collar*); habilitações literárias;
- *Exposição a pesticidas, insecticidas e herbicidas*: exposto ou não exposto e tempo de exposição;
- *Exposição a metais*: exposto ou não exposto e tempo de exposição;
- *Exposição a produtos químicos, tóxicos e solventes*: exposto ou não exposto e tempo de exposição;
- *Consumo de suplementos vitamínicos*: consumo ou não consumo, duração e tipo de suplemento;
- *Consumo de água de mina ou poço*: e duração do consumo;
- *Hábitos tabágicos*: consumo de tabaco, início, duração e frequência de consumo;
- *Consumo de álcool*: consumo de álcool, início, duração, frequência e tipo de consumo;
- *Consumo de café*: consumo de café, início, duração e frequência de consumo;
- *Consumo de chá*: consumo de chá, início, duração e frequência de consumo;
- *Prática de exercício físico*: início, duração e frequência de exercício físico;
- *História médica anterior*: diagnóstico auto-declarado de outras condições/ patologias, nomeadamente, depressão, infecções, traumatismos cranianos, hipertensão arterial, hipercolesterémia, diabetes e obesidade.

4.4.2. AVALIAÇÃO DO ESTÁDIO DA DOENÇA E DO NÍVEL FUNCIONAL

Em relação aos casos foi também recolhida informação acerca da história de DP (início, anos de evolução, medicação, sintomatologia). Para a determinação do estágio da DP foi efectuada a avaliação do indivíduo segundo a escala modificada de *Hoehn and Yahr*. Esta escala varia entre 0 (zero) e 5 (cinco), sendo que 5 indica o grau mais elevado de severidade da DP⁷⁴.

A escala modificada de *Hoehn & Yahr*, apesar de não existirem estudos relativamente à sua consistência interna, é considerada válida e capaz de medir aquilo que pretende medir, nomeadamente as alterações motoras em diferentes estádios da doença⁷⁵. Alguns estudos utilizando técnicas de imagiologia permitiram estabelecer uma boa relação entre as manifestações clínicas e os estádios da escala⁷⁶. Relativamente à sua fiabilidade *Goetz et al.*⁷⁷ verificaram uma validade inter-observador moderada com um coeficiente de *Kappa* de 0,44 a 0,71.

A avaliação do nível funcional foi efectuada pelo neurologista através da escala *Schwab and England Activities of Daily Living*. Nesta escala (0%-100%), o maior grau de independência nas actividades da vida diária é classificado com 100%⁷⁸. A escala *Schwab and England* é um dos instrumentos mais utilizados para a avaliação da funcionalidade a partir das actividades da vida diária, tendo sido obtidos valores elevados de consistência interna de 0,92⁷⁶. Relativamente à fiabilidade foram registados coeficientes intra-observador de 0,85⁷⁵.

Estas duas escalas, apesar de alguma inconsistência relativamente aos seus parâmetros de fiabilidade e validade, são hoje em dia, consideradas como instrumentos de avaliação úteis e com capacidade de avaliar o nível funcional e motor dos indivíduos com DP, bem como serem sensíveis à mudança desses mesmos aspectos⁷⁵.

Os questionários para recolha de informação foram entregues aos casos aquando da consulta de Doenças do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital de S. João. A primeira parte foi preenchida pelo neurologista e a segunda parte pelo indivíduo com DP. Os questionários eram posteriormente enviados por correio para o investigador (Anexo V). Relativamente aos controlos, os questionários foram entregues durante o tratamento de fisioterapia no Serviço de Medicina

Física de Reabilitação do Hospital de S. João Porto, preenchidos integralmente pelos indivíduos e entregues directamente ao investigador (Anexo VI).

4.5. TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO

A análise dos dados foi feita através de tratamento estatístico apropriado utilizando o programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) versão 15.0 para o *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, com recurso ao teste de Qui-quadrado bem como testes de comparação entre amostras independentes (Teste-t paramétrico e Teste de *Mann-Whitney* não paramétrico) com um nível de significância de 5%. Para a avaliação dos factores de risco, foi efectuada uma análise de regressão logística, bem como a quantificação dos factores de risco em termos de OR e IC a 95%.

4.6. QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi submetido ao Conselho de Ética do Hospital de S. João - Porto, respeitando todos os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsínquia. O consentimento informado foi aplicado a todos os participantes (anexo VII). O estudo está livre de quaisquer conflitos de interesse (anexo VIII).

5. RESULTADOS

5.1. ESTATÍSTICA DESCRITIVA

A amostra do estudo foi constituída por 264 indivíduos, 88 casos de indivíduos com DP e 176 controlos seleccionados de acordo com por sexo, idade e local de residência actual (Quadro 1). Foram incluídos 174 indivíduos do sexo masculino e 90 do sexo feminino. A média das idades foi de 63,517 anos com um desvio padrão de 10,191 anos. Foram excluídos 8 casos e 29 controlos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão e exclusão definidos.

Quadro 1. Distribuição da amostra segundo os casos e controlos

	Frequência	Percentagem
Casos	88	33,3
Controlos	176	66,7
Total	264	100,0

CASOS

A média das idades nos casos foi de 64,483 anos (desvio padrão de 9,461 anos) (Quadro 2), com 30 (34,1%) mulheres e 58 (65,9%) homens. Relativamente ao estado civil a maior percentagem de indivíduos era casado 81,8%. Relativamente ao local de residência actual, 59,8% residem em ambiente urbano, 11,5% em ambiente sub-rural e 28,7% em ambiente rural.

Quadro 2. Medidas descritivas da idade relativamente aos casos

Casos	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade	87	36,0	81,0	64,483	9,461

Relativamente às características clínicas da DP observou-se que a média de evolução da doença foi de 6,321 anos, com um desvio padrão de 4,088 anos, com um mínimo de 1 ano e um máximo de 20 anos de evolução.

No que diz respeito aos sinais predominantes verificou-se que 13 indivíduos apresentavam o tremor como sinal predominante (14,8%), 30 indivíduos essencialmente bradicinésia/rigidez (34,1%) e 45 indivíduos apresentavam sinais mistos (51,1%).

Em termos de terapêutica medicamentosa 73,1% dos indivíduos efectuavam dosagens inferiores ou iguais a 600mg de levodopa, ao passo que 16,7% efectuam dosagens superiores a 600mg de levodopa, sendo que 10,2% apenas efectuam terapêutica antiparkinsonica (Quadro 3).

Quadro 3. Terapêutica medicamentosa actual dos indivíduos com DP

Terapêutica medicamentosa	Frequência	Percentagem
Levodopa ≤ 600mg	12	15,4
Levodopa ≤ 600mg + outra medicação anti-parkinsonica	15	19,2
Levodopa ≤ 600mg + psicofármacos	7	9,0
Levodopa ≤ 600mg + outra medicação anti-parkinsonica + psicofármacos	23	29,5
Levodopa > 600mg	1	1,3
Levodopa > 600mg + outra medicação anti-parkinsonica	5	6,4
Levodopa > 600mg + outra medicação anti-parkinsonica + psicofármacos	7	9,0
Medicação anti-parkinsonica	3	3,8
Medicação anti-parkinsonica + psicofármacos	5	6,4
Total	78	100

Relativamente à terapêutica adjuvante, 37,2% tomam anti-depressivos, 7% benzodiazepinas e 7% neurolépticos (Quadro 4). Por fim, importa referir que

90,9% dos indivíduos referem ter alterado a medicação entre “nenhuma até duas vezes no ano”.

Quadro 4. Terapêutica adjuvante actual dos indivíduos com DP

Terapia adjuvante	Antidepressivos (%)	Benzodiazepinas (%)	Neurolépticos (%)
Não	62,8	93,0	93,0
Sim	37,2	7,0	7,0
Total	100	100	100

Relativamente ao estágio da DP, utilizando a escala modificada de *Hoehn and Yahr*, verificou-se que 95,5% dos indivíduos se encontravam até um estágio 3, sendo que 83% dos indivíduos se encontravam entre o estágio 1,5 e 3 (Quadro 5).

Quadro 5. Estadio da DP segundo a escala modificada de *Hoehn and Yahr*

<i>Hoehn and Yahr Staging</i>	Frequência	Percentagem
Stage 0	1	1,1
Stage 1	9	10,2
Stage 1,5	14	15,9
Stage 2	33	37,5
Stage 2,5	16	18,2
Stage 3	11	12,5
Stage 4	3	3,4
Stage 5	1	1,1
Total	88	100,0

A avaliação do nível funcional através da escala *Schwab and England Activities of Daily Living* permitiu verificar que 92,1% dos indivíduos apresentam uma capacidade funcional igual ou superior a 70% (Quadro 6).

Quadro 6. Nível funcional segundo a escala *Schwab and England Activities of Daily Living*

Schwab & England	Frequência	Percentagem
100%	6	6,8
90%	30	34,1
80%	29	33,0
70%	16	18,2
60%	2	2,3
50%	1	1,1
40%	2	2,3
30%	1	1,1
20%	1	1,1
Total	88	100

CONTROLOS

A média das idades nos controlos foi de 63,040 anos (desvio padrão de 10,526 anos), com 60 mulheres e 116 homens (Quadro 7). Relativamente ao estado civil a maior percentagem de indivíduos era casado 69,9%. No que diz respeito ao local de residência actual, 65,9% residem em ambiente urbano, 15,9% em ambiente sub-rural e 18,2% em ambiente rural.

Quadro 7. Medidas descritivas da idade relativamente aos controlos

Controlos	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade	176	36,0	84,0	63,040	10,526

Através do teste t paramétrico, foi possível verificar que não existem diferenças estatisticamente significativas ($p= 0,281$) entre a idade em casos e controlos (Quadro 8).

Quadro 8. Teste-t paramétrico de associação entre a idade em casos e controlos

Casos/controlos	t	p	IC 95%
Idade	1,081	0,281	-1,1861; 4,0720

5.1. ESTATÍSTICA INFERENCIAL

Relativamente à estatística inferencial serão, de seguida, apresentados os resultados em tabelas de contingência, recorrendo ao teste de Qui-quadrado utilizando um nível de significância de 5%. Os resultados encontram-se resumidos no quadro 9.

Quadro 9. Valores de associação/teste qui-quadrado entre ocorrência de DP e factores de risco

Factores de risco	Casos (n - %)	Controlos (n - %)	P
História Familiar de DP Sim Não	18 – 20,5% 70 – 79,5%	13 – 7,4% 163 – 92,6%	0,002
Grau de Parentesco 1º grau 2º e 3º grau	13 – 72,2% 5 – 27,8%	5 – 38,5% 8 – 61,5%	0,060
Profissão White collar Blue collar	14 – 18,4% 62 – 81,6%	68 – 40,2% 101 – 59,8%	0,001
Habilitações literárias <5 anos 5-11 anos >11 anos	64 – 75,3% 11 – 12,9% 10 – 11,8%	107 – 61,1% 38 – 21,7% 40 – 17,1%	0,076
Viver em Ambiente rural Sim Não	57 – 67,1% 28 – 32,9%	93 – 53,4% 81 – 46,6%	0,037
Viver/trabalhar perto de uma Indústria Sim Não	21 – 24,1% 66 – 75,9	22 – 12,6% 153 – 87,4%	0,017
Exposição a pesticidas/herbicidas/insecticidas Sim Não	33 – 38,4% 53 – 61,6%	30 – 17,1% 145 – 82,9%	<0,001

Exposição a metais			
Sim	17 – 19,8%	21 – 11,9%	0,091
Não	69 – 80,2%	155 – 88,1%	
Exposição a químicos, tóxicos e solventes			
Sim	32 – 37,6%	40 – 22,7%	0,011
Não	53 – 62,4%	136 – 77,3%	
Consumo de água do poço ou mina			
Sim	49 – 56,3%	81 – 46,0%	0,116
Não	38 – 43,7%	95 – 54,0%	
Consumo de suplementos vitamínicos			
Sim	24 – 30,8%	49 – 28,8%	0,755
Não	54 – 69,2%	121 – 71,2%	
Hábitos tabágicos			
Sim	24 – 27,9%	70 – 40,2%	0,052
Não	62 – 72,1%	104 – 59,8%	
Consumo de álcool			
Sim	54 – 62,1%	118 – 67,0%	0,425
Não	33 – 37,9%	58 – 33,0%	
Consumo de café			
Sim	56 – 63,6%	130 – 76,0%	0,036
Não	32 – 36,4%	41 – 24,0%	
Consumo de chá			
Sim	27 – 30,7%	91 – 52,0%	0,001
Não	61 – 69,3%	84 – 48,0%	
Exercício físico			
Sim	53 – 60,2%	102 – 58,3%	0,763
Não	35 – 39,8%	73 – 41,7%	
Depressão			
Sim	37 – 42,0%	26 – 14,8%	<0,001
Não	51 – 58%	150 – 85,2%	
Infecções			
Sim	9 – 10,2%	15 – 8,5%	0,650
Não	79 – 89,8%	161 – 91,5%	
Traumatismos crânio-encefálicos			
Sim	1 – 1,1%	8 – 4,5%	0,150
Não	87 – 98,9	168 – 95,5%	
Hipertensão			
Sim	21 – 23,9%	48 – 27,3%	0,552
Não	67 – 76,1%	128 – 72,7%	
Hipercolesterémia			
Sim	15 – 17,0%	36 – 20,5%	0,508
Não	73 – 83,0%	140 – 79,5%	
Diabetes			
Sim	15 – 17,0%	22 – 12,5%	0,316
Não	73 – 83,0%	154 – 87,5%	
Obesidade			
Sim	12 – 13,6%	29 – 16,5%	0,548
Não	76 – 86,4%	147 – 83,5%	
IMC			
<30 (kg/m ²)	78 – 89,7%	145 – 82,4%	0,122
≥30 (kg/m ²)	9 – 10,3%	31 – 17,6%	

Foram também efectuados testes de comparação entre amostras independentes, nomeadamente o teste de *Mann-Whitney*, não paramétrico, após verificação da não normalidade de distribuição das variáveis em análise (Teste *Kolmogorov-Sminov*). Todos os testes foram realizados com um intervalo de confiança a 95%. Os resultados são apresentados no quadro 10.

Quadro 10. Teste de *Mann-Whitney* para amostras independentes entre ocorrência de DP e duração e intensidade dos factores de risco

Factores de risco	<i>Mann-Whitney</i>	Z	p
Período que viveu em ambiente rural	2037,000	-4,048	<0,001
Período que viveu/trabalhou perto de uma indústria	6604,500	-2,706	0,007
Período de exposição a pesticidas/herbicidas e insecticidas	5602,500	-4,071	<0,001
Período de exposição a metais	6660,000	-2,216	0,027
Período de exposição a químicos, tóxicos e solventes	6145,000	-2,213	0,027
Período de consumo de água do poço ou mina	5792,000	-2,852	0,004
Período de consumo de suplementos vitamínicos	5204,500	-0,101	0,920
Período de consumo de tabaco	5852,000	-2,512	0,012
Quantidade de consumo de tabaco	561,000	-1,535	0,125
Período de consumo de álcool	4948,000	-0,848	0,396
Quantidade de consumo de álcool	7485,500	-0,151	0,880
Período de consumo de café	3690,000	-3,811	<0,001
Quantidade de consumo de café	4966,000	-3,013	0,003

Período de consumo de chá	4201,500	-4,159	<0,001
Quantidade de consumo de chá	4539,000	-3,646	<0,001
Período de prática de exercício físico	3681,500	-0,224	0,823

Em seguida, após a apresentação dos resultados no quadro 8 e 9, e de forma a tornar mais perceptível a análise dos resultados, será analisada separadamente cada uma das variáveis.

HISTÓRIA FAMILIAR:

Verificou-se que 18 casos (20,5%) e 13 controlos (7,4%) apresentavam história familiar positiva de DP. Pelo teste de qui-quadrado foi possível verificar que esta diferença era estatisticamente significativa ($p=0,002$).

Relativamente ao grau de parentesco verificou-se que, dos 18 casos com história familiar de DP, 13 eram familiares em 1º grau e 5 familiares em 2º e 3º grau; nos controlos a história familiar positiva de DP era essencialmente relacionada com parentesco em 2º ou 3º grau (8 indivíduos) e apenas 5 com parentesco em 1º grau. No entanto, utilizando o teste de qui-quadrado verificam-se que essas diferenças não são estatisticamente significativas ($p=0,06$).

SEXO:

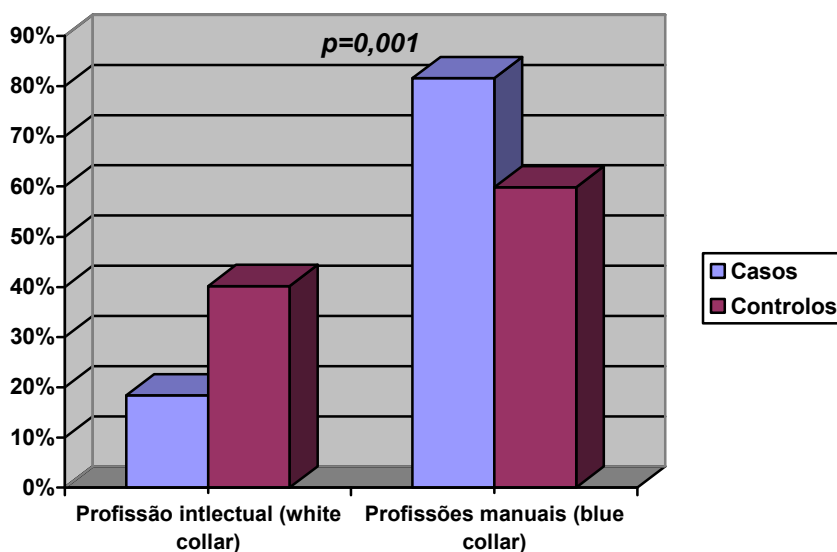
Apesar de não ser possível avaliar a influência do sexo como potencial factor de risco da DP, verificou-se uma maior percentagem de indivíduos do sexo masculino (65,9%) nos casos. Utilizando o teste da binomial nos casos verificou-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre o sexo nos casos de indivíduos com DP ($p=0,004$) tendo sido observada uma proporção de 66% homens para 34% mulheres (Quadro 11).

