

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Avaliação de Fatores Ambientais quanto a Risco, Proteção e
Mortalidade na Doença de Parkinson: um Estudo Observacional
sobre Chimarrão e Pesticidas

MÁRCIO SCHNEIDER MEDEIROS

Porto Alegre

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Avaliação de Fatores Ambientais quanto a Risco, Proteção e
Mortalidade na Doença de Parkinson: um Estudo Observacional
sobre Chimarrão e Pesticidas

MÁRCIO SCHNEIDER MEDEIROS

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello
Rieder

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção de Doutor em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, Programa de Pós-graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Medeiros, Márcio Schneider
Avaliação de Fatores Ambientais quanto a Risco,
Proteção e Mortalidade na Doença de Parkinson: um
Estudo Observacional sobre Chimarrão e Pesticidas /
Márcio Schneider Medeiros. -- 2020.
107 f.
Orientador: Carlos Roberto de Mello Rieder.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. doença de Parkinson. 2. illex paraguariensis. 3.
pesticidas. 4. fator de risco. 5. mortalidade. I. de
Mello Rieder, Carlos Roberto, orient. II. Título.

Epígrafe:

“Talvez nossa maior distinção como espécie seja nossa capacidade, única entre os animais, de tomar decisões contra-evolutivas.”

Jared Diamond

Agradecimentos

Antes de tudo, gostaria de agradecer à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, instituição pública que me proporcionou formação profissional e acadêmica gratuita e de qualidade, e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre onde passei meus anos de estudo e trabalho, desde a faculdade até a pós-graduação. Esse hospital é um lugar onde os pacientes são generosos a ponto de aceitar participar de nossas pesquisas.

Quero também agradecer aos profissionais que começaram como professores e que hoje são meus colegas de profissão: primeiro meu orientador, Carlos Roberto de Mello Rieder, que já havia sido meu orientador no mestrado e figura importante na minha escolha pelos distúrbios do movimento. Artur Schumacher Schuh, que foi essencial no desenvolvimento desse projeto e me auxiliou em todas as etapas do doutorado, atuando como um co-orientador. Thais Monte que foi extremamente importante na minha formação complementar em distúrbios do movimento.

Quero agradecer à Profa. Arlete Hilbig e à Profa. Liana Lisboa Fernandez, minhas professoras de doenças neurodegenerativas durante toda a residência, e que até hoje fazem parte da minha vida como neurologista, permitindo que eu continue aprendendo com elas.

A Marina Coutinho Augustin foi uma das grandes descobertas desses 4 anos de doutorado. Esteve comigo durante todo esse período, com todas as dificuldades que a vida pode trazer e, ainda por cima, me ajudou lendo tudo que eu escrevi nesse trabalho. A companhia, o carinho e a disposição de contribuir sempre que precisei. Uma pessoa simplesmente incrível.

Agradeço à minha família querida que foi tão importante nesses anos de doutorado. Meu irmão Vinicius, que recém terminou o seu doutorado esse final de ano em Londres, e minha irmã Juliana, que termina o doutorado ano que vem, são pessoas maravilhosas que, perto ou longe, estão sempre próximos e disponíveis para qualquer situação. Minha mãe, Eliane, me dá todo o apoio e amor do mundo, me incentiva a buscar coisas novas e me ajuda a pensar as próximas decisões da vida. Sempre atenta às necessidades da família, ainda leu essa tese duas vezes em busca de todas as correções necessárias.

E tem um agradecimento especial, que na verdade é uma homenagem, para meu pai, Renato. Ele partiu ano passado e deixou um vazio enorme nas nossas vidas. Ele certamente foi um exemplo a se seguir, mas quero destacar aqui nessa tese, o exemplo que ele foi na vida acadêmica na UFRGS. Professor dedicado, orientador presente e ativo, sempre em busca de conhecimento que levasse algo positivo para a sociedade e principalmente para a vida no campo, para o agricultor mais simples, de maneira sustentável. Me sinto ainda mais perto dele nesse momento ao aproximar a neurologia da agricultura, nesse estudo sobre café, chimarrão e o uso de agrotóxicos. Ele, que poderia ter contribuído tanto com o seu conhecimento na área, infelizmente não está aqui para presenciar esse momento. Quero deixar registrado nesse trabalho, na minha tese de doutorado que inclui um pequeno pedaço de agronomia, toda minha admiração por ele e minha saudade.

Por fim, agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UFRGS.

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson (DP) apresenta fisiopatologia complexa com prováveis interações gene-ambiente. Fatores ambientais, como a cafeína presente no chimarrão (*Ilex paraguariensis*) e os pesticidas usados na agricultura, são investigados na DP e podem mudar o risco de desenvolver a doença e a sua gravidade.

Métodos: Um grupo de 177 pacientes com DP foi acompanhado no ambulatório de distúrbios do movimento do HCPA. Pacientes responderam questionário de exposições ambientais e informações sociodemográficas. Foram usados dados de exame neurológico (UPDRS completa), escalas de funcionalidade e avaliação cognitiva.

Resultados: Primeiro artigo encontrou associação inversa entre consumo de chimarrão e DP. Indivíduos que ingerem altas doses de chimarrão diariamente (> 6 cuias/dia) tiveram associação significativa (OR = 0.40, 95% CI = 0.21-0.73, $P = 0.003$). O segundo artigo encontrou maior mortalidade nos pacientes com DP que apresentavam exposição ocupacional a pesticidas (HR = 2.32, 95% CI = 1.15, 4.66, $P = 0.02$). Esses dados foram controlados para outras exposições ambientais (cafeína e tabagismo) e para dados socioeconômicos que influenciam mortalidade.

Conclusão: O consumo de chimarrão está inversamente associado com a DP em indivíduos com alto consumo diário, provavelmente pelo seu conteúdo de cafeína. A exposição ocupacional a pesticidas traz maior mortalidade em pacientes com DP independente de fatores de confusão.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, *Ilex paraguariensis*, pesticidas, fator de risco, mortalidade

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) has a complex pathophysiology with probable gene-environment interactions. Environmental factors, such as caffeine in *chimarrão* (*Ilex paraguariensis*) and pesticides used in agriculture, are investigated in PD and can change the risk of developing the disease and its severity.

Methods: A group of 177 patients with PD was followed in the movement disorders clinic from HCPA. Patients answered an environmental exposure questionnaire and gave sociodemographic information. Data from a neurologic examination (complete UPDRS), a functionality scale and a cognitive evaluation were used.

Results: In the first article, it was found an inverse association of *chimarrão* intake and PD. Individuals who consume daily high amounts of *chimarrão* (> 6 *cuías/day*) were significantly associated (OR = 0.40, 95% CI = 0.21-0.73, $P = 0.003$). In the second article, it was found higher mortality rates in PD patients who had occupational exposure to pesticides (HR = 2.32, 95% CI = 1.15, 4.66, $P = 0.02$). These data were controlled for different environmental exposures (caffeine and smoking) and for socioeconomic factors that influence mortality.

Conclusion: *Chimarrão* intake is inversely associated with PD in individuals with high daily consumption, probably due to its caffeine content. Pesticide occupational exposure brings higher mortality rates in PD patients independent of confounding factors.

Keywords: Parkinson's disease, *Ilex paraguariensis*, pesticides, risk factor, mortality

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégia para localizar e selecionar as informações

Figura 2 – Processos envolvidos na fisiopatologia da doença de Parkinson

Figura 3 – Mecanismo de ação comum à classe dos pesticidas

Figura 4 – Mecanismo de ação da cafeína

Figura 5 – Produção e consumo de *Ilex paraguariensis*

Figura 6 – Folhas e frutos da árvore de *Ilex paraguariensis*

Figura 7 – Marco conceitual

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores de risco e proteção já estudados na doença de Parkinson e seus mecanismos de ação

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACG: Ácido clorogênico

ADORA2A: Gene que codifica o receptor de Adenosina 2a

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AU: Ácido Úrico

CAT: Enzima catalase

CL: Corpos de Lewy

DAT: Transportador de dopamina

DJ-1: Protein deglycase DJ-1 (gene relacionado à doença de Parkinson recessiva)

DP: Doença de Parkinson

GBA: Gene da doença de Gaucher

IP: *Ilex paraguariensis*

LRRK2: Leucine-rich repeat kinase 2 (gene relacionado à doença de Parkinson dominante)

L55M: Polimorfismo de atividade lenta da enzima PON1

MPP+: 1-metil-4-fenilpiridínio

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

PINK1: PTEN induced putative kinase 1 (gene relacionado à doença de Parkinson recessiva)

PON1: Enzima responsável pela metabolização de pesticidas organofosforados

SNC: Sistema nervoso central

SNCA: Gene da alfa-sinucleína

SOD: Enzima superóxido desmutase

TC: Traumatismo craniano

TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances (substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico)

