

FACTORES DE RISCO DA DOENÇA DE PARKINSON

Um Estudo Epidemiológico*

Duarte PEREIRA, Carolina GARRETT

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, semelhantes 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.

D.P.: Serviço de Higiene e Epidemiologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto
C.G.: Serviço de Neurologia. Hospital de S. João. Porto

© 2010 CELOM

SUMMARY

RISK FACTORS FOR PARKINSON DISEASE

An Epidemiologic Study

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.

*Trabalho original no âmbito do Mestrado em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

The purpose of this study was to investigate possible 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 neurotoxin 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 ($p = 0,001$). Sex and age adjusted logistic regression showed as potential risk factors, a positive family history of PD (odds ratio [OR] = 9,996; 95% confidence interval [CI] = 2,19-45,597), 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.

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 prevalências 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 de Dias et al³, identificou uma prevalência de 130/100000; o Observatório Nacional de Saúde, em 2005, apresentou uma prevalência auto-declarada de 392,4/100000⁴.

A DP, descrita inicialmente por James Parkinson em 1817, é uma doença neurológica crónica caracterizada por degeneração de neurónios dopaminérgicos no sistema nigroestriado⁵. Na DP, a perda da activação dopaminérgica do estriado é, provavelmente, responsável pelas características motoras da DP: tremor em repouso, rigidez, bradicinésia e instabilidade postural, tendo estas alterações um início unilateral e uma progressão assimétrica⁶.

Apesar dos vários estudos realizados nas últimas décadas, a(s) causa(s) da DP não se encontram totalmente esclarecidas⁷. 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 DP⁵. Os resultados de alguns estudos dão suporte à hipótese de uma etiologia multifactorial para DP, com factores ambientais agindo sobre um indivíduo geneticamente susceptível, no entanto, alguns estudos apresentam resultados contraditórios^{5,8-10}. Até à pre-

sente data não existem estudos em Portugal acerca dos eventuais factores de risco da DP. Este estudo tem como principal objectivo identificar os potenciais factores de risco e os factores protectores associados à DP, utilizando um estudo caso-controlo de base hospitalar.

PARTICIPANTES E MÉTODOS

O estudo realizado é do tipo caso-controlo de base hospitalar, tendo decorrido entre Dezembro de 2005 e Outubro de 2007. Os casos foram obtidos entre os indivíduos, de ambos os sexos, acompanhados pelo Serviço de Neurologia do Hospital S. João – Porto (casos prevalentes de base hospitalar), com diagnóstico de DP idiopática, feito por um neurologista com base nos critérios de diagnóstico da United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB)¹¹.

Os controlos foram seleccionados também em base hospitalar, representativos da mesma população que os casos, de ambos os sexos, sem doença neurológica, oncológica ou vascular, 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. Para além disso, quer casos, quer controlos, 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.

Instrumentos de Avaliação

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 potenciais 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 em 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, metais e produtos químicos, tóxicos e solventes* (exposto ou não exposto e tempo de exposição); *Consumo de água de mina ou poço*: (consumo e duração do consumo); *Hábitos tabágicos* (consumo, início, duração e frequência); *Consumo de café, chá e álcool* (consumo, início, duração e frequência); *Prática de exercício físico* (início, duração e frequência);

Em relação aos casos foi também recolhida informação acerca da história de DP (início, anos de evolução, medicação, sintomatologia); o estadio da doença foi avaliado através da escala modificada de *Hoehn and Yahr*¹² e a avaliação funcional segundo a escala *Schwab and England Activities of Daily Living*¹³.

Recolha da Informação

No que diz respeito aos casos a recolha de informação foi efectuada aquando da consulta de Doenças do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital de S. João. Relativamente aos controlos, os questionários foram aplicados aos indivíduos em tratamento de fisioterapia no Serviço de Medicina Física de Reabilitação do Hospital de S. João Porto.

Análise Estatística

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. 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 *Odds Ratio* e Intervalo de Confiança a 95%.