Quadro 11. Teste da binomial para o sexo, nos casos

Sexo	n	Proporção Observada	Proporção de Teste	p
Feminino	30	0,34	0,50	0,004
Masculino	58	0,66		
Total	88	1,00		

PROFISSÃO:

Verificou-se que 18,4% dos casos apresentavam profissões intelectuais (*white collar*) e 81,6% profissões manuais (*blue collar*). Relativamente aos controlos 40,2% apresentavam profissões intelectuais e 59,8% profissões manuais. Verificou-se no entanto um elevado número de não-respostas (19 indivíduos - 7,2%). Pela análise do qui-quadrado observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre a profissão nos casos e controlos, ($p=0,001$) (Figura 2).

Figura 2. Distribuição dos casos e controlos segundo a profissão (%)

HABILITAÇÕES LITERÁRIAS:

No que diz respeito às habilitações literárias verificou-se que as distribuições nos casos foram de 75,3% indivíduos com <5 anos de escolaridade, 12,9% com 5-11 anos, 11,8% com mais de 11 anos de escolaridade. Nos controlos, 61,1% com <5 anos, 21,7% com 5-11 anos, e 17,1% com mais de 11 anos de escolaridade. Utilizando o teste de qui-quadrado verificou-se que as diferenças não são estatisticamente significativas ($p=0,076$).

LOCAL DE RESIDÊNCIA:

O local de residência actual para os casos foi de 28,7% (25 indivíduos) em ambiente rural, 11,5% (10 indivíduos) em ambiente sub-rural e 59,8% (52 indivíduos) em ambiente urbano. Para os controlos 18,2% (32 indivíduos) em ambiente rural, 15,9% (28 indivíduos) em ambiente sub-rural e 65,9% (116 indivíduos) em ambiente urbano.

Relativamente ao facto de já terem vivido em ambiente rural verificou-se uma maior exposição dos casos a esta variável (67,1%), quando comparado com os controlos (53,4%). Pelo teste de Qui-quadrado verifica-se que estas diferenças são estatisticamente significativas ($p=0,037$).

Quanto ao período de tempo de habitação em ambiente rural, nos casos e controlos, constatou-se existirem diferenças estatisticamente entre casos e controlos ($p<0,001$), sendo que a média de anos em que os casos habitaram em ambiente rural é superior aos controlos, como se pode observar no quadro 12.

Quadro 12. Médias do período de habitação em ambiente rural (anos)

Casos/controlos	Média	Desvio Padrão
Casos	25,390	25,163
Controlos	17,220	23,822
Total	19,847	24,512

Também relativamente à exposição a substâncias potencialmente neurotóxicas foi avaliado um possível contacto relacionado com o local de residência ou trabalho perto de alguma indústria, tendo-se verificado diferenças estatisticamente significativas ($p=0,017$) na exposição dos casos a esta variável (24,1%), quando comparado com os controlos (12,6%). Relativamente ao tipo de indústria verificou-se uma distribuição bastante homogénea nos casos e nos controlos, como é possível observar no quadro 13.

Quadro 13. Distribuição dos casos/controlos por tipo de indústria onde trabalharam ou perto de onde viveram

Casos/controlos	Industria química	Indústria. metalúrgica	Indústria têxtil	Indústria eléctrica
Casos (n)	5	7	7	1
Controlos (n)	7	3	8	2
Total (n)	12	10	15	3

Relativamente ao período de exposição/contacto com uma industria constatou-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre casos e controlos ($p=0,007$), sendo o tempo médio de exposição nos casos de $7,149 \pm 14,473$ anos e nos controlos $3,343 \pm 10,672$ anos.

EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS, INSECTICIDAS E HERBICIDAS:

Verificou-se uma maior exposição dos casos a pesticidas, insecticidas e herbicidas (38,4%) comparativamente aos controlos (17,1%) (Figura 3). Pelo teste de qui-quadrado observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre casos e controlos no que diz respeito a esta exposição ($p<0,001$). Comparando o tempo médio de exposição dos casos ($12,188 \pm 19,163$ anos) e dos controlos ($4,708 \pm 13,453$ anos) (Tabela 11), verifica-se que este é superior nos casos sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$) (Quadro 14).

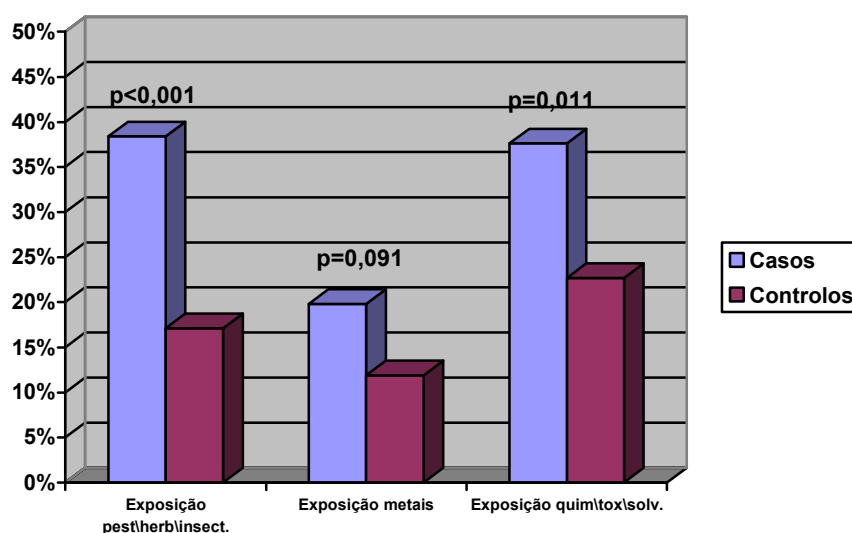
EXPOSIÇÃO A METAIS:

Relativamente à exposição a metais também se verificou uma maior exposição nos casos (19,8%) comparativamente aos controlos (11,9%), não se verificando no entanto, diferenças estatisticamente significativas ($p=0,091$) (Figura 3). Relativamente ao período de contacto com metais existem diferenças estatisticamente no período de exposição ($p=0,027$) (tempo médio casos = $5,314 \pm 12,470$ anos; tempo médio controlos = $2,663 \pm 9,586$ anos) (Quadro 14).

EXPOSIÇÃO A PRODUTOS QUÍMICOS, TÓXICOS E SOLVENTES :

Quanto à exposição a produtos químicos, tóxicos e solventes constatou-se que 37,6% dos casos e 22,7% dos controlos referem ter sido sujeitos a este tipo de exposição (Figura 3). Pelo teste de Qui-quadrado verifica-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre esta exposição em casos e controlos ($p=0,011$). Relativamente ao tempo médio de exposição verificaram-se de igual forma diferenças estatisticamente significativas ($p=0,027$) nos tempos médios de exposição (tempo médio casos = $10,593 \pm 16,969$ anos; tempo médio controlos = $6,354 \pm 14,978$ anos) (Quadro 14).

Figura 3. Exposição a pesticidas, insecticidas e herbicidas, exposição a metais e exposição a químicos, tóxicos e solventes em casos e controlos



Quadro 14. Tempo médio de exposição a substâncias possivelmente neurotóxicas em casos e controlos (anos)

Casos/controlos		Período que teve contacto com produtos químicos/tóxicos e solventes	Período que teve contacto com metais	Período que teve contacto com pesticidas/herbicidas e insecticidas
Casos	Média	10,593	5,314	12,188
	Desvio Padrão	16,969	12,470	19,163
Controlos	Média	6,354	2,663	4,708
	Desvio Padrão	14,978	9,586	13,453
Total	Média	7,695	3,547	7,191
	Desvio Padrão	15,726	10,683	15,940

CONSUMO DE ÁGUA DE MINA OU POÇO:

O consumo de água de poço ou mina nos casos foi de 56,3% e de 46% nos controlos, não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre estas variáveis ($p=0,116$). No entanto, quanto ao período de exposição verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre casos e controlos ($p=0,004$) (Quadro 15).

Quadro 15. Tempo médio de consumo de água de poço ou mina em casos e controlos (anos)

Casos/controlos	Média	Desvio Padrão
Casos	23,388	26,692
Controlos	12,175	18,567
Total	15,898	22,193

CONSUMO DE SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS:

Relativamente ao consumo de suplementos vitamínicos observou-se uma homogeneidade no consumo entre casos (30,8% - 24 indivíduos) e controlos (28,8% - 49 indivíduos). Pela análise do teste de qui-quadrado não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre casos e controlos ($p=0,755$), nem relativamente ao período de consumo ($p=0,920$), nem ao tipo de suplemento vitamínico consumido ($p=0,569$) (Quadro 16).

Quadro 16. Tipos de suplementos vitamínicos consumidos por casos e controlos

Casos/controlos	Tipo de suplemento vitamínico	
	Multivitamínico	Vitamina C
Casos (n)	13	4
Controlos (n)	29	13
Total (n)	42	17

HÁBITOS TABÁGICOS:

Quanto ao consumo de tabaco verificou-se que 40,2% dos controlos são/foram fumadores comparativamente com 27,9 % dos casos, no entanto pela realização do teste do qui-quadrado constatou-se que não existem diferenças significativas entre casos e controlos ($p=0,052$) (Figura 4). Comparando o período de hábitos tabágicos ($p=0,012$) e quantidade de consumo diária ($p=0,125$) verificaram-se diferenças estatisticamente significativas, com consumos e duração de consumo superiores nos controlos comparativamente com os casos (Quadro 17 e 18).

CONSUMO DE ÁLCOOL:

No que diz respeito ao consumo de álcool, nos casos 54 indivíduos (62,1%) são/foram consumidores de álcool e 33 indivíduos (37,9%) referem nunca ter consumido bebidas alcoólicas; nos controlos 118 indivíduos (67,0%) são/foram consumidores e 58 indivíduos (33,0%) nunca consumiram. Verificando-se que estas diferenças não são estatisticamente significativas ($p=0,052$) (Figura 4). Relativamente ao período de consumo ($p=0,396$) e à quantidade de consumo média diária de álcool ($p=0,880$) constatou-se não existirem diferenças estatisticamente significativas entre casos e controlos (Quadro 17 e 18). Por fim, também não se verificaram diferenças relativamente ao tipo de bebida alcoólica preferencialmente consumida ($p=0,216$) em casos e controlos (Quadro 19).

CONSUMO DE CAFÉ:

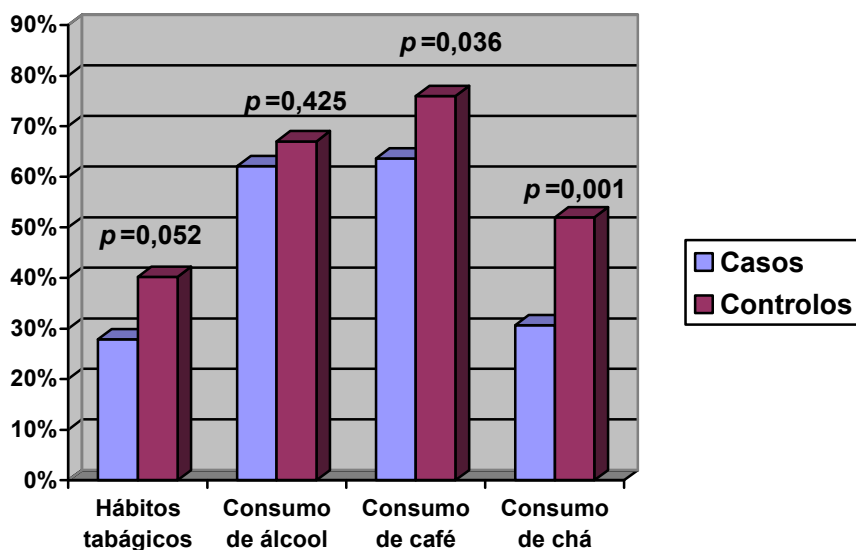
Quanto ao consumo de café verificou-se que 63,6% dos casos é/foi consumidor de café comparativamente com 76,0% dos controlos, sendo possível verificar diferenças estatisticamente significativas entre casos e controlos ($p=0,036$) (Figura 4). Relativamente ao período de consumo de café constatou-se também que existem diferenças estatisticamente significativas entre casos e controlos ($p<0,001$) (tempo médio casos = $18,873 \pm 19,951$ anos; tempo médio controlos = $32,172 \pm 23,637$ anos. Essas diferenças são de igual forma estatisticamente significativas relativamente à quantidade média de consumo diário de café ($p=0,003$) nos casos ($1,11 \pm 1,191$ chávenas/dia) e nos controlos ($1,61 \pm 1,337$ chávenas/dia) (Quadro 17 e 18).

CONSUMO DE CHÁ:

Verificou-se um maior número de consumidores de chá nos controlos (52,0% consumidores e ex-consumidores) comparativamente com os casos (30,7%)

($p=0,001$) (Figura 4). Também foi possível verificar que existem diferenças estatisticamente significativas na quantidade diária de consumo de chá ($p<0,001$) e no período de consumo ($p<0,001$), em ambas as situações superior nos controlos (Quadro 17 e 18).

Figura 4. Hábitos tabágicos, consumo de álcool, café e chá em casos e controlos (%)



Quadro 17. Tempo médio (anos) de consumo de tabaco, álcool, café e chá em casos e controlos

Casos/controlos		Período em que fumou	Período em que consumiu álcool	Período em que consumiu café	Período em que consumiu chá
Casos	Média	6,512	22,783	18,873	6,649
	Desvio Padrão	13,720	23,441	19,951	15,770
Controlos	Média	12,269	25,851	32,172	22,032
	Desvio Padrão	17,986	22,423	23,637	28,592
Total	Média	10,403	24,901	27,919	16,905
	Desvio Padrão	16,912	22,734	23,322	26,054

Quadro 18. Quantidade de consumo diário de tabaco, álcool, café e chá

Casos/controles		Quantos cigarros fuma/fumava (cigarros/dia)	Quantidade de álcool que consome/ consumia (copos/dia)	Quantidade de café que consome/ consumia (chávenas/dia)	Quantidade de chá que consome/ consumia (chávenas/dia)
Casos	Média	19,57	1,33	1,11	0,33
	Desvio Padrão	12,359	1,311	1,191	0,733
Controles	Média	15,40	1,34	1,61	0,74
	Desvio Padrão	8,297	1,268	1,337	0,958
Total	Média	16,38	1,34	1,45	0,60
	Desvio Padrão	9,503	1,280	1,310	0,908

Quadro 19. Tipo de bebida alcoólica preferencialmente consumida

Casos/controles		Tipo de bebida alcoólica preferencialmente consumida			
		Vinho branco	Vinho tinto	Cerveja	Outras
Casos	n	13	32	4	6
	%	23,6	58,2	7,3	10,9
Controles	n	29	46	12	22
	%	26,6	42,2	11,0	20,2
Total	n	42	78	16	28
	%	25,6	47,6	9,8	17,1

PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO:

No que diz respeito à prática de exercício físico, verificou-se que 58,3% dos controles praticam/praticaram exercício físico comparativamente com 60,2% dos casos ($p=0,763$). No entanto, foi possível verificar a existência de diferenças

estatisticamente significativas relativamente ao período de prática de exercício físico ($p=0,823$), No que diz respeito à frequência diária de exercício físico não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,316$) (Quadro 20).

Quadro 20. Frequência de prática de exercício físico em casos e controlos

Casos/Controlos	Frequência com que pratica/praticava exercício físico			
	Diariamente	3x por semana	2x por semana	≤1x por semana
Casos	56	15	8	6
Controlos	110	19	27	13
Total	166	34	35	15

HISTÓRIA MÉDICA ANTERIOR:

Relativamente à história médica anterior, avaliada por diagnóstico auto-declarado, verificou-se que apenas a variável depressão apresenta diferenças estatisticamente significativas ($p<0,001$) entre os casos (42,0%) e controlos (14,8%).

Relativamente à história anterior de infeções, traumatismos crânio-encefálicos, hipertensão, hipercolesterémia, diabetes, obesidade e envenenamento, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o diagnóstico auto-declarado destas condições, em casos e controlos.

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL:

Relativamente ao índice de massa corporal (IMC) actual verificaram-se índices semelhantes, não se verificando diferenças estatisticamente significativas ($p=0,122$) em casos e controlos: IMC<30 kg/m² nos casos - 89,7% e controlos - 82,4%; IMC≥30 kg/m² nos casos - 10,3% e controlos - 17,6%.

REGRESSÃO LOGÍSTICA

Foi realizada a regressão logística utilizando o método de “Enter” (Quadro 21). Não foram incluídas as variáveis “idade” e “sexo” no modelo de regressão logística devido a selecção por conveniência dos controlos, de acordo com estas duas variáveis. Foram avaliadas possíveis interações que, dadas não serem estatisticamente significativas, não foram incluídas no modelo. Foi efectuada a análise em modelos distintos para o sexo feminino e masculino mas, de igual forma, não se verificaram diferenças relevantes. Foram também utilizados outros métodos de regressão logística, nomeadamente o método “Forward”, mas que permitiu observar riscos relativos semelhantes e estatisticamente significativos para as mesmas variáveis.

Assim, o modelo de regressão logística mais adequado para a amostra em questão encontra-se exposto no quadro 21.