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Escala Unificada de Pontuação da Doença de Parkinson)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	3
2.2 Doença de Parkinson	3
2.2.1 Epidemiologia.....	3
2.2.2 Etiologia.....	4
2.2.3 Fisiopatologia	5
2.2.4 Características clínicas e diagnóstico	6
2.2.5 Progressão e tratamento	7
2.2.6 Mortalidade.....	8
2.3 Fatores de risco ambientais	10
2.4 Fatores de proteção ambientais	11
2.5 Pesticidas	13
2.6 Cafeína	16
2.7 <i>Ilex paraguariensis</i>	18
3. MARCO CONCEITUAL.....	21
4. JUSTIFICATIVA.....	22
5. OBEJTIVOS	23
5.1 Objetivo geral.....	23
5.2 Objetivos específicos	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
7. RESULTADOS.....	32
7.1 Artigo 1.....	32
7.2 Artigo 2.....	45
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	69
10. ANEXOS.....	70
10.1. Questionário de fatores de risco e proteção ambiental.....	70
10.2. Questionário socioeconômico	77
10.3. Mini-exame do estado mental.....	82
10.4. Índice de comorbidade de Charlson	83

10.5 Schwab & England	84
10.6 UPDRS	85

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, atrás apenas da doença de Alzheimer, e tem uma prevalência mundial estimada de 3% na população acima de 60 anos. É uma doença progressiva que deve atingir cerca de 9 milhões de pessoas no mundo até o ano de 2030. Sua etiologia continua em investigação, e cerca de 90% dos casos são ainda considerados idiopáticos, com interações de fatores ambientais neurotóxicos com genes de suscetibilidade de cada indivíduo.

Os agentes ambientais trazem potenciais efeitos de proteção e de risco para desenvolver a DP. Dentre os fatores já estudados, pode-se destacar o efeito protetor de tabaco, cafeína, ácido úrico e exercício físico. Os fatores de risco com maiores evidências encontradas são pesticidas, solventes, metais pesados e traumatismo craniano. Este projeto tem ênfase em dois fatores altamente prevalentes no Brasil: cafeína presente no chimarrão e pesticidas.

A cafeína tem conhecido efeito protetor em diversas coortes que incluíram o consumo de café. Há, também, evidência de proteção em outras bebidas como chá preto, chá verde e erva mate na Argentina, com mecanismo de ação possivelmente através da cafeína em suas composições, apesar de conterem grandes quantidades de outras substâncias com efeito antioxidante. A *Ilex paraguariensis*, consumida no Brasil como infusão no chimarrão, tem se mostrado protetora em trabalhos com modelos de lesão oxidativa em animais e em cultura de células.

Quanto aos pesticidas, há fortes evidências de risco aumentado para DP com exposição ocupacional. Os mais estudados são paraquat – por apresentar estrutura similar ao MPTP, primeira toxina conhecida por causar parkinsonismo – e rotenone, que produz lesão mitocondrial. Atualmente, o glifosato vem tendo maior destaque nos estudos por ter associação com a DP e ser o herbicida mais vendido no mundo. Há dados recentes sobre glifosato alterando risco, progressão e até mortalidade na DP devido à sua utilização em grande quantidade nas plantações, principalmente de sementes geneticamente modificadas.

No Brasil, em especial no Rio Grande do Sul, a erva mate é consumida por grande parte da população através do chimarrão, sendo estimado que cerca de 30% das pessoas o consomem diariamente. No estado, há também uso significativo de pesticidas devido à forte participação da agricultura na economia, incluindo glifosato e paraquat, que ainda são legalmente usados no Brasil. Frente a esses dados, torna-se importante identificar os efeitos de proteção da cafeína do chimarrão e do risco dos pesticidas na nossa população com relação à DP.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura foca em algumas características específicas da doença de Parkinson e nos fatores ambientais que trazem chance de risco ou proteção para a doença de Parkinson. Foram incluídos também efeitos desses fatores ambientais sobre sintomas e progressão da doença. A estratégia de busca fundamentou-se na base de dados do PubMed. As buscas foram feitas pelos seguintes termos “Parkinson’s disease”, “environmental factor”, “caffeine”, “pesticide”, “smoking”, “ilex paraguariensis”, “oxidative stress”, “physiopathology”, “mortality”. Os resultados encontrados são apresentados na figura 1.

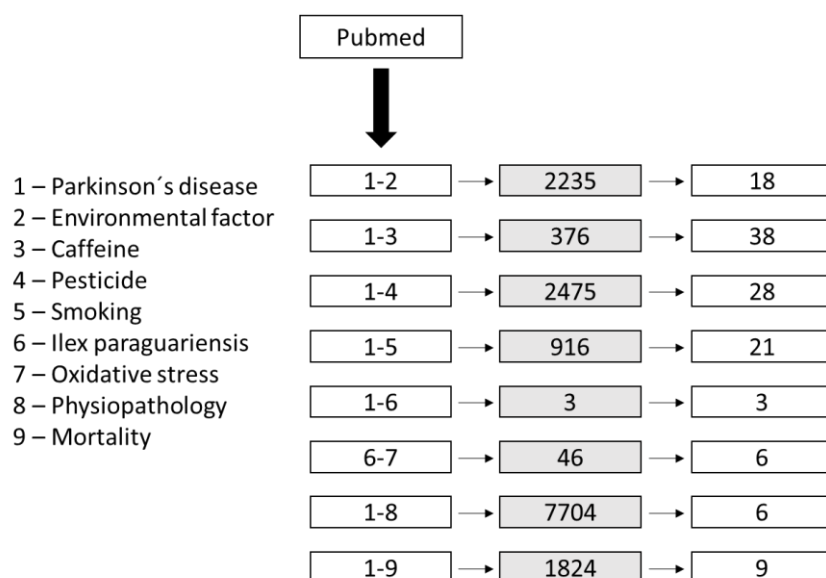


Figura 1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

2.2 Doença de Parkinson

2.2.1 Epidemiologia

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que possui distribuição semelhante em todos os grupos étnicos, com uma discreta predominância no sexo masculino. Atinge 1-3% da população acima de 65 anos e sua incidência e prevalência aumentam com o aumento da idade (1), passando de 14/100.000 de incidência na população em geral para 160/100.000 acima dos 65 anos (2). É a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, somente atrás da demência na doença de

Alzheimer (3) e, no Brasil, há apenas um estudo de base populacional que identificou uma prevalência de 3,3% de DP entre idosos acima de 64 anos (4). Embora predomine na faixa acima dos 60 anos, há casos em pacientes mais jovens, principalmente nas formas genéticas, que perfazem cerca de 10% dos casos (5). A DP atinge atualmente cerca de 5 milhões de pessoas no mundo e, por tratar-se de uma doença progressiva, com o aumento da população idosa, mais de 9 milhões de pessoas devem apresentar a doença em 2030 (6).

2.2.2 Etiologia

A etiologia da DP não foi desvendada até o momento. Existem diversas hipóteses que passam por toxicidade por fatores externos, mutações genéticas a interações gene-ambiente. Estudos epidemiológicos sugerem que aproximadamente 10% dos casos têm causa genética monogênica, que isoladamente já explica a etiologia da doença. Os genes mais comumente envolvidos são *LRRK2* (*leucine-rich repeat kinase 2*) e *SNCA* (alfa-sinucleína) nos casos de doença autossômica dominante, os genes Parkina, *PINK1* (*PTEN induced putative kinase 1*) e *DJ-1* (*Protein deglycase DJ-1*) nos casos de doença autossômica recessiva (7). Além dos genes causadores de doença, há outros que apenas conferem risco de desenvolver a DP. Entre eles, o principal gene conhecido é o gene *GBA* – responsável pela doença de Gaucher quando em homozigose, mas que, quando em heterozigose, aumenta a chance de desenvolver DP em aproximadamente cinco vezes (8). Outros genes que apresentam risco para a DP são o próprio *LRRK2*, sendo possível um fenômeno de penetrância incompleta que explique esse efeito (9). Há, atualmente, conhecimento de 26 polimorfismos que podem estar associados com o risco de desenvolver DP; esta informação poderá futuramente auxiliar na avaliação de risco de cada indivíduo desenvolver a DP (10).

Os demais 90% dos casos são considerados idiopáticos e têm sua etiologia provavelmente ligada a fatores ambientais, interagindo com os genes suscetíveis de cada paciente. Esses fatores, no entanto, não estão ligados à DP somente com risco aumentado de desenvolver a doença, mas também com proteção contra a DP em alguns casos (7). Muitos fatores ambientais já foram estudados em grandes coortes e apenas os que têm maior evidência de associação com a DP serão discutidos com maior detalhe no decorrer da revisão.