Aspectos Éticos

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. O estudo está livre de quaisquer conflitos de interesse.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi constituída por 264 indivíduos, 88 casos de indivíduos com DP e 176 controlos.

A média das idades nos casos foi de $64,483 \pm 9,461$ anos, 30 (34,1%) eram mulheres e 58 (65,9%) homens. A maioria (81,8%) dos indivíduos era casada, 59,8% residentes em ambiente urbano, 11,5% em ambiente sub-rural e 28,7% em ambiente rural.

Os casos apresentavam uma média de evolução da doença de $6,321 \pm 4,088$ anos (mínimo de 1 ano e um máximo de 20 anos); 13 casos (14,8%) apresentavam formas tremóricas, 30 (34,1%) formas acinético-rígidas e 45 (51,1%) formas mistas de DP. 73,1% dos indivíduos estavam medicados com levodopa em doses inferiores ou iguais a 600mg, ao passo que 16,7% efectuam dosagens superiores a 600mg de levodopa. Apenas 10,2% efectuavam terapêutica antiparkinsoniana não associada a fármacos adjuvantes. Estes eram em 37,2% anti-depressivos, em 7% benzodiazepinas e em 7% neurolépticos. A grande maioria dos casos (95,5%) estava em estádios inferiores ou iguais a três na escala modificada de *Hoehn and Yahr*, sendo que 83% dos indivíduos se encontravam entre o estágio 1,5 e 3. Sob o ponto de vista funcional 92,1% dos indivíduos apresentam uma capacidade funcional igual ou superior a 70% da escala *Schwab and England Activities of Daily Living*.

Relativamente aos controlos a média das idades foi de $63,040 \pm 10,526$ anos, 60 mulheres e 116 homens, 69,9% eram casados, 65,9% residentes em ambiente urbano, 15,9% em ambiente sub-rural e 18,2% em ambiente rural. Através do teste *t* paramétrico, foi possível verificar que não existiam diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,281$) entre a idade em casos e controlos.

Relativamente aos possíveis factores de risco/ou protectores da DP, os resultados são apresentados no Quadro 1, com a comparação através do teste de Qui-quadrado.

Quadro 1 – 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	18 – 20,5%	13 – 7,4%	0,002
Não	70 – 79,5%	163 – 92,6%	
Grau de Parentesco			
1º grau	13 – 72,2%	5 – 38,5%	0,060
2º e 3º grau	5 – 27,8%	8 – 61,5%	
Profissão			
White collar	14 – 18,4%	68 – 40,2%	0,001
Blue collar	62 – 81,6%	101 – 59,8%	
Habilitações literárias			
<5 anos	64 – 75,3%	107 – 61,1%	0,076
5-11 anos	11 – 12,9%	38 – 21,7%	
>11 anos	10 – 11,8%	40 – 17,1%	
Viver em Ambiente rural			
Sim	57 – 67,1%	93 – 53,4%	0,037
Não	28 – 32,9%	81 – 46,6%	
Viver/trabalhar perto de uma Indústria			
Sim	21 – 24,1%	22 – 12,6%	0,017
Não	66 – 75,9%	153 – 87,4%	
Exposição a pesticidas/herbicidas/insecticidas			
Sim	33 – 38,4%	30 – 17,1%	< 0,001
Não	53 – 61,6%	145 – 82,9%	
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%	
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%	
IMC			
< 30 (kg/m ²)	78 – 89,7%	145 – 82,4%	0,122
≥ 30 (kg/m ²)	9 – 10,3%	31 – 17,6%	

Quadro 2 – Teste de Mann-Whitney para amostras independentes entre ocorrência de DP e duração e intensidade dos factores de risco