Quadro 21. Regressão logística entre a ocorrência de DP e factores de risco

Variáveis	B	Erro-padrão	Teste Wald	p	Odds-Ratio	IC 95%
História Familiar positiva de DP	2,302	0,774	8,839	0,003	9,996	2,191-45,597
Grau de Parentesco (Familiar em 1º grau com DP)	1,343	1,060	1,607	0,205	3,832	0,480-30,583
Profissão manual (<i>blue collar</i>)	1,378	0,442	9,744	0,002	3,967	1,670-9,426
Viver em Ambiente rural	0,152	0,387	0,155	0,694	1,165	0,545-2,488
Viver/trabalhar perto de uma Indústria	0,811	0,463	3,066	0,080	2,250	0,908-5,578
Exposição a pesticidas/herbicidas e insecticidas	0,963	0,411	5,487	0,019	2,619	1,170-5,862
Exposição a metais	0,833	0,495	2,840	0,092	2,301	0,873-6,066

Exposição a químicos, tóxicos e solventes	-0,184	0,432	0,182	0,670	0,832	0,357-1,940
Consumo de água do poço ou mina	0,058	0,372	0,025	0,875	1,060	0,512-2,196
Consumo de suplementos vitamínicos	0,233	0,391	0,357	0,550	1,263	0,587-2,717
Hábitos tabágicos	-0,345	0,422	0,668	0,414	0,708	0,310-1,620
Consumo de álcool	-0,116	0,388	0,090	0,764	0,890	0,416-1,903
Consumo de café	-0,325	0,403	0,651	0,420	0,722	0,328-1,592
Consumo de chá	-1,033	0,365	8,028	0,005	0,356	0,174-0,727
Prática de Exercício físico	0,318	0,375	0,716	0,398	1,374	0,658-2,867
Constante	-2,943	1,061	7,700	0,006	0,053	

Analisando as variáveis independentes incluídas no modelo, verifica-se que a história familiar ($p=0,003$; OR=9,996), profissão manual (*blue collar*) ($p=0,002$; OR=3,967), exposição a pesticidas, insecticidas e herbicidas ($p=0,019$; OR=2,619) são estatisticamente significativas nos modelos e apresentam-se como potenciais factores de risco da DP; o consumo de chá ($p=0,005$; OR=0,356) sugere uma relação protectora para a DP.

Apesar de se terem verificado diferenças estatisticamente significativas entre a habitação em ambiente rural, habitação/trabalho perto de fábrica ou indústria e consumo de café, em casos e controlos, estas variáveis, neste modelo de regressão logística, não são estatisticamente significativas em termos de risco relativo para a ocorrência de DP ($p=0,694$, $p=0,080$, $p=0,420$, respectivamente).

6. DISCUSSÃO

Apesar dos vários estudos até hoje realizados, a plausibilidade biológica e fisiopatológica da interacção dos possíveis factores de risco e/ou protectores da DP, continua em larga escala por explicar⁷⁹. O estudo dos factores ambientais na DP é difícil por várias razões. Por um lado, as importantes exposições ambientais podem acontecer bastantes anos antes do início da DP; por outro lado, factores comuns podem estar relacionados com mais do que uma condição, sendo que a maior parte dos factores podem interagir e condicionar a patogenia da DP²⁰.

De qualquer forma, os estudos epidemiológicos permitem desenvolver estratégias preventivas a nível individual e/ou colectivo, actuando sobre os potenciais factores de risco da DP⁵⁸. Uma das dificuldades deste estudo esteve relacionado com a recolha da informação e a qualidade dessa mesma informação. No entanto, este estudo permitiu-nos obter resultados que merecem interpretação e dos quais poderemos retirar algumas inferências, baseadas também na bibliografia existente até ao momento.

Por factor de risco entende-se a característica ou estilo de vida num indivíduo, ou população, que indica que esse indivíduo, ou essa população tem uma probabilidade aumentada de vir a ser afectada por uma determinada doença quando comparada com um indivíduo ou população sem essa característica^{80,81}. Tradicionalmente, os factores de risco dividem-se em modificáveis e não modificáveis^{82,83}. Em seguida efectuaremos uma análise pormenorizada de cada uma dos possíveis factores de risco de acordo com a literatura existente e os resultados encontrados neste estudo.

FACTORES DE RISCO NÃO MODIFICÁVEIS

IDADE

Actualmente, um dos mais importantes e mais consensualmente aceite factor de risco da DP é o aumento da idade⁵. O envelhecimento acarreta por si, um determinado nível de degeneração neuronal mais acentuado em determinadas

áreas específicas do cérebro²⁷. *Baldereschi et al.*⁸⁵ identificaram num estudo em 113 indivíduos com DP a idade (OR=1,1; IC 95%= 1,06-1,15), como factor de risco para a DP ajustando para as restantes variáveis.

Schrag *et al.*²⁷, sugerem que a prevalência da DP, aumenta com a idade, sendo que a média de idades nos indivíduos com DP se situa normalmente acima dos 55 anos. Neste estudo, verificou-se que a média de idades nos casos foi de $64,483 \pm 9,461$ anos, com apenas 5 casos abaixo dos 50 anos e 12 abaixo dos 55 anos. *Lau et al.*⁸⁴ num estudo de coorte, apresentaram uma incidência para a DP de 0,3 em 1000 pessoas/ano em indivíduos entre 55 e 65 anos, aumentando com a idade para 4,4 por 1000 pessoas/ano a partir dos 85 anos;

No entanto, *Logroscino*¹⁶, defende que mais do que o papel do envelhecimento na DP existem determinados factores de risco presentes nas fases iniciais da vida que vão determinar, em conjunto com a componente genética, as características patogénicas da DP. Numa perspectiva ambiental alguns autores defendem que o envelhecimento por si só poderá não ser uma causa, mas sim uma consequência uma vez que exposições iniciais apenas poderão vir a manifestar-se em idades mais tardias⁷².

SEXO

Relativamente ao sexo constatou-se que 65,9% dos casos eram do sexo masculino comparativamente com 34,1% do sexo feminino, diferenças estatisticamente significativas ($p=0,004$), observando-se um *ratio* de 1,93 entre homens e mulheres. Baseado em estudos de mortalidade e prevalência, a DP parece ocorrer mais frequentemente em homens do que em mulheres. Uma taxa de incidência mais elevada em homens foi encontrada, com um risco relativo de 1,5 mais elevado para os homens em relação às mulheres⁸⁶. Possíveis razões para estes achados poderão estar relacionados com uma maior tendência para exposição a produtos neurotóxicos e uma possível neuroprotecção pelos estrogéneos⁸⁵. Alguns estudos genéticos recentes, apontam também para uma susceptibilidade acrescida do cromossoma X, o que explicaria por si só uma maior incidência e prevalência de DP em homens⁵¹.

*Baldereschi et al.*⁸⁵, identificaram num estudo em 113 indivíduos com DP o sexo masculino (OR=1,34; IC 95%= 0,80-2,26) como factor de risco para a DP

ajustando para as restantes variáveis. *Lau et al.*⁸⁴ num estudo de coorte verificaram que os homens têm um maior risco de DP (rácio homem/mulher 1,54; IC 95%=0,95-2,51). *Wooten et al.*⁸⁶ realizaram uma meta-análise, incluindo 7 estudos com parâmetros considerados aceitáveis de validade e fiabilidade, para avaliar o risco relativo do sexo na DP, tendo-se encontrado um risco relativo 1,49 vezes superior nos homens para a DP (IC 95%=1,24-1,95, $p=0,031$). Vários estudos experimentais suportam a hipótese que os homens têm um maior risco de desenvolver a DP, comparando com as mulheres. Apesar da predominância masculina não estar completamente explicada, as hormonas femininas poderão estar envolvidas na etiologia da DP¹⁹. No sistema nervoso central, os estrogénios favorecem a neuroprotecção contra o stress oxidativo e efeitos neurotróficos⁸⁵. Os estrogénios poderão também actuar contra os efeitos da exposição a substâncias potencialmente neurotóxicas, explicando a relevância das exposições a determinados produtos somente nos homens^{85,87}. Indo de encontro com estes autores, *Benedetti et al.*⁸⁸, sugerem que os estrogéneos poderão actuar como um factor protector para a DP. Existe um aumento do risco de DP em mulheres após a menopausa; também se verificou que as mulheres que utilizam terapia de substituição hormonal pós-menopausa têm um menor risco de DP. *Wooten et al.*⁸⁶ sugerem também que o simples facto de ser homem é um factor de risco, uma vez que consideram existir uma maior probabilidade de exposição a potenciais factores de risco da DP.

HISTÓRIA FAMILIAR DE DP

A história familiar positiva de DP é consistentemente associada a um risco acrescido da doença. Este achado pode reflectir uma predisposição genética, uma causa puramente genética ou uma partilha familiar de factores de risco¹⁸. Num estudo recente, *Logroscino*¹⁶, analisou a informação genealógica de 11 séculos na Islândia, verificando um risco relativo de 6,7 para filhos, 3,2 para primos e 2,7 para sobrinhos de indivíduos com DP. *Elbaz et al.*⁸⁹ encontraram uma associação positiva entre a história familiar de DP (OR=3,5; IC 95%=1,6-7,6) e o risco de DP. *Zorzon et al.*⁶³ identificaram a história familiar positiva de DP, como o principal factor de risco para a DP (OR=41,7; IC 95%=12,2-142,5,

$p < 0,0001$). Estes resultados vão de encontro com vários outros autores que encontraram associações positivas e estatisticamente significativas^{46,47,55,90}.

No presente estudo observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a história familiar positiva de DP nos casos e nos controlos ($p = 0,002$), tendo-se constatado através de regressão logística um OR = 9,996 superior em indivíduos com história familiar positiva de DP ($p = 0,003$).

Analisando o grau de parentesco, a história familiar positiva nos casos está relacionada essencialmente com familiares em 1º grau, ao passo que nos controlos se tratam essencialmente de familiares e 2º e 3º grau ($p = 0,060$). Apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas ($p = 0,205$), a história familiar positiva de DP com familiar em 1º grau sugere um risco acrescido de 3,832.

Hoje em dia, é assumido que a DP tem, em determinadas manifestações da doença, uma componente genética, particularmente em indivíduos com início precoce da DP. Nove genes foram descobertos até hoje e quatro outras disfunções genéticas identificadas que apresentam sobreposição fenotípica com a DP^{48,50}. No entanto, parece existir uma pequena percentagem de indivíduos com formas de hereditariedade claramente “Mendelianas”, comparando com o números total de casos de DP, representando apenas cerca de 5% dos casos de DP^{48,49}.

Os estudos com gémeos permitem avaliar a componente genética e ambiental da DP. Se a componente genética é essencial na DP, os gémeos monozigóticos serão concordantes na presença desta condição, mais frequentemente que os gémeos dizigóticos¹⁸. Os gémeos monozigóticos são geneticamente semelhantes (com a excepção do seu ADN mitocondrial), enquanto que os gémeos dizigóticos partilham cerca de 50% dos seus genes; no entanto a taxa de concordância de DP em gémeos dizigóticos e monozigóticos é semelhante, apenas aumentando nos gémeos monozigóticos quando se tratam de formas juvenis da DP, o que suporta a hipótese dos factores “não” genéticos terem um papel preponderante na DP⁵⁸. Também *Tanner et al.*⁹¹ num estudo de coorte utilizando a registo da *National Research Council World War II Veteran Twins Registry* verificaram que a concordância no que diz respeito à ocorrência de DP era semelhante entre os gémeos monozigóticos (0,155) e dizigóticos (0,111).

A complexa interacção entre os factores genéticos e ambientais deverá ser fundamental na compreensão dos mecanismos da DP⁷⁹. Estudos genéticos acerca das formas familiares da DP identificaram algumas mutações genéticas responsáveis por algumas formas iniciais da doença. No entanto, não existe evidência suficiente quanto à influência dos factores genéticos nas formas tardias da doença⁶⁰. Talvez nestes casos, estes aleolos poderão interagir com outros genes ou factores ambientais, na modulação da DP. *Tanner et al.*⁹¹ afirmam que as formas genéticas da DP são raras, sugerindo que a hereditariedade não é um factor major em termos de etiologia na maior parte dos casos de DP, especialmente os que têm início após os 50 anos. Com o desvendar progressivo do genoma humano, será provável nos próximos anos a descoberta e clarificação dos factores genéticos na DP⁴⁹.

FACTORES DE RISCO MODIFICÁVEIS

PROFISSÃO/HABILITAÇÕES LITERÁRIAS

*Kirkey et al.*⁹² colocaram a hipótese de a profissão, e os factores ambientais inerentes a essa mesma profissão, poderem actuar como factores de risco da DP. Alguns estudos procuraram avaliar a associação entre a DP e algumas actividades como a agricultura, pesca, indústria química, eléctrica e têxtil, actividades que produzam uma maior exposição a produtos e agentes químicos ou tóxicos eventualmente responsáveis por mecanismos de neurodegeneração⁵⁴. *Firestone et al.*¹¹ avaliaram através de um estudo caso-control de base populacional a influência de actividades ocupacionais envolvendo pesticidas, solventes e químicos no risco de DP. Utilizaram para o efeito 250 casos de indivíduos com DP e 388 indivíduos saudáveis. Verificaram um risco acrescido de DP em indivíduos que utilizavam/manuseavam pesticidas (OR=2,07; IC 95%=0,67-6,38) e herbicidas (OR=1,41; IC 95%= 0,51-3,88), sendo que estas ocupações se relacionam essencialmente com a actividade agrícola. *Park et al.*⁹³ procuraram avaliar a influência da ocupação no risco da DP. Para tal realizaram um estudo caso-control de base hospitalar (367 casos - DP; 309 controlos –

doença cerebrovascular), onde verificaram que os indivíduos com actividades ocupacionais, envolvendo exposição a produtos químicos, tinham maior risco de desenvolver DP (OR=1,88, $p<0,001$), bem como indivíduos com actividade relacionada com a agricultura (OR=1,96). Kirkey et al.⁹² num estudo caso-control de base populacional com 144 casos e 464 controlos, verificaram que os indivíduos com actividade agrícola, pesca ou actividade florestal, apresentavam um risco acrescido de desenvolver DP (OR=1,74; IC 95%=0,85-3,60). Exposição a agentes potencialmente neurotóxicos como alguns metais (manganês, cobre, cobalto, ferro e zinco) ou a químicos (pesticidas, herbicidas e insecticidas) poderão estar relacionados com alterações neuroquímicas, tais como o stress oxidativo e a morte neural na DP⁹⁴. Pals et al.⁵ verificaram associações estatisticamente significativas entre a actividade metalúrgica (OR=3,1; IC 95%=1,04-9,20) e o risco de DP. Gorell et al.⁹⁴,verificaram que a exposição actividades ocupacionais prolongadas relacionadas com ferro e chumbo aumentavam o risco de DP.

No presente estudo, classificámos as diferentes profissões em dois grandes grupos: as actividades intelectuais (*white collar*) e as actividades manuais (*blue collar*). As actividades manuais normalmente estão relacionadas com profissões mais propícias a contactos com substâncias potencialmente neurotóxicas, como as actividades ligadas à indústria⁵⁴. Verificou-se neste estudo uma maior percentagem de casos com profissões manuais (81,6%), comparativamente com os controlos (59,8%). Estas diferenças que se provaram estatisticamente significativas ($p=0,001$), permitem predizer um risco relativo de 3,967 (IC 95%=1,670-9,426) superior nos indivíduos com profissões manuais, relativamente à DP. Será necessário em futuros estudos avaliar as profissões manuais específicas que possam ser responsáveis por estas associações, aspectos não investigados neste estudo.

Normalmente relacionada com a profissão, estão as habilitações literárias dos indivíduos. Verificou-se neste estudo que as profissões manuais, eventualmente relacionadas com maiores focos de exposição ambiental de risco, estavam relacionadas com indivíduos com menor nível de escolaridade. Confirmando este pressuposto, Taylor et al.⁵⁵,verificaram uma relação inversa entre os anos de educação (OR=0,79; IC 95%=0,71-0,88) e o risco de DP. Neste estudo, apesar de

as habilitações literárias serem superiores nos controlos, estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p=0,076$).

EXPOSIÇÃO A PRODUTOS/AGENTES POTENCIALMENTE NEUROTÓXICOS

Até a data, diferentes exposições a diferentes produtos químicos, metais, tóxicos e solventes foram estudadas e avaliadas em termos de factores de risco para a DP⁵⁸. Estudos acerca destas exposições iniciaram-se após se verificar que a exposição prolongada à pró-toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) provoca parkinsonismo em humanos e não humanos. O estudo neuro-patológico cerebral de três indivíduos expostos a MPTP, revelaram um aumento da activação microglial, com reacção inflamatória, 3 a 6 anos após a exposição¹⁶. Parece desta forma que a exposição a um determinado agente neurotóxico poderá desencadear um processo degenerativo progressivo ao nível da substância negra¹¹. Para além disso, estudos recentes em ratos permitiram verificar que a administração de rotenone, um herbicida natural, provoca uma degeneração selectiva dos neurónios da substância negra com formação de inclusões citoplasmáticas, induzidas pelos complexos mitocondriais do tipo I^{47,95}. As enzimas metabolizantes xenobióticas (XME's) têm um papel importante na resposta celular às agressões de agentes químicos, catalizando reacções tóxicas ou anti-tóxicas. Coloca-se a hipótese que a vulnerabilidade aos pesticidas resulta de um mecanismo "genético-químico" envolvendo as XME's¹¹. Estas XME's sofrem modulações como resultado de exposições a agentes químicos. No entanto, os estudos relacionados com os XME's são complicados pela complexidade de reacções possíveis com os diferentes agentes neurotóxicos⁹⁵. A maior parte dos estudos acerca da exposição a eventuais compostos neurotóxicos estão relacionados com os pesticidas, herbicidas e insecticidas¹⁴. Estes produtos parecem ter um papel neurotóxico evidente, resultando em lesões ao nível do sistema nigro-estriado e formação de corpos de *Lewy*^{63,79}. Dentro desta categoria os compostos de cloreto de carbono demonstraram laboratorialmente apresentar um efeito neurotóxico ao nível dos neurónios dopaminérgicos, nomeadamente os organoclorados⁹⁶.