2.2.3 Fisiopatologia

A alteração patológica que marca a DP é a formação de agregados proteicos chamados de corpos de Lewy (CL), cuja composição é preponderantemente de alfa-sinucleína (8). A alfa-sinucleína está presente em grande quantidade nos núcleos da base, mas sua função não é totalmente compreendida (11). A presença dos CL está associada à morte neuronal em diversas áreas cerebrais, mas também é encontrada em outras áreas mais distantes, como o sistema nervoso entérico (12). No cérebro, a morte neuronal ocorre principalmente na substância *nigra*, onde se concentram neurônios dopaminérgicos, principais responsáveis pela liberação de dopamina no sistema nervoso central (SNC). A degeneração dessa área está ligada aos sintomas motores que definem a DP. A suscetibilidade aumentada à degeneração desses neurônios parece estar associada com suas características intrínsecas: a própria concentração de dopamina, que pode produzir agentes oxidantes ao ser metabolizada, e sua atividade marca-passo, que eleva a concentração de cálcio intracelular, sendo também uma fonte de estresse oxidativo (13).

A fisiopatologia da DP parece convergir para lesões por estresse oxidativo e neuroinflamação, independente da etiologia estar associada a fatores genéticos ou fatores ambientais tóxicos. Esses fatores, isoladamente ou em interação gene-ambiente, levam ao desfecho de morte neuronal e, na maioria dos casos, produção de CL. Um dos mecanismos prováveis é por lesão do complexo I mitocondrial, causando disfunção da cadeia respiratória e produção de agentes oxidantes que permanecem livres dentro da célula, podendo causar danos em DNA, lipídios e proteínas como a alfa-sinucleína (14).

O processo de neuroinflamação pode ser iniciado de diversas maneiras, como acúmulo de ferro e da alfa-sinucleína nos núcleos da base, influxo de cálcio e glutamato em neurônios dopaminérgicos e até mesmo pela metabolização da própria dopamina. Independentemente do gatilho inicial, neuroinflamação está associada com maior atividade de células gliais e morte neuronal (15) (figura 2).

A alfa-sinucleína lesada muda sua conformação, torna-se insolúvel e agrega-se formando os CL (11). Sua presença nesses agregados é tóxica para a célula e está envolvida no processo de morte celular. Além disso, evidências sugerem que exista um comportamento de propagação, sendo essa proteína insolúvel transmitida de uma

célula para outra em um processo similar ao de um prion (16). Dessa maneira, a neurodegeneração se propaga para outras células e atinge áreas cerebrais diferentes, levando, por exemplo, aos sintomas não-motores da DP. A hipótese dos estágios de progressão da doença descrita por Braack *et al* sugere que as primeiras anormalidades da alfa-sinucleína surjam fora dos núcleos da base, começando ou pelo sistema nervoso entérico, através do intestino, ou pelo bulbo olfatório (16).

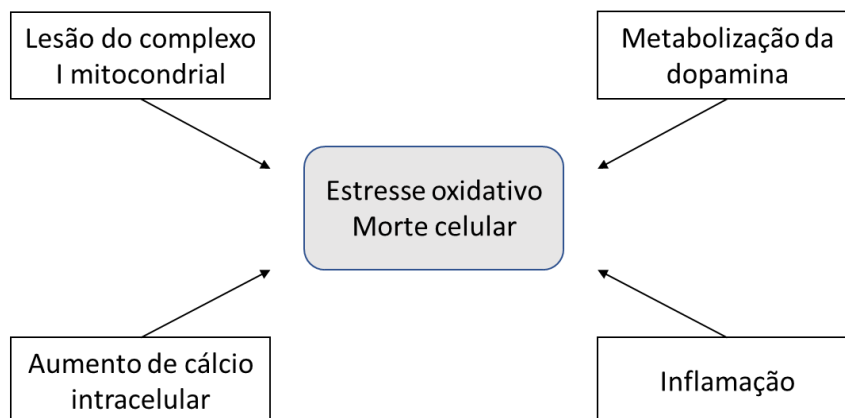


Figura 2. Processos envolvidos na fisiopatologia da doença de Parkinson.

2.2.4 Características clínicas e diagnóstico

A DP caracteriza-se principalmente por seus achados motores: bradicinesia, (lentidão e dificuldade em iniciar os movimentos voluntários), rigidez (resistência involuntária do tônus muscular) e tremor de repouso de baixa frequência. Esses sintomas apresentam início e evolução assimétricos, com instabilidade postural frequentemente presente nas fases mais avançadas (8).

Ainda entre os sintomas motores da DP, há alterações da postura, levando o paciente a apresentar uma posição com flexão cervical, de membros e quadril. Há casos em que as alterações posturais são extremas, produzindo flexões acentuadas do tronco, chamada de camptocormia, e alterações posturais com flexão lateral do tronco, chamada de síndrome de Pisa (12). Alterações de marcha deixam o paciente mais lento ao deambular, com passos curtos, eventualmente com congelamento da marcha e possíveis quedas associadas (8,12).

Além dos sintomas motores, a DP apresenta também uma série de sinais e sintomas não-motores. Entre esses, anosmia, constipação, depressão, e distúrbio

comportamental do sono REM (DCSREM) são considerados sintomas pré-motores da DP (8). Algumas dessas manifestações, como DCSREM e anosmia, têm importância no momento do diagnóstico, aumentando sua acurácia (17). Com o decorrer da doença, diversos outros sintomas não-motores podem surgir, como disautonomia, declínio cognitivo, sintomas psiquiátricos, outros distúrbios do sono e até dor. Esses sinais e sintomas contribuem para a piora da qualidade de vida dos pacientes, muitas vezes em maior grau que os próprios sintomas motores (18). É uma doença progressiva que pode levar a diversas incapacidades durante a vida e com uma mortalidade acima da média da população geral.

O diagnóstico é clínico, baseado na avaliação de sinais e sintomas observados no exame físico, juntamente com uma história característica de DP. Os critérios do banco de cérebro de Londres são usados para definir o diagnóstico e consistem na presença obrigatória de bradicinesia, mais rigidez e/ou tremor de repouso de baixa frequência (19). No início do quadro, a DP é unilateral, evoluindo para doença bilateral assimétrica com resposta à levodopa e surgimento de flutuações motoras e discinesias. Devem ser descartadas outras condições que causem parkinsonismo, como doença vascular, outras doenças neurodegenerativas e uso de medicações (8).

Baseado nos sintomas motores, pode-se dividir os casos de DP em subtipos de acordo com as alterações predominantes. O subtipo com predomínio de tremor é associado à menor carga de sintomas motores, poucos sintomas não-motores e uma progressão considerada mais benigna. O subtipo rígido-acinético, ao contrário, apresenta maior carga de sintomas motores, maior presença de sintomas não-motores, além de uma pior progressão (12).

2.2.5 Progressão e tratamento

O diagnóstico da DP ocorre no momento do início dos sintomas motores, mas essa é somente uma etapa da doença. Os sintomas de anosmia, depressão, DCSREM e constipação são pré-motores e podem iniciar até 10 anos antes do surgimento dos sintomas motores clássicos (12). Após o diagnóstico, com a progressão da doença, há uma crescente piora dos sintomas, que inicialmente são bem controlados com o tratamento dopaminérgico, principalmente a levodopa (8). No entanto, o surgimento de complicações, como as flutuações motoras e discinesias, dificulta a terapia.

Flutuações motoras significam alterações no tempo de efeito da levodopa, produzindo um tempo menor de efeito com a evolução da doença ou perda de efeito súbito da medicação, deixando o paciente sintomático de maneira repentina ou, ainda, atrasando o início do efeito da levodopa. As discinesias se caracterizam por movimentos involuntários, geralmente coreiformes, induzidos pela levodopa, que ocorrem ou no pico sérico da medicação (discinesia de pico de dose) ou nos momentos de mudança de nível, tanto na elevação quanto na diminuição dos níveis séricos (discinesia bifásica).

Além dessas complicações, a progressão da DP é acompanhada de novos sintomas não-motores como disautonomia (hipotensão postural, incontinência urinária, impotência sexual, sudorese excessiva), psicose e perda cognitiva. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam demência relacionada à DP após 20 anos de evolução (8). Estágios avançados apresentam quadros mais importantes de complicações motoras, de sintomas não-motores e maior proeminência de sintomas axiais, com congelamento de marcha e quedas, além de disfagia e disartria (8). Nenhum dos tratamentos propostos até o momento têm efeito sobre a progressão. Entre os fatores ambientais, há estudos sobre a cafeína, considerando um possível efeito com desaceleração da progressão da DP (20,21).

O tratamento continua sendo apenas sintomático, tanto para as questões motoras e suas complicações, quanto para as não-motoras. A principal alternativa ainda é a levodopa, tendo bom efeito sobre os sintomas motores, mas pode-se recorrer a agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO (monoamina oxidase) e inibidores da COMT (catecol-o-metil-transferase). Sintomas não-motores têm terapêutica variada, dependendo do sintoma apresentado. Para casos específicos, há a possibilidade de indicação para a cirurgia de implantação da estimulação cerebral profunda (ECP). A ECP é indicada para pacientes que têm boa resposta à levodopa, mas apresentam efeitos adversos e complicações motoras importantes que impossibilitam o manejo adequado (18). ECP possui efeito terapêutico importante, possibilitando a diminuição das doses das medicações dopaminérgicas e, conseqüentemente, seus efeitos adversos (22).