Factores de risco	Mediana Casos	Mediana Controlos	Teste Mann-Whitney <i>p</i>
Período que viveu em ambiente rural	34,000	21,000	< 0,001
Período que viveu/trabalhou perto de uma indústria	30,000	23,000	0,007
Período de exposição a pesticidas/herbicidas e insecticidas	30,000	27,000	< 0,001
Período de exposição a metais	30,000	25,000	0,027
Período de exposição a químicos, tóxicos e solventes	30,500	25,000	0,027
Período de consumo de água do poço ou mina	40,000	20,500	0,004
Período de consumo de tabaco	36,000	39,000	0,012
Quantidade de consumo de tabaco (nº cigarros/dia)	10,000	12,000	0,125
Período de consumo de álcool	50,000	42,000	0,396
Quantidade de consumo de álcool(copos/dia)	2,000	2,000	0,880
Período de consumo de café	40,000	44,000	< 0,001
Quantidade de consumo de café(chávenas/dia)	2,000	2,000	0,003
Período de consumo de chá	32,000	57,000	< 0,001
Quantidade de consumo de chá(chávenas/dia)	1,000	1,000	< 0,001
Período de prática de exercício físico	14,500	40,000	0,823

No Quadro 2 são apresentados os resultados dos testes de comparação entre amostras independentes, entre casos e controlos e a duração (anos) e intensidade das diferentes variáveis avaliadas.

Através dos quadros anteriores foi possível observar algumas diferenças estatisticamente significativas: Um maior número de casos apresentava história familiar positiva de DP ($p = 0,002$) comparativamente com os controlos. As profissões manuais (*blue collar*) ($p = 0,001$) e habitação em ambiente rural ($p = 0,037$) era mais frequente entre os casos, o mesmo acontecendo com a exposição a agentes potencialmente neurotóxicos. Os casos apresentavam maior exposição a pesticidas, insecticidas e herbicidas ($p < 0,001$), metais ($p = 0,091$), tóxicos e solventes ($p = 0,011$). Pelo contrário os consumos de café ($p = 0,036$) e de chá ($p = 0,001$) eram estatisticamente superiores nos controlos comparativamente com os casos.

A análise através de regressão logística dos factores de risco, foi efectuada utilizando o método de *Enter*, ajustando para a idade, o sexo e habilitações literárias e é apresentada no Quadro 3. Analisando as variáveis independentes incluídas no modelo, verifica-se que a história fa-

miliar ($p = 0,003$; 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.

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 explicar⁵. Genes, factores ambientais e envelhecimento constituem um complexo *puzzle* por desvendar. Neste estudo exploramos o efeito de diversos factores de risco seleccionados após uma revisão bibliográfica numa amostra de base hospitalar da população portuguesa.

Nesta amostra a história familiar positiva de DP é consistentemente associada a um risco acrescido da doença. A presença de história familiar de DP foi significativamente maior nos casos em relação aos controlos ($p = 0,002$)

Quadro 3 – Regressão logística entre a ocorrência de DP e factores de risco

Variáveis	B	SE (Erro-padrão)	p	Odds-Ratio*	IC 95%
História Familiar positiva de DP	2,302	0,774	0,003	9,996	2,191-45,597
Grau de Parentesco (Familiar em 1º grau com DP)	1,343	1,060	0,205	3,832	0,480-30,583
Profissão manual (blue collar)	1,378	0,442	0,002	3,967	1,670-9,426
Viver em Ambiente rural	0,152	0,387	0,694	1,165	0,545-2,488
Viver/trabalhar perto de uma Indústria	0,811	0,463	0,080	2,250	0,908-5,578
Exposição a pesticidas/herbicidas e insecticidas	0,963	0,411	0,019	2,619	1,170-5,862
Exposição a metais	0,833	0,495	0,092	2,301	0,873-6,066
Exposição a químicos, tóxicos e solventes	-0,184	0,432	0,670	0,832	0,357-1,940
Consumo de água do poço ou mina	0,058	0,372	0,875	1,060	0,512-2,196
Consumo de suplementos vitamínicos	0,233	0,391	0,550	1,263	0,587-2,717
Hábitos tabágicos	-0,345	0,422	0,414	0,708	0,310-1,620
Consumo de álcool	-0,116	0,388	0,764	0,890	0,416-1,903
Consumo de café	-0,325	0,403	0,420	0,722	0,328-1,592
Consumo de chá	-1,033	0,365	0,005	0,356	0,174-0,727
Prática de Exercício físico	0,318	0,375	0,398	1,374	0,658-2,867
Constante	-2,943	1,061	0,006	0,053	