Vários estudos epidemiológicos foram até hoje realizados; por exemplo, *Baldereschi et al.*⁸⁵ identificaram, num estudo em 113 indivíduos com DP, o uso de pesticidas (OR=3,7; IC 95%= 1,6-8,6) como factores de risco para a DP, ajustando para as restantes variáveis. *Brown et al.*⁹⁸ numa meta-análise de 38 estudos, avaliando a exposição a pesticidas como factor de risco da DP, verificaram um OR entre 1,7 a 7,0, sendo que apenas 2 estudos apresentavam um OR<1,0. De igual forma *Priyadarshi et al.*⁹⁹ obtiveram um OR combinado de 1,94 (IC 95%=1,49-2,53), numa meta-análise de 19 estudos caso-controlo.

Para além dos estudos epidemiológicos, alguma evidência experimental, utilizando exposição a estas substâncias em modelos animais permitiu observar degeneração dopaminérgica e perda neuronal em ratos^{96,53}. Os estudos toxicológicos sugerem que substâncias como, por exemplo, o *paraquat* e o *rotenone* poderão ter uma acção neurotóxica, potenciando o desenvolvimento da DP, sobretudo em exposições durante longos períodos^{96,98}.

Neste estudo verificou-se uma maior exposição dos casos (38,4%) a pesticidas, herbicidas e insecticidas comparativamente aos controlos (17,1%), com diferenças estatisticamente significativas, tendo-se verificado um OR=2,619 (IC 95%=1,170-5,862) relativamente a uma exposição positiva a esta variável.

Perante os resultados deste estudo e a evidência epidemiológica anteriormente referida, importa perceber se a exposição a estes pesticidas, leva de facto a uma degeneração selectiva dos neurónios dopaminérgicos. Actualmente as hipóteses apontam para uma vulnerabilidade dos neurónios dopaminérgicos da substância negra, comparativamente com outros neurónios, nomeadamente uma redução da capacidade antioxidante e uma maior propensão para alterações nos complexos mitocondriais do tipo I, potencialmente causadas por mecanismos neurotóxicos de exposição a pesticidas, herbicidas e insecticidas¹⁶. *Liu et al.*⁹⁶ sugerem que a microglia desempenha um papel preponderante na neurodegeneração na DP. As células microglia são “a primeira linha de defesa” em termos cerebrais. Após uma qualquer lesão ou agressão neuronal existe uma activação microglial, que por sua vez propicia a neurodegeneração. Se a agressão, por exemplo, a exposição a um determinado pesticida, se mantiver, irá manter-se uma relação cíclica neste processo. Estudos experimentais em ratos permitiram demonstrar que exposições crónicas a diversos pesticidas podem reproduzir as alterações anatómicas, neuroquímicas e neuropatológicas da DP⁸⁵. A avaliação dos pesticidas como um

factor de risco para a DP é complexa e coloca questões ambíguas, relacionadas com a avaliação da exposição (modo, duração, intensidade), dos diferentes tipos de agentes químicos envolvidos que poderão alterar os resultados das associações. Parece também ser necessária uma melhor abordagem em termos de categorização e agregação dos diferentes agentes possivelmente responsáveis pela neurotoxicidade, de forma a obter uma melhor estimativa de risco¹¹.

Outras categorias de agentes eventualmente neurotóxicos e com implicações na DP são os metais, como por exemplo o ferro e o cobre⁹⁷. Estes metais foram estudados no sentido de perceber se podem contribuir para o processo neurodegenerativo, nas reacções oxidativas, como a produção de peróxido de hidrogénio, durante a oxidação enzimática da dopamina e a conversão do peróxido de hidrogénio em radicais de hidroxilo, que são catalizados pelo ferro. Os metais podem interagir com a alfa-sinucleína e promover a fibrilhação das proteínas *in vitro*. Uma vez que a alfa-sinucleína é um dos componentes major na formação dos corpos de *Lewy*, esta interacção poderá desenvolver um papel fundamental na DP⁵⁸. *Pals et al.*⁵ num estudo caso-control verificaram associações estatisticamente significativas entre a exposição ao zinco (OR=11,6; IC 95%=1,51-90,90), a exposição ao tolueno (OR=7,8; IC 95%=1,03-58,82), exposição a organofosfatos (OR=3,73; IC 95%=0,47-29,41) e o risco de DP. *McDonnell et al.*⁹⁷, utilizando os registos de óbito de 20256 indivíduos, dos quais 182 apresentavam registo de DP, não encontraram evidência relativamente à exposição a metais e o risco da DP. Apenas encontraram associação entre uma exposição a solventes durante mais de 30 anos e o risco de DP (OR=3,59; IC 95%= 1,26-10,26).

Na amostra em estudo, a exposição a metais apesar de superior nos casos (19,8%) do que nos controlos (11,9%), não se verificou ser estatisticamente significativa ($p=0,091$). A regressão logística apesar de também não estatisticamente significativa ($p=0,092$) para esta variável, sugere que indivíduos expostos têm um risco relativo 2,301 superior de ocorrência de DP.

Existem vários possíveis mecanismos no que diz respeito à exposição a outros produtos químicos, tóxicos e solventes na DP: efeitos ao nível do sistema estriado dopaminérgico, incluindo um decréscimo no níveis de dopamina e/ou um aumento

no *turn-over*, como um mecanismo compensatório relacionado com um aumento dos metabólitos ou enzimas tirosina hidroxilase; efeitos ao nível da substância negra especificamente ao nível dos neurónios dopaminérgicos; efeitos relacionados com o stress oxidativo, disfunções mitocondriais, sobretudo ao nível da inibição do complexo I e dos níveis e agregação de alfa-sinucleína⁹⁸. *Werneck et al.*⁴⁷ encontraram uma associação positiva entre o risco de DP e a exposição a agentes químicos (OR=5,87; IC 95%=1,48-27,23).

Neste estudo a exposição a químicos, tóxicos e solventes foi estatisticamente superior nos casos (19,8%) do que nos controlos (11,9%) ($p=0,011$) no entanto na regressão logística a exposição a estes produtos não permitiu inferir acerca de um potencial risco.

É de salientar também que em relação aos diferentes tipos de exposição (pesticidas/herbicidas/insecticidas, metais, químicos, tóxicos e solventes) o período de exposição foi superior nos casos, sendo em todas as situações esta diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$; $p=0,027$ e $p=0,027$ respectivamente). Importa também referir que não foram avaliados alguns aspectos importantes em termos de avaliação dessas exposições, nomeadamente a idade na qual aconteceu a exposição, a intensidade da exposição e as substâncias específicas envolvidas na exposição, que poderão ser fundamentais em termos de avaliação dos potenciais efeitos neurotóxicos.

Eventualmente relacionados com a exposição a substâncias potencialmente neurotóxicas verificaram-se diferenças estatisticamente significativas relativamente à residência em ambiente rural ($p=0,037$), superior nos casos comparativamente aos controlos, não se verificando no entanto, diferenças em termos de risco relativo nesta variável ($p=0,694$; OR=1,165). A habitação ou local de trabalho perto de ambiente industrial foi também superior nos casos comparativamente com os controlos ($p=0,017$). Verificou-se também um risco acrescido desta exposição OR=2,250 no entanto não estatisticamente significativa ($p=0,080$). Este tipo de evidência epidemiológica foi anteriormente observada por outros autores, nomeadamente por *Kirkey et al.*⁹⁸ que sugerem que estas relações estão possivelmente relacionadas com uma maior predisposição de contacto com substâncias tóxicas em ambiente fabril.

As teorias sugerindo que a degeneração das vias nigro-estriadas após exposição a substâncias potencialmente neurotóxicas, como possível causa da DP, parecem ser suportadas por evidência epidemiológica. A DP nos humanos poderá surgir como resultado de uma predisposição genética, potenciada pela eficiência individual para metabolizar neurotoxinas que actuam sobre os neurónios dopaminérgicos^{63,95}.

CONSUMO DE SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS

Factores alimentares, relacionados com a dieta alimentar foram identificados como potenciais factores de risco ou protectores da DP. Uma vez que as lesões oxidativas das células nervosas podem levar aos mecanismos da DP, agentes anti-oxidantes ou agentes que aumentem as reacções oxidativas que levam à morte neuronal foram estudados como possíveis factores protectores ou de risco na DP¹⁸. A ingestão de uma dieta alimentar rica em anti-oxidantes pode promover a redução do stress oxidativo e a degeneração provocada pelos radicais livres ao nível dos neurónios da substância negra⁷⁹.

A peroxidação dos lípidos está aumentada na substância negra em indivíduos com DP, sugerindo que os radicais livres estarão implicados na neurodegeneração⁴¹. As vitaminas C e E são capazes de diminuir a peroxidação dos lípidos, pela diminuição dos radicais livres. *Fahn*¹⁰² num estudo, sugeriu que o tratamento com doses altas de tocoferol (3200 UI/j) e ácido ascórbico (300 mg/j) poderá retardar o uso de levodopa e agonistas da dopamina em doentes de Pk, em cerca de 2 anos. Algumas vitaminas, especialmente os carotenóides, a vitamina E e C, poderão prevenir o stress oxidativo relacionado com a neurodegeneração¹⁰³. *Etminan et al.*¹² conduziram uma meta-análise para avaliar o efeito do consumo de vitamina E, C e beta-carotenos no risco de DP. Incluindo 8 artigos verificaram um efeito protector, estatisticamente significativo, entre o consumo moderado de vitamina E (OR=0,81; IC 95%= 0,67-0,98) e o risco de DP. A vitamina C apesar de ser um dos antioxidantes mais “potentes” no plasma, poderá não contribuir em termos de neuroprotecção uma vez que é hidro-solúvel e necessita de transporte activo para o sistema nervoso central⁴¹.

Neste estudo não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o consumo ($p=0,755$), período de consumo ($p=0,920$) e tipo de consumo ($p=0,569$) de suplementos vitamínicos nos casos e controlos, não se podendo inferir também relativamente a um efeito protector do consumo de suplementos vitamínicos em casos e controlos ($p=0,555$).

Apesar de neste estudo não se terem verificado associações positivas relativamente ao consumo de suplementos vitamínicos, as hipóteses para possíveis associações assentam no facto de a vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (alfa tocoferol) e os beta-carotenos serem agentes anti-oxidantes e desta forma poderem actuar ao nível do stress oxidativo, um dos potenciais mecanismos na patogenia da DP¹². *Zhang et al.*⁵³ conduziram um estudo de coorte utilizando o *Nurse's Health Study* com 76890 mulheres seguidas durante 14 anos e o *Health Professionals Follow-up Study* com 47331 homens seguidos durante 12 anos. Encontraram 371 casos incidentes de DP e verificaram o consumo elevado de vitamina E (em alimentos) como um factor protector para a DP (OR=0,68; IC 95%=0,49-0,93); no entanto tal associação não se verificou no que diz respeito à ingestão de suplementos ou multivitamínicos contendo vitamina E. No entanto, tais resultados não são consistentes em toda a literatura. Por exemplo, *Fall et al.*⁵⁴ não encontraram diferenças entre o consumo de vitamina E e o risco de DP. *Zhang et al.*⁵³ defendem que é possível que o efeito neuroprotector esteja relacionado não directamente com as vitaminas mas sim com outros componentes que constituem esses alimentos ingeridos. Para avaliação da influência da ingestão e metabolismo das vitaminas na fisiopatologia da DP seria necessário um estudo aprofundado que reunisse por um instrumento válido e fiável de avaliação de hábitos alimentares anteriores à ocorrência da DP. Assim, no presente estudo apenas se procurou avaliar o consumo de suplementos vitamínicos não se tendo, no entanto, observado como um possível factor protector da DP. Inferências mais precisas acerca destas relações, bem como a teoria oxidativa relacionada com a dieta alimentar deverá ser aprofundada laboratorialmente¹⁸.

CONSUMO DE ÁGUA DE MINA OU POÇO

O consumo de água de mina ou poço foi implicado como um possível factor de risco para a DP⁶³. Este facto estará relacionado com o facto de a água proveniente de mina ou poço conter concentrações mais elevadas de minerais e metais que potencialmente poderão ter um efeito neurodegenerativo e potenciar o desenvolvimento da DP^{47,55} tal como foi abordado anteriormente.

*Zorzon et al.*⁶³ procuraram avaliar o consumo de água de mina ou poço como um eventual factor de risco para a DP. Para tal realizaram um estudo caso-controlo de base hospitalar (136 casos; 272 controlos), onde verificaram, através de regressão logística, uma associação positiva entre o consumo de água do poço (OR=2,0 ; IC 95%=1,1-3,6, $p=0,0308$) e o risco de DP. No entanto nem todos os resultados são consistentes. Por exemplo, *Taylor et al.*⁵⁵ verificaram uma relação inversa entre o consumo de água do poço (OR=0,93; IC 95%=0,88-0,98) e o risco de DP.

Na amostra em questão, constatou-se que o consumo de água de mina ou poço não foi estatisticamente diferente entre casos e controlos ($p=0,116$), não se verificando também um risco acrescido com o consumo ($p=0,875$ OR= 1,060); no entanto os períodos de consumo foram estatisticamente superiores nos casos em relação aos controlos ($p=0,004$). Tal como acontece com outras variáveis o consumo de água de mina ou poço, enquanto potencial factor de risco da DP, poderá ser influenciado por factores geográficos e ambientais relacionados com as concentrações de minerais e metais nos solos e águas que por sua vez, poderão ser transmitidas através do consumo humano. O período de consumo poderá segundo os resultados obtidos neste estudo, eventualmente explicar a influência desta variável na ocorrência de DP.

HÁBITOS TABÁGICOS

Neste estudo constatou-se que, apesar de não estatisticamente significativas, existem diferenças entre casos e controlos relativamente aos hábitos tabágicos ($p=0,052$). Existe uma maior percentagem de fumadores e ex-fumadores nos

controles (40,2%) comparativamente com os casos (27,9%). Estas diferenças, através de regressão logística, sugerem um efeito protector, no entanto não estatisticamente significativo ($p=0,414$; $OR=0,708$). Apenas se verificaram diferenças no período total de consumo superior ($p=0,012$). nos controles; no que diz respeito à quantidade de consumo não se verificam diferenças ($p=0,125$).

O consumo de tabaco tem sido associado em vários estudos epidemiológicos como factor protector da DP^{46,47,60,63,106,107}. Apesar do tabaco conter milhares de substâncias, a maior parte dos estudos que avaliam esta associação, debruçaram-se sobre a nicotina. Estudos em animais acerca dos potenciais efeitos da nicotina incluem a protecção dos neurónios dopaminérgicos e a redução da perda neuronal do sistema nigro-estriado associada à idade após exposição prolongada à nicotina⁸⁵. A inibição da MAO-B pelo fumo dos cigarros foi associada a uma eventual protecção parcial contra a degeneração dopaminérgica ao nível do sistema nigro-estriado¹⁰⁶. Para além disso, o consumo de tabaco poderá estimular a libertação de dopamina, inibir a degeneração neuronal, causada pelos radicais livres através do monóxido de carbono e proteger contra a toxicidade neuronal através da inibição da MAO-B^{85, 89}.

*Hernán et al.*¹⁰⁶ efectuaram uma meta-análise para verificar o efeito do consumo de tabaco e café no risco de DP, analisando 44 estudos caso-control e 4 estudos de coorte. Comparando com os indivíduos que nunca fumaram verificaram um risco relativo para os fumadores ocasionais de 0,59 (IC 95%=0,54-0,63); 0,80 (IC 95%=0,69-0,93) para ex-fumadores e 0,39 para os fumadores (IC 95%=0,32-0,47). *Baldereschi et al.*⁸⁵, identificaram num estudo em 113 indivíduos com DP que o consumo de tabaco estava inversamente relacionado com a DP ($OR=0,74$; IC 95%= 0,40-1,35). *Scott et al.*⁶⁰, realizaram um estudo caso-controlo de base familiar, para avaliar o consumo de tabaco e a DP; utilizando como amostra 140 indivíduos com DP e a suas esposas como controlos, e encontraram uma associação inversa entre o consumo de tabaco e a DP (OR fumadores=0,41; IC 95%=0,21-0,80), controlando factores como a idade, sexo, anos de consumo e quantidade de tabaco consumida. Também *Zorzon et al.*⁶³ encontraram uma relação inversa entre o consumo de tabaco e o risco de DP ($OR=0,7$; IC 95%=0,4-1,1, $p=0,059$).

Um estudo recente investigou o consumo de tabaco em 43 gémeos monozigóticos e 50 gémeos dizigóticos em que pelo menos um tinha DP. Os

investigadores verificaram que o risco de DP era inversamente correlacionado com o consumo de tabaco particularmente em gémeos monozigóticos. Uma vez que os gémeos monozigóticos são geneticamente semelhantes e partilham ambientes semelhantes, estes resultados comprovam a influência do tabaco como eventual protector do risco de DP¹⁰⁷. Um dos objectivos futuros será compreender qual ou quais os componentes específicos eventualmente protectores do tabaco.

No entanto, alguns autores sugerem que as associações relativamente ao consumo de tabaco, surgem devido a um conjunto de viés relativamente ao desenho dos estudos epidemiológicos efectuados¹⁰⁶. As explicações para esta associação podem estar relacionadas com diferentes factores: o diagnóstico de DP em fumadores pode ser mais frequentemente omitido em certificados de óbito (viés de informação); para além disso existe uma maior mortalidade dos fumadores jovens (viés de selecção)^{72,106}. Também é proposto que os indivíduos com um pré-diagnóstico ou sinais iniciais de DP serão menos propensos a iniciar o consumo de tabaco ou inclusive incentivados a deixar de fumar⁶³.