2.2.6 Mortalidade

A progressão da DP, mesmo que lenta em alguns casos, é inexorável e levanta questionamentos quanto à mortalidade. Esse é um tópico bastante estudado na DP e os

dados não são definitivos, embora se sugira uma alteração na expectativa de vida dos pacientes (12). Uma metanálise de 2014 por Macleod *et al* mostrou que, apesar de informações divergentes nos estudos anteriores, há um dado de aumento da mortalidade que varia com razão de chances (OR) de 1,2 a 2,4 (23). Foi sugerido que as principais características preditoras de mortalidade são a idade e a presença de demência (23).

Um estudo de coorte mais recente, publicado em 2019 por Hoogland *et al*, trouxe informações complementares, dividindo em mortalidade geral e mortalidade associada à própria DP. Nesse estudo, fatores associados à mortalidade geral foram muito similares à metanálise anterior, identificando aumento de mortalidade com idade avançada no início de sintomas, sexo masculino, declínio cognitivo e maiores doses de levodopa (24). Para a mortalidade associada à DP, o estudo encontrou diferença na idade em relação à mortalidade geral, aumentando a chance de morte quanto mais cedo os sintomas parkinsonianos iniciam (24). Além desses dados, confirmou uma maior mortalidade no grupo DP comparado à população geral.

Um estudo português encontrou aumento de causa de morte específica em uma amostra de pacientes com DP hospitalizados, tendo um número elevado de mortes por pneumonia (25). Esse mesmo dado foi encontrado na nossa coorte no Hospital de Clínicas de Porto Alegre num estudo de 2015 de pacientes ambulatoriais, embora com a ressalva de termos dados incompletos de causas de morte na nossa amostra (26). A progressão da DP traz sintomas de disfagia e, eventualmente, incapacidade motora importante com imobilidade e restrição ao leito, sintomas que podem estar associados com o alto número de infecções do trato respiratório (25,26). Em contrapartida, estudo de coorte sul-coreano incluiu pacientes ambulatoriais e não encontrou aumento de mortalidade por pneumonia quando comparado com a população geral. No entanto, diversas outras afecções foram mais comuns no grupo DP, como doenças metabólicas, circulatórias, geniturinárias e trauma (27). Outro dado interessante é que, embora a mortalidade tenha sido maior em todas as faixas etárias, a razão de risco (HR) de morte é menor nos pacientes acima de 80 anos, possivelmente por uma mortalidade maior no grupo controle devido à idade.

Sintomas axiais foram avaliados com relação à mortalidade, e a presença de síndrome de Pisa foi associada com aumento de mortalidade nos pacientes com DP,

independentemente dos outros sintomas axiais de postura e instabilidade postural. Foi encontrado um HR de 4,10 (28).

Tratamento com ECP e infusão intestinal de levodopa (tratamento não disponível no Brasil) parecem aumentar a sobrevida dos pacientes, mas esse dado estaria relacionado apenas com um melhor controle sintomático e não um efeito sobre a progressão da doença (29). Pacientes dessas coortes apresentam os mesmos fatores associados à mortalidade como idade, declínio cognitivo e sintomas axiais. Com relação à ECP, importante ressaltar que o suicídio é uma causa de mortalidade relevante por estar acima do esperado para a população geral, mesmo que a porcentagem encontrada seja menor que 1% dos pacientes acompanhados por 4 anos em um estudo francês (30).

Quanto a fatores socioeconômicos, há forte relação com mortalidade na população geral, mas quando estudados em pacientes com DP, não foram encontradas respostas definitivas. Os resultados são conflitantes, e há estudos mostrando tanto aumento de mortalidade com pior status socioeconômico, quanto maior mortalidade em pacientes com maior renda mensal (31,32).

2.3 Fatores de risco ambientais

O primeiro fator de risco ambiental que foi relacionado à DP foi a toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que produz efeitos deletérios na cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, criando radicais livres e subsequente lesão por estresse oxidativo nos núcleos da base (33). Em 1982, foram descritos na Califórnia sete casos de quadro parkinsoniano típico após uso de heroína; rapidamente, foi identificada presença de grande quantidade de MPTP misturada à droga usada pelos pacientes (34). A partir dessa primeira descoberta, novas substâncias foram sendo incluídas na lista de fatores ambientais envolvidos na patogênese da DP (tabela 1).

O pesticida paraquat, que apresenta estrutura molecular similar ao MPP+ (metabólito ativo do MPTP), e o rotenone mostraram ser fatores de risco significativos para a DP (2). Outras substâncias capazes de produzir radicais livres, levando a dano por estresse oxidativo no SNC, foram associadas à doença como acúmulo de ferro, manganês, cobre e chumbo (7). Da mesma maneira, foram implicadas algumas drogas ilícitas como anfetamina, metanfetamina e cocaína (7).

Intoxicações por solventes raramente se apresentam como parkinsonismo, e estudos epidemiológicos apresentaram resultados inconsistentes quanto ao risco de DP por exposição crônica. A exceção é o solvente tricloroetileno, que apresenta estrutura similar ao MPTP e já foi associado a maior risco de DP por exposição ocupacional (35).

O álcool foi considerado inicialmente como protetor para a DP nos primeiros estudos, possivelmente pelo seu efeito de aumentar níveis de ácido úrico sérico (2). No entanto, as metanálises posteriores mostraram resultados conflitantes. Estudo sueco de base populacional e metodologicamente muito consistente encontrou aumento de risco para DP quando o álcool é consumido em maior quantidade (36).

Outras substâncias já foram estudadas, mas com resultados menos consistentes. Produtos derivados do leite, por exemplo, parecem trazer risco para DP em grandes coortes, entretanto, há muitos fatores de confusão. Se esse risco de fato existe, acredita-se que esse efeito provavelmente seja decorrente de diminuição dos níveis de ácido úrico (2). Da mesma maneira, gorduras saturadas já foram cogitadas como fatores de risco, porém sem dados confirmatórios (2).

Traumatismo craniano (TC) parece estar associado com maior risco de DP, embora possa existir uma relação reversa em que a DP inicial leva a quedas e consequente TC. Estudos mais recentes de metanálise sugerem que TC de fato aumenta o risco de DP nos primeiros meses após o evento, com posterior diminuição do risco até normalizar em 12 meses (35).

2.4 Fatores de proteção ambientais

Diversos fatores já foram implicados na proteção contra a DP. Poucos apresentam evidência real de diminuição de risco, como o caso da cafeína, do tabaco, do ácido úrico e do exercício físico. Há grande número de estudos envolvendo esses fatores, com o objetivo de identificar tratamentos preventivos ou que alterem a progressão da DP.

A cafeína mostrou-se protetora em estudos com café, chás, outras bebidas cafeinadas e em um único estudo clínico com a erva mate (*Ilex paraguarienses*). Metanálises, incluindo pacientes de diversas etnias, parecem confirmar esses dados com efeito dose-dependente de cafeína (36).

O tabaco também tem evidência de proteção avaliada em um grande número de estudos. O efeito é provavelmente devido à nicotina, embora não seja possível descartar

que outra substância presente no cigarro também seja parcialmente responsável pelo efeito (36). Há questionamentos importantes sobre o efeito protetor do cigarro na DP. Foi sugerido uma possível personalidade inerente aos pacientes com DP que os faz evitar comportamentos de recompensa, como o tabagismo. Outra questão importante é um aumento de mortalidade por outros malefícios do cigarro, que acabam por diminuir a parcela de pacientes tabagistas nos estudos (37).

Tabela 1. Fatores de risco e proteção já estudados na doença de Parkinson e seus mecanismos de ação.

Fatores associados com risco	
MPTP	<i>Lesão do complexo I mitocondrial</i>
Pesticidas (paraquat, rotenone, glifosato)	<i>Lesão do complexo I mitocondrial</i>
Solventes (tricloroetileno)	<i>Possível lesão do complexo I mitocondrial</i>
Metais pesados (chumbo)	<i>Estresse oxidativo</i>
Álcool	<i>Sem mecanismo definido</i>
Produtos derivados do leite	<i>Diminuição dos níveis de ácido úrico</i>
Gorduras saturadas	<i>Sem mecanismo definido</i>
Traumatismo craniano	<i>Neuroinflamação</i>
Fatores associados com proteção	
Cafeína (café, chás, erva mate)	<i>Efeito antagonista sobre receptores de adenosina A2 nos núcleos da base</i>
Tabaco	<i>Efeito anti-inflamatório pela nicotina</i>
Ácido úrico	<i>Efeito antioxidante quando em níveis elevados</i>
Exercício físico	<i>Aumento dos níveis de ácido úrico</i>
Anti-inflamatórios não-esteroides	<i>Efeito anti-inflamatório</i>
Niacina	<i>Efeito antioxidante</i>
Flavonoides	<i>Efeito antioxidante</i>

Há evidências consistentes que relacionam nível sérico de ácido úrico (AU) como fator protetor para a DP. Os níveis elevados de AU têm efeito antioxidante e, por esse mecanismo, parecem diminuir o risco de desenvolver a doença. Pacientes com gota têm incidência menor de DP, e alterações em genes associados ao transporte de AU (por

exemplo, *SLC2A9*) podem modificar a idade de início de sintomas parkinsonianos (2). Ou seja, polimorfismos que aumentam níveis séricos de AU adiam a idade de início da DP.