*Ajustado para sexo, idade e nível de escolaridade

constituindo factor de risco para a doença (OR = 9,996; $p = 0,003$). Parentesco em primeiro grau correspondia um risco acrescido de 3,832. Este achado pode reflectir uma predisposição genética, uma causa puramente genética ou uma partilha familiar de factores de risco¹⁴.

Na última década a descoberta de vários genes em diversos casos hereditários abriram novas perspectivas na compreensão da etiologia da doença. Contudo nas formas esporádicas não tem sido possível encontrar uma base genética consistente. De facto, Tanner et al¹⁵ 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 DP¹⁰.

Alguns autores^{10,16,17} colocam a hipótese das profissões manuais (*blue collar*) e os factores ambientais inerentes a essa mesma profissão, poderem actuar como factores de risco da DP. Os resultados obtidos neste estudo

vão de encontro a esta hipótese com uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,001$), apresentando os casos um maior número de profissões manuais, que correspondem a uma probabilidade de risco de 3,967 (IC 95% = 1,670-9,426). A associação entre a DP e alguns tipos de actividades como a agricultura, pesca, indústria química, eléctrica e têxtil, actividades poderá estar relacionada com uma maior exposição a produtos e agentes químicos ou tóxicos eventualmente responsáveis por mecanismos de neurodegeneração^{14,17}. Nesta linha verificou-se neste estudo uma maior exposição dos casos a pesticidas, herbicidas e insecticidas (OR = 2,619 (IC 95% = 1,170-5,862). A exposição a metais ($p = 0,091$), químicos, tóxicos e solventes ($p = 0,011$) foi também superior nos casos do que nos controlos, 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). Até à data, diferentes exposições a diferentes produtos químicos, metais, tóxicos e solventes foram estudadas e avaliadas em termos de factores de risco para a DP¹⁸. A constatação da exposição prolongada à pró-toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) provoca parkinsonismo em humanos e não humanos⁹ foi o grande motor deste tipo de investigações. Estudos em ratos permitiram verificar que alguns compostos provocam degeneração selectiva dos neurónios da substância negra com formação de inclusões citoplasmáticas, induzidas pelos complexos mitocondriais do tipo I^{16,19}. As enzimas metabolizantes xenobióticas (XMEs) 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 a estes agentes resulta de um mecanismo *genético-químico* envolvendo as XMEs⁹. 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 no complexo I da cadeia mitocondrial, potencialmente causadas por mecanismos neurotóxicos de exposição a estes agentes^{18,19}.

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 negra⁹. A peroxidacão dos lípidos está aumentada na substância negra em indivíduos com DP, sugerindo que os radicais livres estarão implicados na neurodegeneração²⁰. 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 ($p = 0,555$). Estes agentes anti-oxidantes poderão não contribuir em termos de neuroprotecção uma vez que são hidro-solúveis e necessitam de transporte activo para o sistema nervoso central²⁰. Zhang et al²¹ 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 utilizando um instrumento válido e fiável de avaliação de hábitos/consumo alimentares anterior (e não de consumo de suplementos).

O consumo de água de mina ou poço foi implicado como um possível factor de risco para a DP, mas com re-

sultados nem sempre concordantes¹⁰. 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 DP¹⁶. 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 consumo moderado de álcool tem revelado efeito protector, por exemplo, nas doenças cérebro-cardio-vasculares, provavelmente relacionadas com as propriedades anti-oxidantes dos componentes fenólicos, presentes em algumas bebidas alcoólicas²². No presente estudo nem o consumo ($p = 0,425$), nem o período ($p = 0,396$) nem a quantidade ($p = 0,880$) foi diferente 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).