A MAO-B têm um papel neuroprotector importante, uma vez que esta enzima participa na bioactivação do parkinsonismo induzido pelo MPTP. *Castagnoli & Muurugesan*⁵⁹ verificaram que os fumadores têm níveis cerebrais mais baixos de actividade MAO-B, através de Tomografia por Emissão de Positrões (PET), colocando desta forma a hipótese de que o tabaco ou algum dos seus constituintes poderão contribuir para a diminuição da actividade enzimática MAO-B. Alguns estudos experimentais em animais, permitiram verificar que a exposição de ratos a fumo de tabaco permitiu reduzir a concentração cerebral de proneurotoxinas supostamente envolvidas na causa de DP¹⁰⁷. Assim sendo a hipótese que o consumo de tabaco protege contra a ocorrência de DP necessita de maior investigação. Apesar dos resultados deste estudo não permitirem observar um risco diminuído, a evidência epidemiológica aponta uma associação inversa entre o consumo de tabaco e a DP. Ou de facto esta associação inversa corresponde a um efeito protector do tabaco ou reflecte apenas uma alteração comportamental relacionada com manifestações iniciais, pré-doença. Qualquer que seja o caso, investigações deverão ser feitas no sentido de perceber o mecanismo envolvente^{72,106}. Será possível também pensar que o consumo de

tabaco não é protector para a DP, mas sim, será a DP que é protectora contra o consumo de tabaco⁴⁶.

No entanto, e de um ponto de vista da saúde pública, quaisquer benefícios do consumo de tabaco na DP, serão sobreponíveis pelos efeitos adversos em termos de cancro, doenças cardiovasculares, respiratórias e em termos de mortalidade global¹⁰⁶.

CONSUMO DE ÁLCOOL

O consumo de álcool tem nos últimos anos sido avaliado em diferentes patologias tendo sido encontrados alguns efeitos protectores relacionados com um consumo moderado, por exemplo ao nível das doenças cérebro-cardio-vasculares⁸². Estes efeitos poderão estar relacionados com as propriedades anti-oxidantes presentes em algumas bebidas alcoólicas¹⁰⁸. Até à data, em termos bibliográficos existe apenas um estudo caso-control que relaciona o consumo de álcool com a ocorrência de DP. *Checkoway et al.*¹⁰⁸ num estudo caso-control não encontraram relação entre o consumo de álcool e o risco de DP em casos e controlos; apenas se verificou uma ligeira diminuição do risco em grandes consumidores de álcool (OR=0,8 IC= 0,4-1,4).

Pela análise dos resultados do presente estudo verifica-se que o consumo de álcool não é estatisticamente diferente entre casos e controlos ($p=0,425$). Também a análise dos períodos de consumo ($p=0,396$) e da quantidade de consumo diária ($p=0,880$) permitiu inferir que não existem diferenças estatisticamente significativas entre casos e controlos, parecendo, na amostra em questão, não actuar com factor de risco ou protector para a DP ($p=0,764$; OR=0,890).

CONSUMO DE CAFÉ

O consumo de café tem também sido avaliado como um possível factor protector da DP^{60,109}. A cafeína poderá ter um efeito supressivo dos receptores da adenosina tipo A2a, ao nível dos transmissores dopaminérgicos, inibindo os

mecanismos de neurotoxicidade¹⁰⁶. No presente estudo observou-se um maior consumo de café nos controlos, sobretudo nos actuais consumidores (controlos 67,3%; casos 37,5%). Comparando consumidores/ex-consumidores e não consumidores verificam-se diferenças estatisticamente significativas ($p=0,036$), observáveis também ao nível do período de consumo e quantidade de consumo, em ambos as situações superior nos controlos. No nosso modelo o consumo de café surge um efeito protector ($p=0,420$ OR= 0,722) para a ocorrência de DP, no entanto, não estatisticamente significativo.

*Hernán et al.*¹⁰⁶ analisando 44 estudos caso-control e 4 estudos de coorte verificaram que os consumidores de café tinham um risco relativo de DP médio de 0,69 (IC 95%=0,59-0,80) comparando com os não consumidores, tendo estimado que o risco de DP é 30% mais baixo em consumidores de café comparando com os que nunca consumiram café.

*Hu et al.*¹¹⁰ num estudo prospectivo verificaram que o consumo de café se relacionava com uma diminuição do risco de DP (OR=0,40 p trend=0,005).

*Ascherio et al.*¹⁰⁹ realizaram um estudo de coorte utilizando a *Nurse's Health Study*, com 77713 mulheres sem DP, acompanhadas durante 18 anos. Verificaram que não existiam diferenças no risco de DP em mulheres que utilizavam terapêutica hormonal de substituição (OR=1,02; IC 95%=0,69-1,52), comparando com as que não utilizavam. Verificaram que o consumo de cafeína reduzia o risco de DP em mulheres que não utilizavam hormonas de substituição pós-menopausa.

Existe alguma evidência do efeito da cafeína no sistema dopaminérgico. Ratos tratados com cafeína antes da exposição a MPTP, apresentavam menor perda de células dopaminérgicas quando comparando com os não expostos à cafeína¹⁶. O café pode provocar a modelação dos neurotransmissores e neuroreceptores cerebrais ou a interferência na absorção das neurotoxinas⁷⁹. Verificou-se que a cafeína, em doses semelhantes à exposição em humanos, permite atenuar a perda da dopamina ao nível do estriado, e diminuir o transporte do MPTP, podendo eventualmente contribuir para a redução do risco de DP⁵⁸.

Apesar da evidência epidemiológica que aponta o consumo de café como protector para a DP alguns autores apontam a ideia que esta associação deriva do facto do consumo de café e a DP partilharem factores genético e ambientais comuns (viés de confundimento)^{72,106,109}.

CONSUMO DE CHÁ

Relativamente ao consumo de chá e o risco de DP, *Chan et al.*⁵⁷ conduziram um estudo caso-control, onde verificaram que, em indivíduos que não consumiam chá regularmente (<1 chávena/dia), existia um risco acrescido de DP (OR=1,47; IC 95%=1,03-2,1). *Checkoway et al.*¹⁰⁸ também num estudo caso-control verificaram um risco reduzido (OR=0,4 IC 95%=0,2-0,9) em indivíduos com um consumo igual ou superior a 2 chávenas/dia. *Hu et al.*¹¹⁰ num estudo prospectivo verificaram que o consumo de chá (≥ 3 chávenas/dia) se relacionava com uma diminuição do risco de DP (OR=0,41 IC 95%=0,20-0,83).

No presente estudo observou-se uma relação protectora relacionada com o consumo de chá (OR= 0,356; IC 95%=0,174-0,727). Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas relativamente ao consumo de chá em casos e controlos ($p=0,001$), observáveis também na quantidade ($p<0,001$) e duração de consumo ($p<0,001$), superior nos controlos. O maior consumo de chá nos controlos pode desta forma sugerir uma actividade anti-oxidante; um efeito neuroprotector relacionado com os componentes fenólicos, influenciando possivelmente os mecanismos de stress oxidativo da DP¹⁰⁸. *Weinreb et al.*¹¹¹ propõem que os efeitos do chá na diminuição do risco das doenças neurodegenerativas estarão relacionados com os polifenóis principalmente presentes no chá verde, que actuam como um neuroprotector pela sua actividade anti-oxidante, colaborando na redução dos mecanismos de stress oxidativo.

Os mecanismos protectores do chá poderão estar relacionados com o efeito da cafeína, estimulante do sistema nervoso central, através do antagonismo dos receptores da adenosina e pela inibição dos receptores da adenosina A2a. O agonista do receptor da adenosina produz diminuição da actividade locomotora provavelmente pela inibição dos neurotransmissores dopaminérgicos. Modelos experimentais em roedores permitiram comprovar esta teoria¹¹⁰. Isto explicaria também as relações protectoras, do consumo de café, em alguns estudos epidemiológicos, no risco de DP.

EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico tem sido elemento de avaliação, pelo seu efeito benéfico, nas mais diferentes áreas clínicas⁸², inclusivé em doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer¹¹².

Em termos de implicações para a DP, existem poucos estudos que avaliem a prática de exercício físico, apresentando resultados contraditórios. *Chen et al.*¹¹³ verificaram um risco diminuído de cerca de 60% em homens com prática exercício físico intenso regularmente, comparado com os indivíduos que não praticavam nenhum tipo de exercício físico, não se verificando, no entanto, esse efeito nas mulheres. *Logroscino et al.*¹¹² num estudo de coorte avaliaram o exercício físico de 10714 indivíduos, não tendo verificado nenhum tipo de relação estatisticamente significativa em termos de redução de risco de DP.

É obvio que após o surgimento da DP o exercício se torna fundamental para os indivíduos, no sentido de combater as consequências directas da doença. Importa também perceber, no entanto, se a prática regular de exercício físico poderá ter alguma influência no risco de DP. Modelos experimentais em ratos demonstraram que, os animais sujeitos a exercício físico, apresentavam maiores níveis de dopamina no estriado comparando com os controlos¹¹⁴. Explicações para uma diminuição do risco de DP relacionada com a actividade física poderão surgir por uma melhoria da circulação cerebrovascular, produção de vários neurotransmissores e substâncias neurotróficas¹¹².

No presente estudo não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre a prática de exercício físico nos casos e controlos ($p=0,763$); de igual forma não se verificou ser um potencial factor protector para a DP ($p=0,398$; OR=1,374). Também não se constatarem diferenças estatisticamente significativas na frequência ($p=0,316$) nem no período ($p=0,823$) de prática de exercício físico.

Os benefícios do exercício e da actividade física são múltiplos e, hoje em dia, mais evidentes. Torna-se fundamental referir que idealmente para avaliar o exercício físico seria útil um instrumento mais exaustivo que avaliasse diferentes componentes e variáveis relacionadas com o exercício, contribuindo para uma maior fiabilidade e validade dos resultados.

HISTÓRIA MÉDICA ANTERIOR

DEPRESSÃO

Alguns estudos encontraram evidências epidemiológicas que a depressão poderá ser um factor de risco para o acidente vascular cerebral e para a doença coronária⁶¹. Na DP a depressão é uma condição co-mórbida relativamente comum. As prevalências da depressão em indivíduos com DP variam de 2,7 a 7,7% em estudos populacionais até 70% em estudos de base hospitalar¹¹⁵. Também existem relatos de casos em que a depressão é uma condição que poderá preceder o início da DP¹¹⁶. *Schurman et al*,⁶¹ encontraram uma associação positiva (OR= 2,86; IC 95%=1,79-4,57) entre a depressão e o risco subsequente de DP. Estes autores sugerem uma actividade cerebral de serotonina reduzida, como o factor predisponente da depressão na DP. Como a serotonina têm uma função inibitória ao nível da libertação da dopamina no estriado, a redução da serotonina pode ser um dos mecanismos responsáveis pela redução da dopamina nos DP. Ao mesmo tempo, esta diminuição da serotonina, aumenta o risco da depressão na DP. Esta hipótese coloca algumas questões se de facto a depressão deve ser vista como uma entidade clínica isolada ou se será um dos factores predisponente para a fisiopatologia da DP. *Hobson et al*.³⁸ verificaram uma incidência de demência de 1000 pessoas/ano em DP, sendo o risco relativo encontrado 5,1 vezes superior comparativamente com os controlos (IC 95%=2,1-12,5).

Os resultados deste estudo identificaram diferenças significativas ($p<0,001$) entre o diagnóstico auto-declarado de depressão em casos (42,0%) e controlos (14,8%). No entanto, não foi avaliado se a depressão foi diagnosticada antes ou posteriormente ao surgimento da DP, pelo que não foi possível inferir relativamente à possibilidade de se tratar de um possível factor de risco para a DP. Futuros estudos deverão incidir sobre uma avaliação mais detalhada acerca desta variável, bem como estudos experimentais que permitam perceber quais os eventuais mecanismos fisiopatológicos da depressão que possam contribuir para o risco de DP.

INFECCÃO, INFLAMAÇÃO, TRAUMATISMOS CRÂNEO-ENCEFÁLICOS

Existe um crescente reconhecimento do papel da neuro-inflamação na patogenia da DP. Esta neuro-inflamação cerebral poderá ser induzida pela exposição a agentes infecciosos ou tóxicos^{96,117}. A evidência científica parece demonstrar que as reacções crónicas inflamatórias podem ser um factor predisponente para a “morte” neuronal. É possível também pensar que a terapia medicamentosa com anti-inflamatórios podem atrasar a diminuição das células dopaminérgicas¹⁶.

Durante várias décadas, vários agentes infecciosos foram estudados como potenciais factores de risco da DP. Estudos epidemiológicos estudaram a associação, sobretudo em fases iniciais da vida, de infecções virais na DP. No entanto, a identificação de um agente viral específico nunca foi encontrada. É possível que uma infecção viral isolada, não será suficiente para o desenvolvimento da DP, mas uma associação de vários agentes virais e os consequentes mecanismos de neuro-inflamação, poderão contribuir para a patogenia da DP⁹⁶. Para além disso, infecções bacterianas foram também propostas, como a *Helicobacter pylori*¹¹⁸, *Nocardia asteroides*^{119,120}, no entanto a evidência científica ficou aquém de comprovar uma associação directa entre estes agentes e o risco de DP. As infecções, sobretudo nos primeiros anos de vida poderão ser um dos mecanismos patogénicos da DP, inclusive infecções durante o período concepcional. Por exemplo, *Logroscino*¹⁶ sugere que uma infecção intra-uterina poderá levar à morte neuronal, no cérebro do feto e consequentemente a uma diminuição da dopamina ao nível da substância negra. *Martyn & Osmond*¹¹⁷, num estudo caso-control, procuraram avaliar a influência de diferentes tipos de infecções no início de vida dos indivíduos. Verificaram algumas infecções poderiam estar relacionadas com a DP; os indivíduos que tinham sofrido de crupe (OR=4,1; IC 95%=1,1-16,1) ou difteria (OR=2,3; IC 95%=1,1-3,6) apresentavam um risco superior de DP.

A ocorrência entre lesões traumáticas cerebrais e o risco de DP, foi avaliada em estudos epidemiológicos, que parecem encontrar uma associação positiva entre os traumatismos crânio-encefálicos e o risco de desenvolver DP⁹⁶. *Plassman et al.*¹²¹ analisaram a história de ocorrência de traumas cerebrais, em veteranos da segunda guerra mundial verificando uma associação positiva entre estes eventos e o desenvolvimento de DP. Para além disso, parece existir associação clínica

entre aquilo que é denominado como o síndrome parkinsónico dos pugilistas, e a maior propensão de estes desenvolverem DP ou síndromes parkinsónicas. Apesar dos mecanismos que possam explicar esta relação não serem conhecidos precisamente é possível que o trauma cerebral leve a uma activação das células gliais o que por sua vez leva a exacerbação dos processos de neurodegeneração⁹⁶. Estes mecanismos foram provados experimentalmente em ratos¹²².

Evidência científica sugere que a ocorrência juvenil de processos inflamatórios ao nível cerebral, como consequência de trauma cerebral, da exposição a agentes infecciosos ou processos inflamatórios, poderão contribuir para a patogénese da DP^{52,96}. Estes resultados no presente estudo não foram confirmados uma vez que não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os diagnósticos autodeclarados de infecções ($p=0,650$) e traumatismos crânio-encefálicos ($p=0,150$) em casos e controlos.

HIPERTENSÃO, HIPERCOLESTERÉMIA, DIABETES E OBESIDADE

Alguns estudos apontam para um aumento da síntese de colesterol cerebral na doença de Alzheimer e que a medicação com estatinas pode atrasar a evolução da doença. *Lieberman et al.*¹²⁴ procuraram avaliar a influência da medicação com estatinas na DP. No entanto, não se verificaram diferenças relativamente ao estágio da doença, períodos *on-off*, discinésias e demência comparando indivíduos que iniciaram medicação antes ou depois do diagnóstico de DP. Os neurotransmissores, incluindo a dopamina, apresentam um papel importante na regulação da ingestão alimentar. Pessoas obesas têm níveis mais baixos de receptores de dopamina D2 ao nível do estriado. Como os indivíduos com DP apresentam uma redução de dopamina ao nível do hipotálamo poderá existir alguma relação entre a DP e a obesidade¹²⁵.

*Abbott et al.*¹²⁶ verificaram que indivíduos com maior prega adiposa tricipital apresentavam um maior risco de DP, independentemente do IMC e de outros factores confundidores. Estes autores colocam uma hipótese, provavelmente relacionada com um aumento do *turn-over* da dopamina entre pessoas obesas, que poderá induzir o stress oxidativo e a perda de neurónios dopaminérgicos, consequentemente aumentando o risco de DP. O tecido adiposo poderá também

servir como um “reservatório” para as toxinas neuronais lipossolúveis e como a gordura visceral tem maior actividade metabólica poderá existir uma maior probabilidade de metabolização de neurotoxinas. No entanto, *Chen et al.*¹²⁵, num estudo prospectivo, não encontraram nenhuma relação estatisticamente significativa entre o IMC e o risco de DP. Apenas encontraram associação entre a obesidade abdominal e a DP em indivíduos não fumadores (OR=2,0; IC 95%=1,1-3,6).

Neste estudo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o diagnóstico autodeclarado de hipertensão ($p=0,552$) hipercolesterémia ($p=0,508$) diabetes ($p=0,316$) e obesidade ($p=0,548$) em casos e controlos.

ANÁLISE E DISCUSSÃO METODOLÓGICA

Os estudos epidemiológicos são de extrema utilidade para a compreensão da patogenia de uma doença⁵. Os estudos caso-control são particularmente eficazes quando, por exemplo, a doença é relativamente rara, comparativamente com os estudos de coorte, onde é necessário um maior tamanho amostral^{14,72}.

*Priyadarshi et al.*⁹⁹ referem que em estudos caso controlo para obter um *odds ratio* $\geq 2,0$ será necessário um tamanho amostral de, pelo menos, 400 casos e 400 controlos. *Brown et al.*¹⁴ apontam que o reduzido tamanho amostral será um dos principais problemas da maior parte dos estudos caso-controlo até hoje existentes. A amostra deste estudo foi constituída por 274 indivíduos (88 casos e 176 controlos). Uma das dificuldades na realização do estudo esteve relacionada com a dificuldade de recolha amostral essencialmente ao nível dos casos. Vários motivos se relacionam com o baixo tamanho amostral, por um lado os critérios de inclusão e exclusão, por outro lado, o reduzido tempo de recolha dos dados não permitiu um tamanho amostral ideal para a posterior inferência dos resultados. É importante referir que foram excluídos 8 casos por não apresentarem aptidão cognitiva para participar no estudo; foram de igual forma excluídos 29 controlos, 13 por apresentarem patologias cerebrovasculares e oncológicas e 16 por terem idades inferiores a 36 anos.