O exercício físico também já foi implicado na proteção da DP. Estudos evidenciam que exercícios moderados a vigorosos frequentes, enquanto adultos jovens, diminuem o risco de DP após os 60 anos (36). O provável mecanismo de ação é através do aumento dos níveis séricos de antioxidantes, como AU e outras substâncias neurotróficas, que ocorre durante a atividade física (2).

Há ainda diversos outros fatores ambientais possivelmente envolvidos na proteção contra a DP. Pode-se destacar o uso de anti-inflamatórios não-esteroides, principalmente ibuprofeno, com efeito em radicais livres e espécies reativas de oxigênio (2,33). A niacina (vitamina B3) e os flavonoides também atuam por ação anti-inflamatória, mas com evidência fraca nos estudos realizados (33).

2.5 Pesticidas

Após a descoberta de pacientes parkinsonianos intoxicados com MPTP, e a posterior identificação do herbicida paraquat com efeito neurotóxico semelhante, a grande classe dos pesticidas tornou-se foco de diversas pesquisas na DP. Estudos ecológicos e de coorte identificaram risco aumentado de DP em pessoas expostas a agrotóxicos, inicialmente ao paraquat e ao rotenone (OR 1,43 e 1,57 respectivamente)(38). Mais recentemente, as pesquisas incluíram diversas substâncias da classe dos ditiocarbamatos frequentemente usadas na agricultura e pecuária (maneb, cupreb, ferbam, mancopper, metiram, propineb, thiram e zineb) (38), e dos organofosforados como o glifosato.

Os agrotóxicos mais estudados, paraquat e rotenone, atingem neurônios dopaminérgicos através de lesões ao complexo I mitocondrial e da produção de espécies reativas de oxigênio (2). Suas moléculas passam a barreira hematoencefálica e apresentam predileção pelos neurônios dopaminérgicos, sendo prontamente interiorizados por essas células. Uma vez dentro do neurônio, levam à morte celular por estresse oxidativo, danificação de DNA e acúmulo de alfa-sinucleína (figura 3)(39). O pesticida organofosforado mais usado, o herbicida glifosato, vem sendo implicado na DP, embora o mecanismo de ação ainda não esteja definido (39,40). Em intoxicações agudas, o glifosato atua inibindo a enzima acetilcolinesterase, aumentando a

concentração de acetilcolina nos terminais sinápticos e produzindo os sintomas muscarínicos característicos (41). No entanto, organofosforados parecem também ter efeito sobre o complexo I mitocondrial e indução de estresse oxidativo (42). Corroborando esses dados, um estudo americano mostrou associação do aumento do risco de desenvolver DP a longo prazo para toda a classe dos organofosforados (43). Há ainda relatos em que o glifosato causa parkinsonismo mesmo em intoxicações agudas (44). Mais recentemente, estudo específico sobre exposição ao glifosato em regiões agrícolas associou esse herbicida com o aumento do risco de DP e de mortalidade precoce comparado com a população geral nas últimas décadas, acompanhando o aumento do uso desse agrotóxico nessas regiões (40).

A associação dos pesticidas com polimorfismos de alguns genes específicos pode alterar seus efeitos. A enzima PON1 é responsável pela metabolização de pesticidas organofosforados após entrada na circulação. Dentre seus polimorfismos, sua variante de metabolização lenta (L55M) gera maior acúmulo de metabólitos tóxicos por mantê-los circulantes por mais tempo. Quando comparado com as variantes rápidas, a L55M mostrou influência sobre a progressão de sintomas motores, cognitivos e de humor em pacientes com DP (45).

O transportador de dopamina (DAT) é responsável pela internalização da dopamina para neurônios pré-sinápticos. Há a hipótese de que, através do DAT, pesticidas também são levados para neurônios dopaminérgicos onde causam dano mitocondrial e morte celular (46). Essa evidência, no entanto, foi questionada após estudo populacional mostrar que variantes do gene que codifica a DAT trazem maior risco de DP quando diminuem a função do transportador (47). Essas variantes somente conferem risco aumentado quando há exposição a pesticidas, em uma clara interação gene-ambiente.

Além de maior risco e mortalidade, pesticidas, de modo geral, antecipam a idade de início dos sintomas parkinsonianos, sendo o efeito maior quanto maior a quantidade e o tempo de exposição dos pacientes (48). Levando em conta somente o tempo de exposição a pesticidas, o risco de desenvolver DP pode aumentar entre 2-3 vezes (2). Todos os estudos, no entanto, são feitos com exposição no trabalho ou em áreas próximas à aplicação de pesticidas, e não há dados até o momento sobre o consumo de

alimentos com pesticidas e sua possível associação com aumento de risco de neurodegeneração.

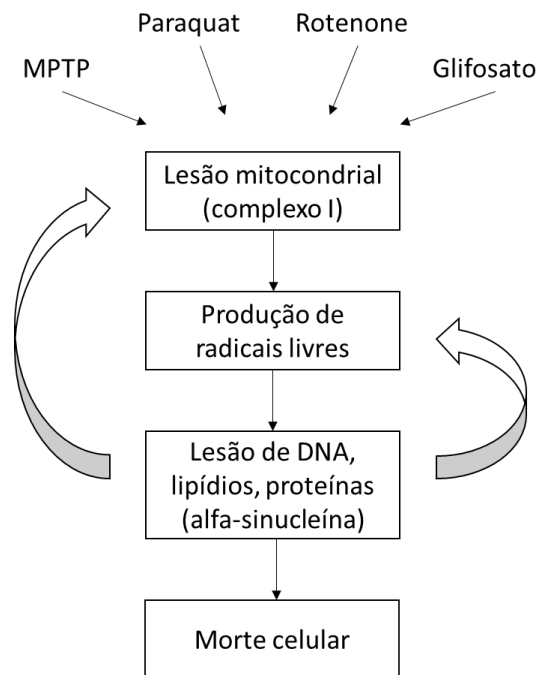


Figura 3. Mecanismo de ação comum à classe dos pesticidas. Outras vias, como bloqueio do complexo ubiquitina-proteossoma, são específicas a alguns agentes.

Anteriormente, associava-se vida rural ao aumento de risco de DP, mas estudos mais recentes demonstraram que viver em área rural não é associado isoladamente, mas o tipo de cultivos e seus respectivos agrotóxicos é que estão relacionados com maior risco de desenvolver DP (40,49).

Todos esses dados tornam-se ainda mais relevantes no contexto atual, pois, somente até o mês de outubro de 2019, já foram liberados 410 novos agrotóxicos no Brasil. O país atualmente é o segundo maior produtor de soja do mundo, e sementes geneticamente modificadas para serem resistentes ao glifosato são usadas em todas as regiões (cerca de 98% das plantações do país). Conseqüentemente, há um aumento significativo no uso desse herbicida. O paraquat está ainda em uso, mas a partir de uma decisão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), este deverá ser proibido a partir de 2020. Entretanto, há possibilidade do diquat, herbicida semelhante ao paraquat, inclusive no mecanismo de ação neurotóxico, ser liberado em seu lugar. Não

há dados para afirmar que haverá maior prevalência de DP, mas dados sobre intoxicações agudas sugerem no mínimo maior risco à saúde, visto que houve o dobro de intoxicações na comparação de 2009 com dados de 2017.

2.6 Cafeína

A cafeína apresenta dados consistentes de diminuição do risco de desenvolver a DP, tornando-se um dos principais fatores de proteção para a doença. Os primeiros números surgiram em estudos já nas décadas de 1980 e 1990 avaliando os efeitos do café sobre a DP. Uma metanálise de 2002 proporcionou maior poder ao consumo de café na prevenção da DP com OR de 0,70 (50). Outra metanálise em 2010 confirmou os resultados obtidos anteriormente, com a ressalva de que os efeitos são significativos apenas nos homens (51), sendo a interação do estrogênio na terapia de reposição hormonal nas mulheres uma possível explicação para a ausência de efeito no sexo feminino (52).

O mecanismo de ação do café se dá através da ação da cafeína sobre os receptores A2 de adenosina nos neurônios dopaminérgicos da substância *nigra*. Ao antagonizar esses receptores, a cafeína altera a transmissão de dopamina (53), protege contra excitotoxicidade glutamatérgica (54) e danos por estresse oxidativo de radicais livres como o óxido nítrico (figura 4) (55). Polimorfismos do gene *ADORA2A*, que codifica o receptor de adenosina, podem modificar o efeito da cafeína, variando de OR 0,93 e 0,92 para polimorfismos CC e CT até 0,61 para a variante TT (56).