Neste estudo constatou-se um maior consumo tabaco nos controlos que se aproximou de significado estatístico ($p = 0,052$), não se revelando no entanto com factor protector ($p = 0,414$; OR = 0,708). O consumo de tabaco tem sido associado em vários estudos epidemiológicos como factor protector da DP^{16,20,23}. Diversos mecanismos têm sido considerados, tais como, efeitos protector da nicotina sobre neurónios¹⁰, inibição da degeneração neuronal, causada pelos radicais livres pelo do monóxido de carbono e inibição da MAO-B. Numa meta-análise realizada por Hernán et al²³, comparando com os indivíduos que nunca fumaram, existia 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). Estes resultados têm sido contestados por vieses de informação e de selecção^{23,24}. Para além disso, 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 global.

O consumo de café tem também sido avaliado como um possível factor protector da DP^{22,25}. Este efeito tem sido relacionado com a inibição dos receptores da adeno-

sina tipo A2a pela cafeína¹⁰. No presente estudo observou-se um maior consumo de café nos controlos ($p = 0,036$), maior período de consumo e quantidade de consumo, sugerindo um efeito protector ($p = 0,420$ OR = 0,722), no entanto, não estatisticamente significativo. Hernán et al²³ analisando 44 estudos caso-controlo e quatro 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.

Relativamente ao consumo de chá e o risco de DP, alguns estudos sugeriram recentemente uma relação protectora. Por exemplo Hu et al²⁵ verificaram que o consumo de chá 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). Este efeito poderá relacionar-se com actividade anti-oxidante, efeito neuroprotector relacionado com os componentes fenólicos, particularmente os flavenóides, inibição da COMT ou ainda, à semelhança do café, com a inibição dos receptores da adenosina A2a^{25,26}.

O exercício físico tem sido elemento de avaliação, pelo seu efeito benéfico, nas mais diferentes áreas clínicas, inclusive em doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer²⁷. Na DP, existem poucos estudos que avaliem a prática de exercício físico, apresentando resultados contraditórios^{9,27}. No presente estudo nem a prática ($p = 0,763$), nem a frequência ($p = 0,316$), nem a duração ($p = 0,823$) de exercício físico foi diferente entre casos e controlos não constituindo um potencial factor protector para a DP ($p = 0,398$; OR = 1,374).

Análise e Discussão Metodológica

Os estudos epidemiológicos são de extrema utilidade para a compreensão da patogenia de uma doença^{5,9}, apresentando, no entanto, diversos problemas. Um dos primeiros é a dificuldade em atingir-se uma amostra com o tamanho ideal (segundo Priyadarshi et al²⁸ para um *odds ratio* $\geq 2,0$ a amostra deverá ter, pelo menos, 400 casos e 400 controlos). A amostra deste estudo foi constituída por 274 indivíduos (88 casos e 176 controlos). A dificuldade de recrutamento de casos e a necessidade de excluir casos e controlos por diversas razões (aptidão cognitiva, presença de doenças concomitantes, idade), não permitiu uma amostra maior.

Outro problema tem a ver com o viés de memória, uma vez que se procuraram avaliar exposições e hábitos ocorridos há vários anos^{8,29}. Para além disso, é provável que os indivíduos com DP atribuam maior relevância a eventos e exposições do passado comparativamente com os

controlos²⁰. A qualidade da informação relativa a acontecimentos e exposições decorridas há muitos anos, tende a ser mais reduzida, podendo levar a enviesamento de resultados⁹.

Outro factor que possivelmente pode ter influenciado os resultados foi a auto-administração dos questionários¹⁶. Apesar da exclusão dos casos com deterioração cognitiva o baixo nível educacional da amostra poderá ter influenciado os resultados obtidos, uma vez que 62,2% do total da amostra tinha menos de cinco anos de escolaridade. Outro problema colocado por alguns autores tem a ver com o diagnóstico correcto da DP^{24,30}. Neste estudo tentou-se minorar este problema recrutando doentes numa consulta de Doenças do Movimento que utiliza os critérios da *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*¹¹. A selecção dos controlos foi também outro aspecto tido em através do recrutamento de controlos de base hospitalar não relacionados com os casos, mas representativos da mesma população.