Os estudos caso-control trazem alguns inconvenientes relativamente ao viés de memória, uma vez que se procuraram avaliar exposições e hábitos ocorridos há vários anos⁴⁶. Para além disso, tal como *Taylor et al.*⁵⁵ referem que é provável que os indivíduos com DP atribuam maior relevância a eventos e exposições do passado comparativamente com os controlos. No entanto, *Uitti et al.*⁹⁰ verificaram existir uma tendência dos indivíduos com DP apresentarem uma sob-referência relativamente a casos de história familiar de DP, parecendo que pelo menos neste aspecto não parece existir um viés de memória e informação. No entanto, parece claro que a qualidade da informação relativa a acontecimentos e exposições decorridas há muitos anos, tende a ser mais reduzida, podendo levar a enviesamento de resultados¹⁴.

Outro factor que possivelmente pode ter influenciado os resultados foi a auto-administração dos questionários⁴⁶. Grande parte dos estudos analisados efectuaram a recolha de dados através de entrevista ou recolha mista (entrevista e questionário de auto-preenchimento). A avaliação cognitiva para aptidão de participação do estudo não foi feita utilizando um instrumento específico, mas sim uma avaliação rápida assentando essencialmente sobre aspectos relacionados com a memória a curto e longo prazo. Este facto pode ter reduzido a qualidade da informação obtida. De igual forma o baixo nível educacional da amostra poderá ter influenciado os resultados obtidos, uma vez que 62,2% do total da amostra tinha menos de 5 anos de escolaridade. Verificou-se também um maior nível de habilitações literárias nos controlos, comparativamente com os casos, que pode ter contribuído para algumas diferenças nos resultados observados. Para tentar melhorar a fiabilidade dos resultados, todos os indivíduos tinham de obedecer a critérios de exclusão e inclusão e foi pedido aos indivíduos para preencherem o questionário em conjunto com um familiar, no sentido de melhorar a interpretação das perguntas e a qualidade das respostas dadas. Foram também fornecidos os contactos do investigador no sentido de esclarecer eventuais dúvidas.

*Bornebroek & Breteler*⁷² referem que uma das questões mais importantes nos estudos de avaliação dos factores de risco da DP é a qualidade do diagnóstico da doença. *Brown et al.*⁹⁸ referem que existe uma elevada taxa de falsos positivos e

falsos negativos no diagnóstico de indivíduos com DP, essencialmente em fases iniciais da doença, o que implica que estudos nesta área utilizem parâmetros e critérios bem definidos. No nosso caso, o diagnóstico foi feito por neurologistas, segundo os critérios da *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*: presença de bradicinésia e pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: rigidez muscular, tremor em repouso (4-6 Hz) e instabilidade postural (não causada por alterações visuais, vestibulares, cerebelosas ou disfunções proprioceptivas)⁷. Verificou-se, no entanto uma elevada variação relativamente aos anos de evolução da doença, que segundo *Gelb et al.*⁷³ poderá levar a uma diminuição da fiabilidade e validade do diagnóstico da DP, sobretudo nos indivíduos com menos de 5 anos de evolução.

A selecção dos controlos foi também outro aspecto tido em consideração. Alguns estudos utilizaram como controlos as esposas, amigos e familiares dos indivíduos com DP, o que segundo *Bornebroek & Breteker*⁷² coloca algumas questões relativamente a um possível “overmatching” ou seja uma tendência para partilha dos mesmos factores de risco e/ou protectores bem como hábitos de vida semelhantes. No nosso estudo, foram utilizados controlos de base hospitalar, sem doença neurológica, oncológica ou vascular por amostragem aleatória, entre indivíduos que efectuassem tratamento de fisioterapia, no serviço de Medicina Física de Reabilitação do Hospital de S. João – Porto. Foi seleccionada uma amostra de controlos, com características semelhantes aos casos, segundo a idade (± 5 anos), sexo e área de residência actual (distrito do Porto) seleccionando 2 controlos por cada caso. Pensamos, deste modo, que os controlos serão representativos da mesma população que os casos reduzindo deste modo o viés de selecção da amostra. No entanto, *Brown et al.*⁹⁸ constatarem que os estudos de base hospitalar trazem também inconvenientes relativamente à origem geográfica e a possibilidade de ocorrência do viés de *Berkson*.

Relativamente à avaliação dos possíveis factores de risco e/ou protectores, neste estudo foi realizada uma regressão logística com o método “Enter” procurando analisar o contributo de todas as variáveis na ocorrência da DP. Foi utilizado o método “Forward” para comprovar as associações estatisticamente significativas. Foi feita uma análise por sexo e testadas interacções que se verificaram não ser estatisticamente significativas.

A avaliação dos diferentes factores de risco deverá, futuramente, ser efectuada o mais pormenorizadamente possível. A avaliação do início, duração da exposição, tipo, contexto e mecanismos de exposição será fundamental sobretudo no que diz respeito à correcta avaliação da influência das diferentes substâncias possivelmente neurotóxicas⁹⁸. *Brown et al.*¹⁴ defendem que a avaliação da exposição a um determinado factor de risco é complicada de efectuar sobretudo no que diz respeito à intensidade da exposição, até porque poderão existir “picos” de exposição eventualmente responsáveis pelo desencadear do processo neurodegenerativo. Este estudo avalia exposições gerais sem especificar os agentes específicos, quantidades e intensidades de exposição. Este é talvez um aspecto que pode reduzir o valor epidemiológico dos resultados e que deve merecer relevância em futuros estudos.

7. CONCLUSÕES

Crê-se que cerca de 1% da população mundial acima dos 65 anos é afectada com a DP e que essa prevalência aumenta para os 2% em indivíduos acima dos 80 anos, tornando a DP a patologia neurodegenerativa mais comum, a seguir à doença de Alzheimer². Desde a descrição inicial de *James Parkinson* em 1817, a etiologia da DP e os mecanismos precisos que causam a degeneração dopaminérgica continuam por desvendar. A causa da DP é ainda hoje desconhecida, mas a descoberta de múltiplos mecanismos patogénicos e etiologias contribuiu para a ideia que a DP não é uma única entidade clínica mas que há múltiplas formas da doença. Apesar da descoberta de formas genéticas bem definidas, os mecanismos puramente genéticos parecem representar uma pequena parte da patogenia da DP.

Os resultados deste estudo permitiram verificar diferenças estatisticamente significativas entre a história familiar positiva de DP ($p=0,002$), profissão manual ou intelectual ($p=0,001$), habitação em ambiente rural ($p=0,037$), habitação/trabalho perto de fábrica ou indústria ($p=0,017$), exposição a pesticidas, herbicidas e insecticidas ($p<0,001$), consumo de café ($p=0,036$) e consumo de chá ($p=0,001$). O modelo de regressão logística permitiu identificar como potenciais factores de risco da DP a história familiar positiva de DP ($p=0,003$; OR=9,996), as profissões manuais (*blue collar*) ($p=0,002$ OR=3,967) e a exposição a pesticidas, insecticidas e herbicidas ($p=0,019$; OR=2,619).

A história familiar positiva de DP é consistentemente associada a um risco acrescido da doença. Este achado pode reflectir uma predisposição genética, uma causa puramente genética ou uma partilha familiar de factores de risco.

Alguns pesticidas, herbicidas e insecticidas podem estar envolvidos nos mecanismos fisiopatológicos da DP, relacionados com o stress oxidativo, através da formação de radicais livres, induzindo o mecanismo neurodegenerativo. A questão que se coloca é se, apesar da evidência epidemiológica que parece existir, a exposição a estas substâncias é motivo causal suficiente para o desenvolvimento da DP.

As profissões manuais, implicadas com possível factor de risco neste estudo, normalmente estão relacionadas com actividades mais propícias a contactos com substâncias potencialmente neurotóxicas, como as actividades ligadas à indústria ou agricultura, que por sua vez poderão estar relacionadas com os aspectos fisiopatológicos da DP, nomeadamente alterações neuroquímicas, tais como o stress oxidativo e a “morte” neural na DP.

De igual forma salienta-se a identificação, como possível factor protector na DP, o consumo de chá ($p= 0,005$; $OR= 0,356$). A avaliação do potencial efeito protector do chá, ao contrário do que acontece com o café e tabaco, amplamente estudados, ainda merece aprofundamento em termos de investigação. Este efeito protector poderá estar relacionado com o efeito anti-oxidante e neuroprotector de algumas substâncias presentes no chá, sendo necessário perceber quais os componentes específicos responsáveis por esta associação.

Algumas exposições observadas em alguns estudos, com elevado poder estatístico, não foram verificadas neste estudo. Sobretudo no que diz respeito ao consumo de tabaco e café, este estudo aponta para um possível efeito protector, com consumos mais elevados nos controlos, mas sem que tal facto, represente um risco relativo estatisticamente inferior. O consumo de água ou poço, implicado em alguns estudos como factor de risco, também não foi implicado nesta amostra específica. Estes resultados podem estar relacionados com diferenças geográficas ou ambientais que influenciam eventuais associações. Para além disso, a quantidade de agentes ambientais possivelmente relacionados com a DP, a sua intensidade e duração de exposição, são de tal forma complexas, tornando extremamente complicada a sua avaliação.

É possível que as certas associações encontradas apenas reflectam combinações do acaso, viés, factores confundidores e eventualmente resultem, em certa parte, de erros metodológicos. No entanto, e apesar de questões metodológicas relacionadas com o baixo poder amostral e potenciais viés de selecção e informação, as associações deste estudo vão de encontro com estudos anteriores, em relação a um risco aumentado relacionado essencialmente com a história familiar e à exposição a diferentes substâncias potencialmente neurotóxicas nomeadamente a exposição a pesticidas, herbicidas e insecticidas.

Parece existir um crescente reconhecimento que a DP tem uma etiologia multifactorial que resulta da interacção de diversos factores ambientais e genéticos, tal como se verificou no presente estudo. Parece também ser cada vez mais provável que um único factor de exposição raramente será a causa por si só dos mecanismos fisiopatológicos da DP. Colocamos a hipótese de factores genéticos ou ambientais poderem precipitar a degeneração nigro-estriada e consequentemente aumentar o risco de DP. De igual forma, outros factores poderão funcionar em sentido inverso e funcionar como potenciais agentes neuroprotectores.

O futuro da investigação deverá ser a avaliação específica da contribuição de cada um dos factores (devidamente qualificados e quantificados), bem como a interacção entre factores ambientais e genéticos. Parece-nos também importante a necessidade de abordagens epidemiológicas de larga escala, para a correcta identificação dos factores de risco que apresentam um menor risco atribuível populacional.

Pensamos que este estudo poderá contribuir para a compreensão dos possíveis factores de risco e/ou protectores da DP, auxiliando futuras investigações, com metodologias mais precisas, que avaliem de forma mais exaustiva cada um destes possíveis factores. Assim como outras doenças crónicas, a DP é uma condição complexa com uma etiologia multifactorial, onde vários factores de risco provavelmente interagem com outros factores protectores, tendo como base um determinado *background* genético específico.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Behari M, Srivastava AK, Pandey RM. Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(4): 221-6.
- 2- von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(4): 473-490.
- 3- Dias JA, Felgueiras M, Sanchez JP, Gonçalves JM, Falcão JM, Pimenta ZP. The prevalence of Parkinson's Disease in Portugal. A population approach. *Eur J Epidemiology* 1994; 10(6): 763-767.
- 4- Branco M, Nogueira P, Contreiras T. Uma observação sobre a prevalência de algumas doenças crónicas em Portugal Continental. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Observatório Nacional de Saúde (ONSA), Lisboa, Julho 2005.
- 5- Pals P, Everbroeck BV, Grubben B, Viaene, Dom R, Linden C, Santtens P, Martin JJ, Cras P. Case-control study of environment risk factors for Parkinson's disease in Belgium. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(12): 1133-1142.
- 6- Don C. Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment. *West J Med* 1996; 165: 234-240.
- 7- Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ. SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003;18: 467-486.
- 7- Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ. SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003;18: 467-486.
- 8- Calne DB. A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: S39-S40.
- 9- Burch D & Sheerin F. Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365: 622-27.

- 10- Undy-Ekman L. Neurociência - Fundamentos para a reabilitação. Brasil: Guanabara Koogan S.A; 2000.
- 11- Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, Swanson P, Longstreth WT Jr, Checkoway H. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 2005; 62(1): 91-95.
- 12- Etminan M, Gill SS, Samii A. Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4(6): 362-5.
- 13- Zhigao H, Fuente Fernandez R, Stoessl, AJ. Etiology of Parkinson's Disease. *Can J Neurol* 2003; Suppl.1: S10-S18.
- 14- Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Env Health Perspectives* 2005; 113 (9): 1250-1256.
- 15- Ciccone CD. Free-radical toxicity and anti-oxidant medications in Parkinson's disease. *Phys Ther* 1998; 78: 313-319.
- 16- Logroscino G. The role of Early life environmental risk factors in Parkinson's disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect* 2005; 113; 1234-1238.
- 17- Deane K H O, Jones D, Playford E D, Bem-Shlomo Y, Clarke C E. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Art. No: CD002817. DOI:10.1002/14651858.CD002817.
- 18- Tanner CM, Aston DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2000; 13(4): 427-430.
- 19- Kurz M, Alves G, Aarsland D, Larsen JP. Familial Parkinson's disease: a community-based study. *Eur J Neurology* 2003; 10: 159-163.

- 20- Dwyer T, Ponsonby AL, Stankovich J, Blizzard, Easteal. Measuring environmental factors can enhance the search for disease causing genes? *J Epidemiology and Community Health* 2004; 58: 613-615.
- 21- Morris ME, Mayras TA, Iansek R, Summers JJ. Temporal Stability of gait in Parkinson's disease. *Phys Ther* 1996; 76 (7).
- 22- Ganong WF. *Fisiologia Médica*, 19ª edição. Lisboa: McGraw Hill; 1999.
- 23- Lim E. A walk through the management of Parkinson Disease. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 188-95.
- 24- Cutson TM, Laub KC, Schenkman M. Pharmacological and nonpharmacological interventions in the treatment of Parkinson's disease. *Phys Ther* 1995; 75: 363-373.
- 25- McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: S3-S7.
- 26- Hely MA, Fung V, Morris J. Treatment of Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience* 2000; 7(6): 484-494.
- 27- Schrag A, Bem-Shlomo Y., Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 529-534.
- 28- Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *CMAJ* 2003; 4(3): 293-301.
- 29- Tintner R, Jankovic, J. Treatment options for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 467-476.

- 30- Morris ME. Movement Disorders in People with Parkinson disease: A model for Physical Therapy. *Phys Ther* 2000; 80(6): 578-597.
- 31- Rogers MW & Mark W. Disorders of posture, balance and gait in Parkinson's disease. *Clin Geriatric Medicine* 1996; 12(4): 825-845.
- 32- Gaini SM. Trends in movement disorders therapy. *J Neurol Sci* 2003; 47(1); 1-3.
- 33- de Goede CJ, Keus SH, Kwakkel G, Wagenaar RC. The effects of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001; 82(4): 509-15.
- 34- Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and Movement disorders*. London: Lippincott Williams & Wilkins, 1998
- 35- Bloem BR, Beckley DJ, Hilten BJV, Raymund ACR. Clinimetrics of Postural Instability in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998; 245: 669-673.
- 36- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2(4): 229-237.
- 37- Azuma T, Cruz RF, Bayles KA, Tomoeda CK, Montgomery EB. A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 1115-1120.
- 38- Hobson P & Meara J. Risk and Incidence of Dementia in a Cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19 (9); 1043-1049.
- 39- Pellecchia MT, Grasso A, Biancardi LG, Squillante M, Bonavita V, Barone P. Physical therapy in Parkinson's disease: an open long-term rehabilitation trial. *J Neurol* 2004; 251(5): 595-8.

- 40- Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira A, Courbon CB, Montastruc JL. Limitations of Current Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 2003; 53 ; S3-S15.
- 41- Thobois S, Delamarre-Damier F, Derkinderen P. Treatment of motor dysfunction in Parkinson's disease: an overview. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2005; 107: 269-281.
- 42- Walter BL & Vitek JL. Surgical treatment for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 719-28.
- 43- Keus SH, Bloem BR, Verbaan D, de Jonge PA, Hofman M, van Hilten BJ, Munneke M. Physiotherapy in Parkinson's disease: utilisation and patient satisfaction. *J Neurol* 2004 Jun;251(6):680-7.
- 44- Homberg VMD. Motor training in the therapy of Parkinson's disease. *Neurol* 1993; 43 (Suppl6); S45-S46.
- 45- Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Dowsey PL, Auzou P. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3; 547-556.
- 46- Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, Johnson CC. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004 ;15(2): 169-74.
- 47- Werneck AL, Alvarenga H.. Genetics, Drugs and Environmental Factors in Parkinson's Disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57 (2-B): 347-355.
- 48- Chan KY, Cordato D, Bui T, Mellick G. Comparison of Environmental and Genetic Factors for Parkinson's disease between Chinese and Caucasian. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 13-22.
- 49- Hardy J, Cookson MR, Singleton A. Genes and Parkinsonism. *Lancet Neurol* 2003; 2: 221-28.