A ingestão de cafeína está associada à DP não apenas comparando quem consome com quem não consome, mas também entre os consumidores há uma tendência de maior efeito protetor quanto maior a quantidade ingerida (52,57). Em animais, foi encontrado um efeito protetor dose-dependente (58), e nas metanálises de Hernán *et al* e Costa *et al* também se identificou aumento no efeito protetor com o aumento na quantidade de café consumido (50,51). O tempo de consumo também parece alterar os efeitos do café, como demonstrado em um estudo clínico que encontrou associação entre a proteção e o número de anos de consumo, levando a uma idade maior para o início dos sintomas parkinsonianos nos consumidores de café (59).

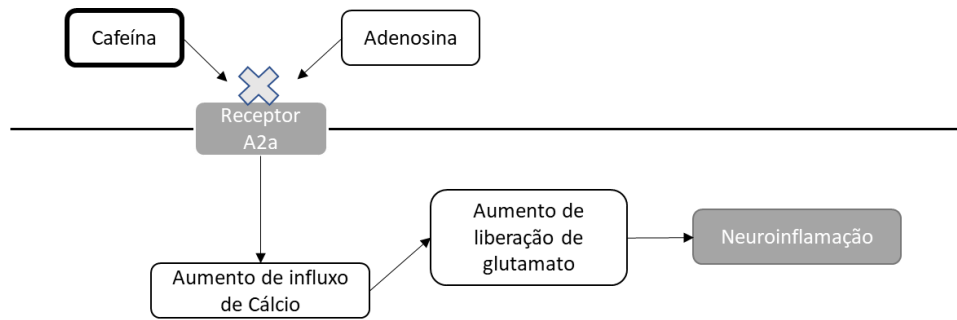


Figura 4. Mecanismo de ação da cafeína: atividade antagonista da cafeína nos receptores A2a de adenosina, impedindo a rota de neuroinflamação através da liberação de glutamato. *Adaptado de Kolahdouzan et al 2017.*

Outras bebidas contendo cafeína passaram a ser estudadas, e surgiram diversos estudos sobre chás e outras bebidas cafeinadas, como os refrigerantes. Japão, China, Israel e Irã demonstraram em suas populações que diferentes tipos de chás também têm efeito protetor para a DP com OR variando entre 0,46 e 0,73, possivelmente de forma independente do consumo de café (57,60–62). Portanto, não é possível garantir que o efeito desses chás ocorra somente por seu conteúdo de cafeína, considerando que possuem outras substâncias, algumas com efeito antioxidante conhecido. Da mesma maneira, o mate argentino também foi associado a efeito protetor para DP, provavelmente por conter cafeína (63).

A cafeína parece ter não apenas um efeito protetor para o início da doença como também um efeito sintomático na DP. Alguns estudos tentaram demonstrar ainda que a cafeína tem efeito sobre a progressão da DP e encontraram que para cada xícara adicional de café espresso (50mg de cafeína), há uma redução de 5 pontos na escala de avaliação de sintomas motores, a UPDRS parte III (20). Entretanto, não é possível afirmar que essa diminuição de pontos na escala, no decorrer dos 4 anos de progressão avaliados pelo estudo, seja por efeito neuroprotetor, visto que a cafeína tem possível efeito sintomático associado, e o desfecho utilizado dependia exclusivamente de uma escala que quantifica apenas sintomas.

O efeito sintomático da cafeína também ocorre via antagonização dos receptores de adenosina e modificação das vias dopaminérgicas. Além de diminuir sintomas motores, outros aspectos clínicos foram estudados sob efeito da cafeína. O estudo italiano FRAGAMP encontrou diminuição de discinesias com OR de 0,44, com efeito

adicional para cada xícara de café (64). Sintomas não-motores também foram abordados, e uma possível associação negativa com domínios de cognição e humor foi encontrada em estudo sul-coreano (65).

As evidências mais atuais colocam a cafeína como importante agente protetor e sintomático na DP. Os estudos avaliando outras bebidas com cafeína corroboram os efeitos encontrados no café. No entanto, ainda não existe uma abordagem mais prática para o uso dessa substância na clínica médica.

2.7 *Ilex paraguariensis*

A *Ilex paraguariensis* (IP), erva mate, é uma planta nativa da América do Sul que já era consumida como uma infusão pelas populações indígenas da região até que colonizadores europeus no século XVII também passaram a ingeri-la. Seu consumo foi altamente difundido, e, atualmente, o chimarrão é consumido diariamente por aproximadamente 30% da população no Rio Grande do Sul (66).

A produção de erva mate é restrita às áreas onde a planta cresce naturalmente devido à dificuldade de cultivá-la em outras regiões. As áreas produtoras englobam o sul do Brasil, Paraguai e a região de Misiones na Argentina (figura 5). Não por acaso, são as regiões ocupadas por povos Tupis-guaranis que acabaram por passar o hábito de consumir a erva mate. O Rio Grande do Sul não é somente o maior consumidor de chimarrão no Brasil, mas também o maior produtor do país. As plantações são importantes economicamente para o estado, produto que é exportado para outros países da América do Sul e também para o oriente médio, onde é muito consumida na Síria e no Líbano (63).

A IP é estudada por suas propriedades antioxidantes há mais de 40 anos, mas somente depois dos anos 2000 que seu estudo se voltou para o estresse oxidativo em doenças neurológicas. Apenas em 2015 o único estudo clínico associando IP com a DP foi feito na Argentina e mostrou que a erva mate reduz o risco de DP com OR de 0,64 (63). Gatto *et al* também demonstrou que há diminuição do OR dependente da maior quantidade de consumo diário de mate. O chimarrão do sul do Brasil difere do mate argentino por ser composto por folhas e caules, diferentemente da erva argentina que contém apenas as folhas.

Com o surgimento dos estudos com café e efeitos da cafeína sobre a DP, presume-se que o principal mecanismo de ação da IP decorra da cafeína presente nas suas folhas e seu efeito sobre os receptores de Adenosina A2a (55). A concentração encontrada na IP é menor que no café e, comparando quantidades em uma xícara de café espresso com uma cuia de chimarrão, a diferença é de aproximadamente três vezes menos cafeína no chimarrão (67).



Figura 5. Produção e consumo de *Ilex paraguariensis*: área de produção de *Ilex paraguariensis* (IP) que inclui Brasil, Paraguai e Argentina. Os demais países assinalados são consumidores de infusões que contém IP. Adaptado de Clarín, 2016.

A erva mate, entretanto, contém numerosas substâncias com atividade antioxidante que, possivelmente, têm efeito sobre a fisiopatologia da neurodegeneração (68). Colpo *et al* encontrou níveis mais baixos de marcadores de estresse oxidativo como TBARS (substâncias reativas de ácido tiobarbitúrico), em ratos com discinesias induzidas por haloperidol e que receberam extrato de erva mate (69). Em outro estudo comparando erva mate com vinho e chá verde, identificou-se um maior efeito dose-dependente de inibição de dano nitrosativo da erva mate em relação às outras bebidas (70). Em ratos Wistar, com crises epiléticas induzidas, encontrou-se menores níveis de estresse oxidativo em lipídios e proteínas, além de prevenir a diminuição da atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) no grupo que foi exposto à IP (71). Há estudos feitos em ratos e camundongos que identificaram efeito antioxidante em paradigmas de estresse

oxidativo por imobilização crônica (71,72). Nesses estudos, a principal substância envolvida no efeito antioxidante foi o ácido clorogênico (ACG), atenuando lesões oxidativas em lipídios e proteínas (72,73).

A erva mate do Brasil, Uruguai e Argentina ainda apresenta uma propriedade quelante de ferro (74). O acúmulo de ferro na substância *nigra*, assim como a atividade de enzimas antioxidantes como a SOD e a CAT, parecem estar envolvidos na fisiopatologia da DP, conforme já sugerido em estudos passados (75).

Para complementar, mais recentemente, em um estudo feito com cultura de neurônios dopaminérgicos, o extrato de IP demonstrou ser neuroprotetor, prevenindo morte neuronal com efeito dose-dependente. O ACG mostrou-se protetor isoladamente, sendo um dos possíveis responsáveis pelo mecanismo de ação da planta (76). A cafeína presente na IP ainda é provavelmente a principal substância envolvida em sua proteção na DP, mas, até o momento, não há certeza se outros componentes com atividade antioxidante não participam desse efeito.



Figura 6. Folhas e frutos da árvore de *Ilex paraguariensis* (retirado do arquivo digital de fitoecologia da UGRS - <http://www.ufrgs.br/fitoecologia/florars/index.php>).