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 neurotóxicas¹⁹. Brown et al⁹ 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.

CONCLUSÃO

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. Neste estudo, apesar de questões metodológicas relacionadas com o baixo poder amostral e potenciais viés de selecção e informação, as associações vão de encontro com estudos anteriores, confirmando na população portuguesa um risco aumentado relacionado essencialmente com a história familiar e exposição a diferentes substâncias potencialmente neurotóxicas nomeadamente pesticidas, herbicidas e insecticidas. De igual forma salienta-se a identificação, como possível factor protector na DP, o consu-

mo de chá potencialmente relacionado com o efeito antioxidante e neuroprotector dos polifenóis.

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 nigroestriada 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. 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.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às neurologistas, Maria José Rosas, Sara Vieira e Fernanda Simões e a todos os participantes no estudo, em especial aos indivíduos com doença de Parkinson pela sua colaboração.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

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 et al: 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 Epidemiol* 1994;10(6):763-7
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 et al: Case-control study of environment risk factors for Parkinson's disease in Belgium. *Eur J Epidemiol* 2003;18(12):1133-42
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
8. ZHIGAO H, FUENTE FERNANDEZ R, STOESSL AJ: Etiology of Parkinson's Disease. *Can J Neurol* 2003;Suppl 1:S10-S18
9. BROWN RC, LOCKWOOD AH, SONAWANE BR: Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Env Health Perspectives* 2005;113(9):1250-6
10. LOGROSCINO G: The role of Early life environmental risk factors in Parkinson's disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect* 2005;113:1234-8
11. GELB DJ, OLIVER E, GILMAN S: Diagnostic Criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-9
12. HOEHN MM, YAHR MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurol* 1967;17:427-442
13. SCHWAB RS, ENGLAND AC: Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. *Psychol Med* 1987;17:899-904
14. TANNER CM, ASTON DA: Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2000;13(4):427-430
15. TANNER CM, OTTMAN R, GOLDMAN S et al: Parkinson's disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999;281(4):341-6
16. WERNECK AL, ALVARENGA H: Genetics, Drugs and Environmental Factors in Parkinson's Disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57(2-B):347-355
17. 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):564-571
18. DI MONTE DA: The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? *Lancet Neurol* 2003;2:531-38.
19. PAOLINI M, SAPONE A, GONZALEZ F: Parkinson's disease, pesticides and individual vulnerability. *Trends in Pharmacology Sciences* 2004;25(3):124-130
20. CHAN DK, MELLICK GD, HUNG WT, WOO J: Genetic and environmental risk factors and their interactions for Parkinson's disease in a Chinese population. *J Clin Neuroscience* 2003; 10(3):313-8
21. ZHANG SM, HERNAN MA, CHEN H, SPIEGELMAN D, WILLETT WC, ASCHERIO A: Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurol* 2002;59(8):1161-1619
22. 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 Epidemiol* 2002;155(8):732-8
23. 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
24. BORNEBROEK M, BRETELER M: Studying risk factors for Parkinson disease. *Eur J Epidemiol* 2003;18:1113-4

25. HU G, BIDEL S, JOUSILAHTI P, ANTIKAINEN R, TUOMI-LEHTO J: Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(15):2242-2248
26. WEINREB O, MANDEL S, AMIT T, YODIM M: Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Nutricional Biochemistry* 2004;15:506-516
27. 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;77:1318-22
28. PRIYADARSHI A, KHUDER SA, SCHAUB EA, PRIYADARSHI SS: Environmental risk factors and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Environ Res* 2001;86(2):122-7
29. CHAN KY, CORDATO D, BUI T, MELLICK G: Comparison of Environmental and Genetic Factors for Parkinson's disease between Chinese and Caucasian. *Neuroepidemiol* 2004;23:13-22
30. TAYLOR CA, SAINT-HILAIRE MH, CUPPLES LA et al: 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):742-9