- 50- Morris HR. Genetics of Parkinson's disease. *Annals of Medicine* 2005; 37: 86-96.
- 51- Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK. Genome screen to identify susceptibility genes for Parkinson's disease in a sample without parkin mutations. *Am J Genet* 2002; 71: 124-35.
- 52- Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002 Jun;8(5):297-309.
- 53- Zhang SM, Hernan MA, Chen H, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology* 2002; 59(8): 1161-1619.
- 54- Fall PA, Fredikson M, Axelson O. Nutricional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease.: a case control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999; 14: 28-37.
- 55- Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG, Myers RH. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999; 88(6): 742-749.
- 56- Miller JW. Homocysteine, folate deficiency, and Parkinson's disease. *Nutr Rev.* 2002; 60(12): 410-3.
- 57- Chan DK, Mellick GD, Hung WT, Woo J. Genetic and environmental risk factores and their interactions for Parkinson's disease in a Chinese population. *Journal of Clinical neuroscience* 2003; 10(3): 313-318.
- 58- Di Monte DA. The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? *Lancet Neurol* 2003; 2: 531-38.

- 59- Castagnoli K & Muurugesan T. Tobacco leaf, smoke and smoking, MAO inhibitors, Parkinson's Disease; Are there links? *Neurotoxicology* 2004; 25: 279-291.
- 60- Scott WK, Zhang F, Stajich JM, Scott BL, Stacy MA, Vance JM. Family-based case-control study of cigarette smoking and Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64(3): 442-447.
- 61- Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF, Buntinx F. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002; ;58(10): 1501-1504.
- 62- Kuopio AM, Marttila, RJ, Helenius H, Rinne UK. Environmental Risk Factors in Parkinson Disease. *Mov Disord* 1999; 14(6): 928-939.
- 63- Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand*. 2002; 105(2): 77-82.
- 64- Tanner CM. Is the cause of Parkinson's disease environmental or hereditary? Evidence from twin studies. *Adv Neurol* 2003; 91: 133-142.
- 65- Taba T, Asser Toomas. Prevalence of Parkinson's disease in Estonia. *Acta Neurol Scand* 2002;106: 276-281.
- 66- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MMB, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54(suppl 5): S21–S23.
- 67- Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 19–31.
- 68- Dorsey ER, Constatinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM.

Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007; 68(5): 384-386.

69- Hughes TA, Ross HF, Mindham RHS, Spokes EGS. Mortality in Parkinsons disease and its association with dementia and depression. *Acta neurol Scand* 2004; 110: 118-123.

70- Riazi A, Hobart JC, Lamping D, Fitzpatrick R, Freeman JA, Jenkinson C, Peto V and Thompson AJ. Using the SF-36 measure to compare the health disease impact of multiple sclerosis and Parkinson's with normal population health profiles. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 710-714

71- APDPk – Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson [Online]. Available: <http://www.parkinson.pt> [2007, Setembro 3].

72- Bornebroek M & Breteler M. Studying risk factors for Parkinson disease. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 1113-1114.

73- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33–39.

74- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–42.

75- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Mov Disord* 2003; 18 (7): 738–750.

76- Martinez-Martin P & Forjaz M. Metric Attributes of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale 3.0 Battery: Part I, Feasibility, Scaling Assumptions, Reliability, and Precision. *Mov Disord*. 2006; 21(8): 1182–1188.

77- Goetz C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins G, Counsell C, Giladi N, Holloway R, Moore G, Wenning G, Yahr M, Seidl L. The Movement Disorder

Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. Movement Disorder Society Secretariat Staff Mov Disord 2004; 19 (9): 1020–1028.

78- Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. Psychol Med 1987;17: 899–904.

79- Abbott R, Ross W, White L, Sanderson W, Burchfiel C, Kashon M, Sharp D, Masaki K, Curb D, Petrovitch H. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. J Neurol 2003; 250: S30-39.

80- Mota E, Gomes JM, Massano S, Natário A: Recomendações do Grupo de Estudo das Doenças Cerebrovasculares da Sociedade Portuguesa de Neurologia, Acta Médica Portuguesa 1997; 10(8): 607-611.

81- Ferro J.M, Verdelho A. Epidemiologia, Factores de risco e Prevenção Primária do AVC, Pathos 2000; 7(6): 7-16.

82- Sacco R.L, Chair M.S, Benjamin E.J. Risk Factors. Stroke 1997; 28(7); 1507-1517.

83- Schoen FJ, Cotran RS. Pathologic Basis of Disease, 6ª edição. Philadelphia: Ed. Saunders Company; 1999.

84- Lau LM, Giesbergen PC, Rihk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson's disease in general population: the Rotterdam study. Neurology 2004; 63:1240-1244.

85- Baldereschi M, Di Carlo A, Vanni P, Ghetti A, Carbonin P, Amaducci L, Inzitari D. Italian Longitudinal Study on Aging Working Group - Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. Acta Neurol Scand 2003; 108: 239–244.

86- Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(4): 637-639.

87- Green PS, Gridley KE, Simpkins JW. Nuclear estrogen receptor-independent neuroprotection by estratrienes – a novel interaction with glutathione. *Neuroscience* 1998; 84: 7-10.

88- Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH. Hysterectomy, menopause and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001; 16: 830-837.

89- Elbaz A, Bertran JM, Baldereschi M, Breteler M, Grigoletto F, Lopez-Pousa S, Dartigues AF, Alperovitch A, Rocca WA, Tzourio C. Parkinson's disease, smoking and family history. *J Neurol* 2000; 247: 793-798.

90- Uitti RJ, Shinotoh H, Hayward M, Schulzer M, Mak E, Clane DB. Familial Parkinson's disease: a case control study in families. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 127-132.

91- Tanner CM, Ottman R, Goldman S, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston W. Parkinson's disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999; 281(4): 341-346

92- Kirkey KL, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM. Occupational categories at risk for Parkinson's disease. *Am J Ind Med* 2001; 39(6): 564-71.

93- Park J, Yoo CI, Sim CS, Kim HK, Kim JW, Jeon BS, Kim KR, Bang OY, Lee YY, Yi Y, Jung KY, Chung SE, Kim Y. Occupations and Parkinson's Disease: A Multi-Center Case-Control Study in South Korea. *NeuroToxicology* 2005; 26: 99–105.

- 94- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA. Occupational exposure to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 650-58.
- 95- Paolini M, Sapone A, Gonzalez F. Parkinson's disease, pesticides and individual vulnerability. *Trends in Pharmacology Sciences* 2004; 25(3): 124-130.
- 96- Liu B, Gao HM, Hong JS. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation. *Environ Health Perspect* 2003; 111(8): 1065-1073.
- 97- McDonnell L, Maginnis C, Lewis S, Pickering N, Antoniak M, Hubbard R, Lawson I, Britton J. Occupational exposure to solvents and metals and Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61:716-717.
- 98- Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease: is there a link? *Environ Health Perspect* 2006; 114: 156-164.
- 99- Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Environ Res* 2001; 86(2): 122-127.
- 100- Meco G, Bonifati V, Vanacore N, Fabrizio E. Parkinsonism after chronic exposure to the fungicide maneb (manganese ethylene-bis-dithiocarbamate). *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 301-305.
- 101- Swerdlow RH, Parks JK, Miller SW, Tuttle JB, Trimmer PA, Sheehan JP. Origin functional consequences of the complex I defect in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 663-671.
- 102- Fahn S. A pilot trial of high dose alpha-tocopherol and ascorbate in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32: S128-32.
- 103- Ghani H, Stevens D, Wiss J, Rosenbaum R. Vitamins and the risk for Parkinson's disease. *Neurology* 2002; PP: E8-E9.

104- Jonhson CC, Gorell JM, Rybicki BA. Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 1102-1109.

105- Logroscino G, Marder K, Graziano J. Dietary iron, animal fats and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: S13-S16.

106- Hernán MA; Takkouche B, Isorna FC, Otero JG. A Meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52:276-284.

107- Tanner CM, Goldman SM, Aston DA. Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology* 2002; 58: 581-588.

108- Checkoway H., Powers K, Weller T, Franklin G, Longstreth W, Swanson P. Parkinson's Disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption and caffeine intake. *Am J Epidemiology* 2002; 155(8): 732-738.

109- Ascherio A, Chen H, Schwarzschild M, Zhang S, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 60: 790-795.

110- Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 21(8).

111- Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim M. Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2004; 15; 506-516.

112- Logroscino G, Sesso H, Paffenbarger R, Lee I. Physical activity and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1318-1322.

- 113- Chen H, Zhang S, Schwarzschild M. Physical activity and the risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 664-669.
- 114- Poulton N & Muir G. Treadmill training ameliorates dopamine loss but not behavior deficits in hemi-parkinsonian rats. *Exp Neurol* 2005; 193: 181-197.
- 115- Hantz P, Caradoc DG, Caradoc DT, Weatherall M, Dixon G. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1010-1014.
- 116- Cummings JL (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 149; 443-454.
- 117- Martyn CN & Osmond C. Parkinson's disease and environment in early life. *J Neurol Sci* 1995; 132: 201-206.
- 118- Altschuler E. Gastric *Helicobacter pylori* infection as a cause of idiopathic Parkinson's disease and non-arteric anterior optic ischemic neuropathy. *Med Hypotheses* 1996; 47: 413-414.
- 119- Beaman L & Baeman BL. Interactions of *Nocardia asteroides* with murine glia cells in culture. *Infect Immun* 1993; 61: 343-347.
- 120- Hubble Jr, Cao T, Kjelstrom Ja, Koller WC, Beaman BL. *Nocardia* species as an etiologic agent in Parkinson's disease; *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2768-2769.
- 121- Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, Helms MJ, Newman TN, Drosdick D. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 2000; 55(8): 1158-1166.
- 122- Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, Bass R, Ben-Hur T. Cytokine production in the brain following closed head injury: dexamethasone (DEX) is a novel TNF- α inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol* 1997; 72: 169-177.

123- Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in brain. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(2): 105-12.

124- Lieberman A, Lyons K, Levine J, Myerburg. Statins, cholesterol, Co-enzyme Q10 and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 81-84.

125- Chen H, Zhang S, Schwarzschild M, Hernán M, Willett W, Ascherio A. Obesity and the risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 547-555.

126- Abbott RD, Ross GW, White LR. Midlife adiposity and future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 1051-7.

ANEXOS

Anexo I

Critérios de diagnóstico da Doença de Parkinson segundo o *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (*Litvan et al.*, 2003)

Step 1: Diagnosis of Parkinsonism

Bradykinesia **and** at least one of the following:

- Muscular rigidity
- 4–6 Hz resting tremor
- postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar or Proprioceptive dysfunction

Step 2: Features tending to exclude Parkinson's disease as the cause of Parkinsonism

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- >1 affected relatives
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language and praxis
- Babinski's sign
- Presence of a cerebral tumour or communicating hydrocephalus on computed tomography scan
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- MPTP exposure

Step 3: Features that support a diagnosis of Parkinson's disease (three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting the side of onset most
- Excellent (70–100%) response to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for ≥ 5 years
- Clinical course of ≥ 10 years

Anexo II

Critérios de diagnóstico da Doença de Parkinson revistos pela *Advisory Council of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health*. (Gelb et al, 1999).

Criteria for POSSIBLE diagnosis of Parkinson's disease
At least 2 of the 4 features in Group A are present; at least 1 of these is tremor or bradykinesia (refer to Table 2b) <u>And either:</u> • none of the features in Group B is present • or symptoms have been present for less than 3 years, and none of the features in Group B is present to date (refer to Table 2b) <u>And either:</u> • substantial and sustained response to levodopa or a dopamine agonist has been documented • or patient has not had an adequate trial of levodopa or dopamine agonist
Criteria for PROBABLE diagnosis of Parkinson's disease
At least 3 of the 4 features in Group A are present (refer to Table 2b) <u>And</u> none of the features in Group B is present (note: symptom duration of at least 3 years is needed to meet this requirement) (refer to Table 2b) <u>And</u> substantial and sustained response to levodopa or a dopamine agonist has been documented
Criteria for DEFINITE diagnosis of Parkinson's disease
All criteria for POSSIBLE Parkinson disease are met <u>And</u> histopathological confirmation of the diagnosis is obtained at autopsy (refer to Table 2c)

Table 2b. Grouping of clinical features of Parkinson's disease according to diagnostic utility

GROUP A: Features characteristic of Parkinson disease
• Resting tremor • Bradykinesia • Rigidity • Asymmetric onset
GROUP B: Features suggestive of alternative diagnoses
• Features unusual early in the clinical course • Prominent postural instability in the first 3 years after symptom onset • Freezing phenomena in the first 3 years • Hallucinations unrelated to medications in the first 3 years • Dementia preceding motor symptoms or in the first year • Supranuclear gaze palsy (other than restriction of upward gaze) or slowing of vertical saccades • Severe, asymptomatic dysautonomia unrelated to medications • Documentation of a condition known to produce Parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms (such as suitably located focal brain lesions or neuroleptic use within the past 6 months)

Table 2c: Proposed criteria for histopathological confirmation of Parkinson disease

• Substantial nerve cell depletion with accompanying gliosis in the substantia nigra • At least 1 Lewy body in the substantia nigra or in the locus coeruleus (note: it may be necessary to examine up to 4 non-overlapping sections in each of these areas before concluding that Lewy bodies are absent) • No pathological evidence for other diseases that produce Parkinsonism (eg progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, cortical-basal ganglionic degeneration) (Note: in excluding other diseases that produce Parkinsonism, published consensus criteria should be used when available)

Anexo III

Modified Hoehn and Yahr Staging
(Hoehn & Yahr, 1967)

Modified Hoehn and Yahr Staging

Stage 0	No signs of disease.
Stage 1	Unilateral disease.
Stage 1.5	Unilateral plus axial involvement.
Stage 2	Bilateral disease, without impairment of balance.
Stage 2.5	Mild bilateral disease, with recovery on pull test.
Stage 3	Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.
Stage 4	Severe disability; still able to walk or stand unassisted.
Stage 5	Wheelchair bound or bedridden unless aided.

Anexo IV

Schwab and England Activities of Daily Living Scale
(Schwab & England, 1987)

Schwab and England Activities of Daily Living Scale

[It is O.K. to select a number in between the definitions.]

100%	Completely independent. Able to do all chores without slowness, difficulty or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.
90%	Completely independent. Able to do all chores with some degree of slowness, difficulty and impairment. Might take twice as long. Beginning to be aware of difficulty.
80%	Completely independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowness.
70%	Not completely independent. More difficulty with some chores. Three to four times as long in some. Must spend a large part of the day with chores.
60%	Some dependency. Can do most chores, but exceedingly slowly and with much effort. Errors; some impossible.
50%	More dependent. Help with half of chores, slower, etc. Difficulty with everything.
40%	Very dependent. Can assist with all chores, but few alone.
30%	With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.
20%	Nothing alone. Can be a slight help with some chores. Severe invalid.
10%	Totally dependent, helpless. Complete invalid.
0%	Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel functions are not functioning. Bed-ridden.

Anexo V

Questionário de recolha de dados - Casos

Exmo(a) Senhor(a):

O questionário anexo faz parte de um trabalho de mestrado sob o tema “ Factores de Risco da Doença de Parkinson”.

Vimos solicitar a sua colaboração neste estudo, dando-nos a sua opinião sobre alguns aspectos relacionados com a sua saúde.

Pedimos-lhe o favor de preencher o questionário que a seguir se apresenta.

O questionário é constituído por duas partes; a primeira parte a preencher pelo médico neurologista e a segunda parte que deverá ser preenchida por si.

Leia-o com atenção e responda a cada pergunta, assinalando com uma cruz (X) o quadrado que melhor representa a sua situação, ou responda às perguntas na linha correspondente.

Não existem respostas certas nem erradas, interessa sim, registar a sua opinião. Mesmo que tenha dúvidas, certifique-se que respondeu a todas as perguntas.

A sua colaboração é voluntária, mas por favor, considere que sem ela, não será possível concluir este estudo.

Garantimos que a sua participação não acarreta quaisquer gastos ou custos.

Os dados recolhidos serão confidenciais e de modo algum serão usados para outros fins. Desde já agradecemos a sua disponibilidade para participar neste estudo.

Quando terminar, por favor introduza o presente questionário, devidamente preenchido, no envelope (que já tem selo) fornecido para o efeito e coloque no correio.

Agradecemos que nos devolva o questionário, o mais breve possível.

OBRIGADO, PELO TEMPO DISPENSADO E POR PARTILHAR CONNOSCO A SUA OPINIÃO

*Duarte Rafael Sampaio Pereira
Telm. 963067018
E-mail: duartefisio@hotmail.com*

1ª PARTE

(A preencher pelo Médico Neurologista)

CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS

1. *Modified Hoehn and*

Yahr Staging

(assinalar directamente na escala)

Modified Hoehn and Yahr Staging

Stage 0	No signs of disease.
Stage 1	Unilateral disease.
Stage 1.5	Unilateral plus axial involvement.
Stage 2	Bilateral disease, without impairment of balance.
Stage 2.5	Mild bilateral disease, with recovery on pull test.
Stage 3	Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.
Stage 4	Severe disability; still able to walk or stand unassisted.
Stage 5	Wheelchair bound or bedridden unless aided.

2. *Schwab and England*

Activities of Daily

Living Scale

(assinalar directamente na escala)

Schwab and England Activities of Daily Living Scale

[It is O.K. to select a number in between the definitions.]

100%	Completely independent. Able to do all chores without slowness, difficulty or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.
90%	Completely independent. Able to do all chores with some degree of slowness, difficulty and impairment. Might take twice as long. Beginning to be aware of difficulty.
80%	Completely independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowness.
70%	Not completely independent. More difficulty with some chores. Three to four times as long in some. Must spend a large part of the day with chores.
60%	Some dependency. Can do most chores, but exceedingly slowly and with much effort. Errors; some impossible.
50%	More dependent. Help with half of chores, slower, etc. Difficulty with everything.
40%	Very dependent. Can assist with all chores, but few alone.
30%	With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.
20%	Nothing alone. Can be a slight help with some chores. Severe invalid.
10%	Totally dependent, helpless. Complete invalid.
0%	Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel functions are not functioning. Bed-ridden.