3. MARCO CONCEITUAL

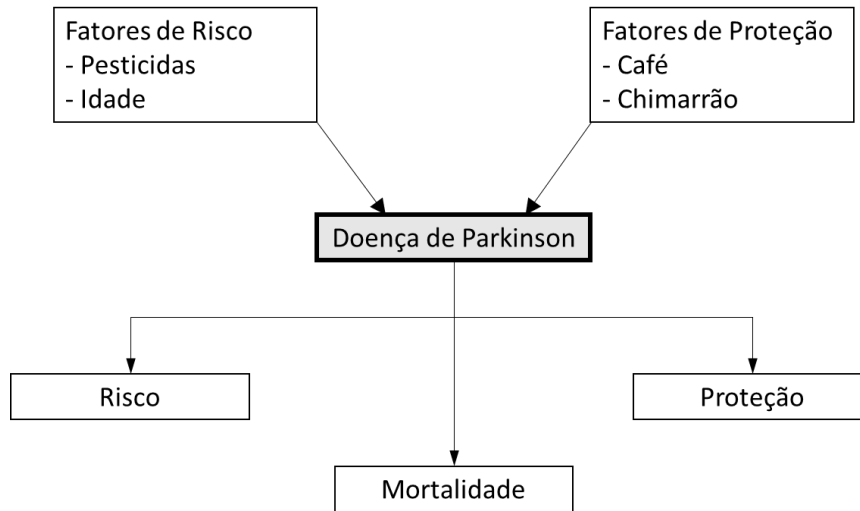


Figura 7. Marco conceitual

4. JUSTIFICATIVA

Com as estimativas de envelhecimento populacional para as próximas décadas, as doenças neurodegenerativas, que usualmente acometem indivíduos a partir da sexta década de vida, sofrerão um incremento significativo em sua incidência e prevalência, determinando novos cenários para a saúde pública e um desafio crescente para a Medicina. Entre essas afecções, a doença de Parkinson é a segunda mais frequente.

A etiologia da doença de Parkinson permanece sem respostas definitivas e aproximadamente 90% dos casos têm causa idiopática com envolvimento de fatores ambientais. Esses fatores, em associação com genes ou não, podem influenciar não apenas o risco de desenvolver doença de Parkinson como também alterar seu comportamento durante a progressão da doença e a mortalidade.

Nesse contexto, é importante definir novos fatores ambientais e caracterizar seus efeitos sobre a DP. No Rio Grande do Sul, há grande consumo de chimarrão e o uso de pesticidas é disseminado por várias regiões do estado. No entanto, ainda há falta de informações sobre risco, efeitos clínicos e mortalidade por essas substâncias na doença de Parkinson na nossa população.

5. OBEJTIVOS

5.1 Objetivo geral

Determinar efeitos de fatores ambientais sobre risco de desenvolver a doença e mortalidade na doença de Parkinson

5.2 Objetivos específicos

- Determinar risco de desenvolver doença de Parkinson associado ao consumo de chimarrão

- Comparar risco do consumo do chimarrão com risco do consumo do café para a doença de Parkinson

- Determinar mortalidade associada à exposição a pesticidas na doença de Parkinson

- Determinar associação da mortalidade por pesticidas na DP controlada para fatores ambientais de proteção e fatores socioeconômicos

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alexander Rossi, B.S., Kristin Berger, B.S., Honglei Chen, M.D., Douglas Leslie, Richard B. Mailman, and Xuemei Huang, Alexander Rossi, Kristin Berger, Honglei Chen, Douglas Leslie, Richard B. Mailman and XH. Projection of the prevalence of Parkinson's disease in coming decades: revisited. 2018;33(1):156–9.
2. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15:1257–72.
3. Abbas MM, Xu Z, Bchir MB, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson ' s Disease — East Versus West. 2018;5(July 2017):14–28.
4. Barbosa MT, Caramelli P, Cunningham MCQ, Maia DP, Lima-Costa MFF, Cardoso F. Prevalence and clinical classification of tremor in elderly-A community-based survey in Brazil. *Mov Disord*. 2013;28(5):640–6.
5. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):355–63.
6. Kawamoto Y, Mouri M, Taira T, Iseki H, Masamune K. Cost-effectiveness analysis of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease in Japan. *World Neurosurg*. 2016;89:628–35.
7. Ball N, Teo W, Chandra S, Chapman J, Chapman J. Parkinson ' s Disease and the Environment. 2019;10(March).
8. Kalia L V, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*. 2015 Aug;386(9996):896–912.
9. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Press Medicale*. 2017;
10. Ibanez L, Dube U, Saef B, Budde J, Black K, Medvedeva A, et al. Parkinson disease polygenic risk score is associated with Parkinson disease status and age at onset but not with alpha- synuclein cerebrospinal fluid levels. 2017;17(198):1–9.
11. Thakur P, Chiu H, Goldberg JA. *N EUROSCIENCE*. *Neuroscience [Internet]*. 2019;412:248–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.06.005>
12. Balestrino R, Schapira AH V. Parkinson Disease: A Review For The General Neurologist. *Eur J Neurol*. 2019;20(Oct).

13. Mou L, Ding W, Fernandez-funez P. Open questions on the nature of Parkinson ' s disease : from triggers to spreading pathology. 2019;1–9.
14. Rani L, Mondal AC. Emerging concepts of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease progression : Pathogenic and therapeutic implications. *Mitochondrion* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2019.09.010>
15. Pang SY, Ho PW, Liu H, Leung C, Li L, Eun E, et al. The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson' s disease. 2019;9:1–11.
16. Ma J, Gao J, Wang J, Xie A. Prion-Like Mechanisms in Parkinson's Disease. 2019;13(June):1–14.
17. Adler CH, Beach TG, Hentz JG et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology*. 2014;(83):406–412.
18. Ossig C, Reichmann H. Treatment strategies in early and advanced Parkinson disease. *Neurol Clin* [Internet]. 2015;33(1):19–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.009>
19. Hughes A. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181–4.
20. Moccia M, Erro R, Picillo M, Vitale C, Longo K, Amboni M, et al. Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2016;32:116–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.005>
21. Nag N, Jelinek GA. A Narrative Review of Lifestyle Factors Associated with Parkinson' s Disease Risk and Progression. 2019;3010.
22. Zhang AJ, Jia G, Yang Z, Liu D. Impact of subthalamic nucleus stimulation did not differ on young-onset and older-onset Parkinson's disease: a three-year follow up. *Neurosci Lett* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.04.041>
23. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. 2014;29(13):1615–22.
24. Hoogland J, Post B, Bie RMA De. Overall and Disease Related Mortality in

- Parkinson's Disease - A Longitudinal Cohort Study. 2019;1–8.
25. Bugalho P, Ladeira F, Barbosa R, Pedro J, Claudia M, Manuel B, et al. Motor and non-motor function predictors of mortality in Parkinson's disease. 2019;
 26. Fernandes GC, Socal MP, Schuh AFS, Rieder CRM. Clinical and epidemiological factors associated with mortality in Parkinson's disease in a brazilian cohort. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:6–11.
 27. Choi HG, Lim J, Lee YK, Sim S, Kim M. Mortality and cause of death in South Korean patients with Parkinson's disease: a longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *Br Med J*. 2019;9.
 28. Laudisio A, Rita M, Vetrano DL, Stella M, Brandi V, Gemma A, et al. Association of Pisa Syndrome With Mortality in Patients With Parkinson's Disease. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2019;1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.01.141>
 29. Artusi CA, Balestrino R, Imbalzano G, Bortolani S, Montanaro E, Tuttobene S, et al. Parkinsonism and Related Disorders Beyond 10 years of levodopa intestinal infusion experience: Analysis of mortality and its predictors. *Park Relat Disord* [Internet]. 2019;(June):0–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.004>
 30. Giannini G, Francois M. Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. 2019;1–10.
 31. Ou R, Yang J, Cao B, Wei Q, Chen K, Chen X, et al. Progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease among different age populations: A two-year follow-up study. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016;360:72–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.11.047>
 32. Beard JD, Steege AL, Ju J, Lu J, Luckhaupt SE, Schubauer-berigan MK, et al. Mortality from Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson ' s Disease Among Different Occupation Groups — United States , 1985 – 2011. 2017;66(27):718–22.
 33. Aaseth J, Dusek P, Roos PM. Prevention of progression in Parkinson ' s disease. *BioMetals* [Internet]. 2018;31(5):737–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0131-5>
 34. Langston JW. The MPTP Story. *J Parkinsons Dis*. 2017;7:11–9.