3. Avaliação estado mental: aptidão cognitiva para participar no estudo?

- ☐ Não
☐ Sim

4. Tempo de evolução da doença de Parkinson: ____ anos.

5. História Familiar de Doença de Parkinson?

- ☐ Não
☐ Sim

5.1. Se sim, qual o grau de parentesco? _____.

6. Terapêutica antiparkinsoniana actual:

Fármaco	Dose total/dia	Nº tomas
<i>Sinemet 25/100</i>		
<i>Stalevo</i>		
<i>Madopar</i>		
<i>Requip</i>		
<i>Permax</i>		
<i>Trivastal</i>		
<i>Parlodel</i>		
<i>Parkadina</i>		
<i>Jumex</i>		
<i>Artane</i>		
Outros:		

6.1. Terapêutica adjuvante actual:

Fármaco (Qual/Quais?)	Dose total/dia	Nº tomas
Antidepressivo		
Benzodiazepinas		
Neuroléptico		

7. No último ano com que frequência alterou a medicação para a Doença de Parkinson?

- ☐ Nenhuma vez
☐ Uma vez
☐ Duas vezes
☐ Três vezes
☐ Mais de três vezes
☐ Quase todos os meses

8. Sinais predominantes:

- ☐ Tremor
☐ Bradicinesia/ Rigidez
☐ Mistos

2ª PARTE

(A preencher pelo indivíduo)

DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

9. Qual o seu sexo?

☐ Masculino

☐ Feminino

10. Qual a sua idade? _____ anos.

11. Qual a sua profissão (se estiver desempregado/a ou reformado/a, escreva a sua última profissão)? _____.

12. Quais as suas habilitações literárias?

☐ Sabe ler e escrever

☐ 4ª classe

☐ 6º ano de escolaridade

☐ Ensino Básico (9º ano de escolaridade)

☐ Ensino Secundário (12º ano de escolaridade)

☐ Ensino Superior (Politécnico ou Universitário)

13. Qual o seu estado civil?

☐ Casado/a

☐ Solteiro/a

☐ Viúvo/a

☐ Divorciado/a

☐ União de facto

14. Qual o seu peso? _____ Kg

15. Qual a sua altura? _____ cm

AValiação de Factores de Risco

16. Vive ou alguma vez viveu em ambiente rural (povoação, aldeia, ...)?

☐ Não

☐ Sim

16.1. Se sim, em que período da sua vida (entre que idades)? Dos _____ anos aos _____ anos.

17. Actualmente qual é o seu local de residência?

☐ Rural (aldeia, povoação)

☐ Sub-rural (vila)

☐ Urbano (cidade)

18. Alguma vez trabalhou ou habitou perto de alguma indústria química ou outras?

☐ Não

☐ Sim

18.1. Se sim, que tipo de indústria? _____.

18.2. Em que período da sua vida (entre que idades)? Dos _____ anos aos _____ anos.

19. Tem ou alguma vez teve contacto (inalou/manuseou) pesticidas (herbicidas, insecticidas e fungicidas)?

☐ Não

☐ Sim

19.1. Se sim, em que período da sua vida (entre que idades)? Dos ____ anos aos ____ anos.

20. Tem ou alguma vez teve contacto (inalou/manuseou) metais (por exemplo: mercúrio, selénio, alumínio, zinco, ferro, cádmio, arsénio, ...)?

☐ Não

☐ Sim

20.1. Se sim, em que período da sua vida (entre que idades)? Dos ____ anos aos ____ anos.

21. Tem ou alguma vez teve contacto (inalou/manuseou) produtos químicos, tóxicos ou solventes (por exemplo: clorofórmio, benzeno, colas, tintas, ...)?

☐ Não

☐ Sim

21.1. Se sim, em que período da sua vida (entre que idades)? Dos ____ anos aos ____ anos.

22. Consome ou alguma vez consumiu água de “poço” ou “mina”?

☐ Não

☐ Sim

22.1. Se sim, em que período da sua vida (entre que idades)? Dos ____ anos aos ____ anos.

22.2. Toma ou alguma vez tomou suplementos vitamínicos (por exemplo: vitamina C, E, carotenóides) ou multivitamínicos?

☐ Não

☐ Sim

22.3. Se sim, quais? _____.

22.4. Em que período da sua vida (entre que idades)? Dos ____ anos aos ____ anos.

23. Fuma ou alguma vez fumou?

☐ Não

☐ Sim

☐ Sim, mas actualmente já não fuma. Deixou de fumar há quanto tempo? ____ anos.

23.1. Se sim, com que idade começou a fumar? ____ anos.

23.2. Durante quanto anos fuma/fumou? ____ anos.

23.3. Quantos cigarros, em média, por dia fuma/fumou? ____ cigarros por dia.

24. Consome ou alguma vez consumiu álcool regularmente?

☐ Não

☐ Sim

☐ Sim, mas actualmente não consome. Deixou de consumir álcool há quanto tempo? ____ anos.

24.1. Se sim, com que idade começou a consumir álcool regularmente? ____ anos.

24.2. Durante quanto anos consome/consumiu álcool regularmente? ____ anos.

24.3. Que quantidade de álcool, em média, consome/consumia, por dia?

☐ Menos de um copo por dia

☐ 3 copos por dia

☐ 1 copo por dia

☐ + de 3 copos por dia

☐ 2 copos por dia

24.4. Que tipo de bebidas preferencialmente consome/consumia?

- | | |
|--|---------------------------------------|
| ☐ Bebidas brancas (whisky, licores,
aguardente, “bagaço”, ...) | ☐ Cerveja |
| ☐ Vinho branco | ☐ Outra: _____ |
| ☐ Vinho tinto | |

25. Consome ou alguma vez consumiu café regularmente?

- ☐ Não
☐ Sim
☐ Sim, mas actualmente não consome. Deixou de consumir café há quanto tempo? ____ anos.

25.1. Se sim, com que idade começou a consumir café regularmente? ____ anos.

25.2. Durante quantos anos consome/consumiu café regularmente? ____ anos.

25.3. Que quantidade de café, em média, consome/consumia, por dia? ____ chávenas por dia.

26. Consome ou alguma vez consumiu chá regularmente?

- ☐ Não
☐ Sim
☐ Sim, mas actualmente não consome. Deixou de consumir chá há quanto tempo? ____ anos.

26.1. Se sim, com que idade começou a consumir chá regularmente? ____ anos.

26.2. Durante quantos anos consome/consumiu chá regularmente? ____ anos.

26.3. Que quantidade de chá, em média, consome/consumia, por dia? ____ chávenas por dia.

27. Pratica ou alguma vez praticou exercício físico regularmente (incluindo caminhar)?

- ☐ Não
☐ Sim
☐ Sim, mas actualmente não pratico. Deixou de praticar exercício há quanto tempo? ____ anos.

27.1. Se sim, durante quanto anos pratica/praticou exercício físico regularmente? ____ anos.

27.2. Com que frequência pratica/praticava exercício físico?

- | | |
|--|--|
| ☐ Diariamente | ☐ Uma vez por semana |
| ☐ Três vezes por semana | ☐ Menos de quatro vezes por mês |
| ☐ Duas vezes por semana | ☐ Menos de uma vez por mês |

28. Com que tipo de actividades normalmente ocupa os seus tempos livres?

- ☐ Ler, escrever
☐ Tv, rádio, computador
☐ Actividade física/Desporto
☐ Caminhar/Passear
☐ Conversar com os amigos
☐ Outras: _____

29. Já alguma vez sofreu de (lhe foi diagnosticada):

- ☐ Depressão
- ☐ Infecções (ex. febre tifóide, polio, meningite, tuberculose, herpes, ...)
- ☐ Traumatismos cranianos (com perda de consciência)
- ☐ Hipertensão arterial (tensão arterial elevada)
- ☐ Hipercolesterémia (colesterol elevado)
- ☐ Diabetes
- ☐ Obesidade (excesso de peso)
- ☐ Envenenamento (por exemplo: medicamentos, monóxido de carbono, drogas,...)
- ☐ Outras doenças neurológicas (por exemplo: acidente vascular cerebral - AVC, esclerose múltipla, epilepsia, ...)
- ☐ Doença oncológica (tumores)
- ☐ Outras doenças: _____

Anexo VI

Questionário de recolha de dados - Controlos

Exmo(a) Senhor(a):

O questionário anexo faz parte de um trabalho de mestrado sob o tema “ Factores de Risco da Doença de Parkinson”.

Vimos solicitar a sua colaboração neste estudo, dando-nos a sua opinião sobre alguns aspectos relacionados com a sua saúde.

Pedimos-lhe o favor de preencher o questionário que a seguir se apresenta.

Leia-o com atenção e responda a cada pergunta, assinalando com uma cruz (X) o quadrado que melhor representa a sua situação, ou responda às perguntas na linha correspondente.

Não existem respostas certas nem erradas, interessa isso sim, registar a sua opinião. Mesmo que tenha dúvidas, certifique-se que respondeu a todas as perguntas.

A sua colaboração é concertiza voluntária, mas por favor, considere que sem ela, não será possível concluir este estudo.

Garantimos que a sua participação não acarreta quaisquer gastos ou custos.

Os dados recolhidos serão confidenciais e de modo algum poderá ser identificado(a).

Desde já agradecemos a sua disponibilidade para participar neste estudo.

Quando terminar, por favor devolva ao seu fisioterapeuta o questionário devidamente preenchido.

Agradecemos que nos devolva o questionário, o mais breve possível.

OBRIGADO, PELO TEMPO DISPENSADO E POR PARTILHAR CONNOSCO A SUA OPINIÃO

*Duarte Rafael Sampaio Pereira
Telm. 963067018
E-mail: duartefisio@hotmail.com*

DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

1. Qual o seu sexo?

☐ Masculino

☐ Feminino

2. Qual a sua idade? _____ anos.

3. Qual a sua profissão (se estiver desempregado/a ou reformado/a, escreva a sua última profissão)? _____.

4. Quais as suas habilitações literárias?

☐ Sabe ler e escrever

☐ 4ª classe

☐ 6º ano de escolaridade

☐ Ensino Básico (9º ano de escolaridade)

☐ Ensino Secundário (12º ano de escolaridade)

☐ Ensino Superior (Politécnico ou Universitário)

5. Qual o seu estado civil?

☐ Casado/a

☐ Solteiro/a

☐ Viúvo/a

☐ Divorciado/a

☐ União de facto

6. Qual o seu peso? _____ Kg

7. Qual a sua altura? _____ cm

AValiação de Factores de Risco

8. Vive ou alguma vez viveu em ambiente rural (povoação, aldeia, ...)?

☐ Não

☐ Sim

8.1. Se sim, em que período da sua vida (entre que idades)? Dos _____ anos aos _____ anos.

9. Actualmente qual o seu local de residência?

☐ Rural (aldeia, povoação)

☐ Sub-rural (vila)

☐ Urbano (cidade)

10. Alguma vez trabalhou ou habitou perto de alguma indústria química ou outras?

☐ Não

☐ Sim

10.1. Se sim, que tipo de indústria? _____.

10.2. Em que período da sua vida (entre que idades)? Dos _____ anos aos _____ anos.

11. Tem ou alguma vez teve contacto (inalou/manuseou) pesticidas (herbicidas, insecticidas e fungicidas)?

☐ Não

☐ Sim

11.1. Se sim, em que período da sua vida (entre que idades)? Dos ____ anos aos ____ anos.

12. Tem ou alguma vez teve contacto (inalou/manuseou) metais (por exemplo: mercúrio, selénio, alumínio, zinco, ferro, cádmio, arsénio, ...)?

☐ Não

☐ Sim

12.1. Se sim, em que período da sua vida (entre que idades)? Dos ____ anos aos ____ anos.

13. Tem ou alguma vez teve contacto (inalou/manuseou) produtos químicos, tóxicos ou solventes (por exemplo: clorofórmio, benzeno, colas, tintas, ...)?

☐ Não

☐ Sim

13.1. Se sim, em que período da sua vida (entre que idades)? Dos ____ anos aos ____ anos.

14. Consome ou alguma vez consumiu água de “poço” ou “mina”?

☐ Não

☐ Sim

14.1. Se sim, em que período da sua vida (entre que idades)? Dos ____ anos aos ____ anos.

14.2. Toma ou alguma vez tomou suplementos vitamínicos (por exemplo: vitamina C, E, carotenóides) ou multivitamínicos?

☐ Não

☐ Sim

14.2.1. Se sim, quais? _____.

14.2.2. Em que período da sua vida (entre que idades)? Dos ____ anos aos ____ anos.

15. Fuma ou alguma vez fumou?

☐ Não

☐ Sim

☐ Sim, mas actualmente já não fuma. Deixou de fumar há quanto tempo? ____ anos.

15.1. Se sim, com que idade começou a fumar? ____ anos.

15.2. Durante quanto anos fuma/fumou? ____ anos.

15.3. Quantos cigarros, em média, por dia fuma/fumou? ____ cigarros por dia.

16. Consome ou alguma vez consumiu álcool regularmente?

☐ Não

☐ Sim

☐ Sim, mas actualmente não consome. Deixou de consumir álcool há quanto tempo? ____ anos.

16.1. Se sim, com que idade começou a consumir álcool regularmente? ____ anos.

16.2. Durante quanto anos consome/consumiu álcool regularmente? ____ anos.

16.3. Que quantidade de álcool, em média, consome/consumia, por dia?

☐ Menos de um copo por dia

☐ 3 copos/dia

☐ 1 copo/dia

☐ + de 3 copos/dia

☐ 2 copos/dia

16.4. Que tipo de bebidas preferencialmente consome/consumia?

☐ Bebidas brancas (whisky, licores, aguardente, “bagaço”, ...)

☐ Vinho tinto

☐ Cerveja

☐ Vinho branco

☐ Outra: _____

17. Consome ou alguma vez consumiu café regularmente?

☐ Não

☐ Sim

☐ Sim, mas actualmente não consome. Deixou de consumir café há quanto tempo? ____ anos.

17.1. Se sim, com que idade começou a consumir café regularmente? ____ anos.

17.2. Durante quanto anos consome\consumiu café regularmente? ____ anos.

17.3. Que quantidade de café, em média, consome\consumia, por dia? ____ chávenas/dia.

18. Consome ou alguma vez consumiu chá regularmente?

☐ Não

☐ Sim

☐ Sim, mas actualmente não consome. Deixou de consumir chá há quanto tempo? ____ anos.

18.1. Se sim, com que idade começou a consumir chá regularmente? ____ anos.

18.2. Durante quanto anos consome\consumiu chá regularmente? ____ anos.

18.3. Que quantidade de chá, em média, consome\consumia, por dia? ____ chávenas/dia

19. Pratica ou alguma vez praticou exercício físico regularmente (incluindo caminhar)?

☐ Não

☐ Sim

☐ Sim, mas actualmente não pratico. Deixou de praticar exercício há quanto tempo? ____ anos.

19.1. Se sim, durante quanto anos pratica\praticou exercício físico regularmente? ____ anos.

19.2. Com que frequência pratica\praticava exercício físico?

☐ Diariamente

☐ Três vezes por semana

☐ Duas vezes por semana

☐ Uma vez por semana

☐ Menos de quatro vezes por mês

☐ Menos de uma vez por mês

20. Com que tipo de actividades normalmente ocupa os seus tempos livres?

☐ Ler, escrever

☐ Tv, rádio, computador

☐ Actividade física\Desporto

☐ Caminhar\Passear

☐ Conversar com os amigos

☐ Outras: _____

21. Já alguma vez sofreu de (lhe foi diagnosticada):

- ☐ Depressão
- ☐ Infecções (ex. febre tifóide, polio, meningite, tuberculose, herpes, ...)
- ☐ Traumatismos cranianos (com perda de consciência)
- ☐ Hipertensão arterial (tensão arterial elevada)
- ☐ Hipercolesterémia (colesterol elevado)
- ☐ Diabetes
- ☐ Obesidade (excesso de peso)
- ☐ Envenenamento (por exemplo: medicamentos, monóxido de carbono, drogas,...)
- ☐ Outras doenças neurológicas (por exemplo: acidente vascular cerebral - AVC, esclerose múltipla, epilepsia, ...)
- ☐ Doença oncológica (tumores)
- ☐ Outras doenças: _____

22. Tem algum familiar seu com Doença de Parkinson?

- ☐ Não
- ☐ Sim

22.1. Se sim, qual o grau de parentesco? _____.

Anexo VII

Consentimento Informado

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Considerando a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial (Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000)

Designação do Estudo:

“ Factores de Risco da Doença de Parkinson”

Eu, abaixo-assinado, (nome completo) _____
_____, compreendi a explicação que me foi fornecida acerca do meu caso clínico e da investigação que se tenciona realizar, bem como do estudo em que serei incluído. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e de todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada versou os objectivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de recusar a todo o tempo a minha participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Por isso, consinto que me seja aplicado o questionário proposto pelo investigador.

Data: ____ / _____ / 200__

Assinatura::

O Investigador responsável:

Duarte Rafael Sampaio Pereira

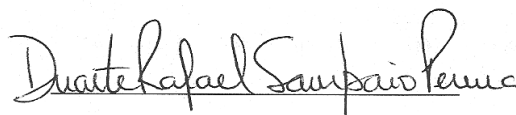
Anexo VIII

Autorização da Comissão de Ética do Hospital S. João – Porto

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, abaixo-assinado, Duarte Rafael Sampaio Pereira, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos.

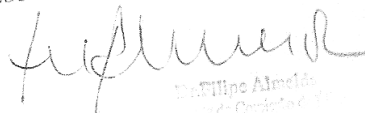
Porto, 10 de Abril 2002


O INVESTIGADOR PRINCIPAL

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA DO HOSPITAL DE S. JOÃO

emitido na reunião de 14 / Julho / 2006

Aprovado por unanimidade o parecer do Relator,
pelo que esta Comissão nada tem a opor à
realização deste projecto de investigação.


Dr. Filipe Almeida
Médico-Cirurgião