35. Marras C, Canning CG, Goldman SM. Environment , Lifestyle , and Parkinson ' s Disease : Implications for Prevention in the Next Decade. 2019;34(6):801–11.
36. Abbas MM, Xu Z, Bchir MB, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson ' s Disease — East Versus West. 2018;5(October 2017):14–28.
37. Ma C, Liu Y, Neumann S, Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease : a review. 2017;1–7.
38. Pouchieu C, Carles C, Gruber A, Helmer C, Marcotullio E, Lebailly P, et al. Original article Pesticide use in agriculture and Parkinson ' s disease in the AGRICAN cohort study. 2018;(January):1–12.
39. Anderson FL, Coffey MM, Berwin BL, Havrda MC, Anderson FL, Coffey MM. Inflammasomes: An emerging mechanism translating environmental toxicant exposure into neuroinflammation in Parkinson's disease. *Toxicol Sci.* 2018;1(166):3–15.
40. Caballero M, Amiri S, Denney JT, Monsivais P, Hystad P, Amram O. Estimated Residential Exposure to Agricultural Chemicals and Premature Mortality by Parkinson ' s Disease in Washington State. *Int J Environ Public Heal.* 2018;15:1–11.
41. Kaur K, Kaur R. Occupational pesticide exposure, impaired DNA repair, and diseases. *Indian J Occup Environ Med.* 2018;22(2):74–81.
42. Sánchez-santed F, Colomina MT, Hernández EH. Organophosphate Pesticide exposure and neurodegeneration. *Cortex.* 2016;74(Jan):417–26.
43. Wang A, Cockburn M, Ly TT, Bronstein J, Ritz B, Angeles L, et al. The Association Between Ambient Exposure to Organophosphates and Parkinson's Disease Risk. 2015;71(4):275–81.
44. Eriguchi M, Iida K, Ikeda S, Osoegawa M. Parkinsonism relating to intoxication with glyphosate : A case report. *Intern Med Adv Publ.* 2019;
45. Paul KC, Sinsheimer JS, Cockburn M, Bronstein JM, Bordelon Y, Ritz B. Organophosphate pesticides and PON1 L55M in Parkinson's disease progression. *Environ Int.* 2017;107(March):75–81.
46. Kelada SNP, Checkoway H, Kardia SLR, Carlson CS, Costa-mallen P, Eaton DL, et al. 5 0 and 3 0 region variability in the dopamine transporter gene (SLC6A3), pesticide exposure and Parkinson ' s disease risk : a hypothesis-generating study.

- 2006;15(20):3055–62.
47. Ritz BR, Manthripragada AD, Costello S, Lincoln SJ, Farrer MJ, Cockburn M, et al. Dopamine transporter genetic variants and pesticides in Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2009;117(6):964–9.
 48. Gamache P, Salem IH, Bouthillier J Le, Gan-or Z. Exposure to pesticides and welding hastens the age-at-onset of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 2019;(25):1–17.
 49. Ayton D, Ayton S, Barker AL, Bush AI, Warren N. Parkinson's disease prevalence and the association with rurality and agricultural determinants. *Park Relat Disord* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.10.026>
 50. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;52(3):276–84.
 51. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimer's Dis*. 2010;20(SUPPL.1).
 52. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, et al. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord*. 2012;27(10):1276–82.
 53. Rivera-Oliver M, Díaz-Ríos M. Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases: A review. *Life Sci*. 2014;0(101):1–9.
 54. Simon DK, Wu C, Tilley BC, Lohmann K, Klein C, Payami H, et al. Caffeine, creatine, GRIN2A and Parkinson's disease progression. *J Neurol Sci*. 2017;375:355–9.
 55. Yadav S, Prakash S. Role of Secondary Mediators in Caffeine-Mediated Neuroprotection in Maneb- and Paraquat-Induced Parkinson's Disease Phenotype in the Mouse. 2012;875–84.
 56. Chuang Y-H, Lill CM, Lee P-C, Hansen J, Lassen CF, Bertram L, et al. Gene-Environment Interaction in Parkinson's Disease: Coffee, ADORA2A, and CYP1A2. *Neuro Epidemiol*. 2016;47:192–200.
 57. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Intake of

- Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2011;17(6):446–50.
58. Soliman AM, Fathalla AM, Moustafa AA. Dose-dependent neuroprotective effect of caffeine on a rotenone-induced rat model of parkinsonism: A histological study. *Neurosci Lett* [Internet]. 2016;623:63–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.057>
 59. Gigante AF, Asabella AN, Iliceto G, Martino T, Defazio G, Rubini G. Chronic coffee consumption and striatal DAT-SPECT findings in Parkinson ' s disease. *Neurol Sci*. 2018;39(3):551–5.
 60. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(15):2242–8.
 61. Tan LC, Koh W, Yuan J, Wang R, Au W, June H, et al. Differential Effects of Black versus Green Tea on Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol*. 2009;167(5):553–60.
 62. Tabatabaei NH, Babakhani B, Tabatabaei AH, Vahabi Z, Soltanzadeh A. Non-genetic factors associated with the risk of Parkinson's disease in Iranian patients. *Funct Neurol*. 2013;2(28):107–13.
 63. Gatto EM, Melcon C, Parisi VL, Bartoloni L, Gonzalez CD. Inverse association between yerba mate consumption and idiopathic Parkinson's disease. A case-control study. *J Neurol Sci*. 2015;356(1–2):163–7.
 64. Alessandra Nicoletti Ms, Mario Zappia M, Group on behalf of the FS. Coffee Consumption and Risk of Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson ' s Disease : The FRAGAMP Study. 2015;30(13):1854–6.
 65. Cho BH, Choi SM, Kim JT, Kim BC. Association of coffee consumption and non-motor symptoms in drug-naïve, early-stage Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2018;50:42–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.016>
 66. ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ILEX PARAGUARIENSIS AND RELATED SPECIES Rosana Filip, M.S., Silvina. B. Lotito, M.S. t, Graciela Ferraro, Ph.D., Cesar G. Fraga, Ph.D. I Pharmacognosy, and I Physical Chemistry-PRALIB, School of Pharmacy and Biochemistry, Universit. 2000;20(10):1437–46.

67. Amelia S, Tfouni V, Camara MM, Kamikata K, Morales F, Gomes L, et al. Caffeine in teas : levels , transference to infusion and estimated intake. 2018;2061(4):661–6.
68. Milioli EM, Cologni P, Santos CC, Marcos TD, Yunes VM, Fernandes MS, et al. Effect of Acute Administration of Hydroalcohol Extract of *Ilex paraguariensis* St Hilaire (Aquifoliaceae) in Animal Models of Parkinson’s Disease. *Phyther Res.* 2007;21(3):771–6.
69. Colpo G, Trevisol F, Teixeira AM, Fachinetto R, Pereira RP, Athayde ML, et al. *Ilex paraguariensis* has antioxidant potential and attenuates haloperidol-induced orofacial dyskinesia and memory dysfunction in rats. *Neurotox Res.* 2007 Oct;12(3):171–80.
70. Bixby M, Spieler L, Menini T, Gugliucci A. *Ilex paraguariensis* extracts are potent inhibitors of nitrosative stress: A comparative study with green tea and wines using a protein nitration model and mammalian cell cytotoxicity. *Life Sci.* 2005;77(3):345–58.
71. Branco CDS, Scola G, Rodrigues AD, Cesio V, Laprovitera M, Heinzen H, et al. Anticonvulsant, neuroprotective and behavioral effects of organic and conventional yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) on pentylenetetrazol-induced seizures in Wistar rats. *Brain Res Bull.* 2013 Mar;92:60–8.
72. Colpo AC, de Lima ME, Maya-López M, Rosa H, Márquez-Curiel C, Galván-Arzate S, et al. Compounds from *Ilex paraguariensis* extracts have antioxidant effects in the brains of rats subjected to chronic immobilization stress. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2017;42(11):1172–8. Available from: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/apnm-2017-0267>
73. Lima ME De, Colpo AZC, Maya-lópez M, Rangel-lópez E, Folmer V, Santamaría A. Comparing the Effects of Chlorogenic Acid and *Ilex paraguariensis* Extracts on Different Markers of Brain Alterations in Rats Subjected to Chronic Restraint Stress. 2019;373–86.
74. Colpo AC, Rosa H, Lima ME, Pazzini CEF, de Camargo VB, Bassante FEM, et al. Yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hill.)-based beverages: How successive extraction influences the extract composition and its capacity to chelate iron and scavenge free radicals. *Food Chem.* 2016 Oct;209:185–95.

75. Medeiros MS, Schumacher-Schuh A, Cardoso AM, Bochi GV, Baldissarelli J, Kegler A, et al. Iron and oxidative stress in Parkinson's disease: An observational study of injury biomarkers. PLoS One. 2016;11(1):1–12.
76. Bernardi A, Ballester P, Schenk M, Ferrario M, Rivero R, Avale E, et al. LETTERS : NEW OBSERVATIONS Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) Favors Survival and Growth of Dopaminergic Neurons in Culture. 2019;(November 2018):2018–20.

7. RESULTADOS

7.1 Artigo 1

A case-control study of the effects of *chimarrão* (*Ilex paraguariensis*) and coffee on Parkinson's disease

Abstract:

Introduction: Coffee has been inversely associated with PD in many studies, and caffeine is the leading candidate to mediate this effect. *Mate* (*Ilex paraguariensis*, IP), a caffeinated beverage rich in antioxidants consumed in South America, was studied just once, and it was also inversely associated with PD in Argentina. Other varieties of IP infusion, such as *chimarrão*, were never studied in PD.

Methods: A case-control study was conducted to evaluate the relationship between *chimarrão* ingestion and PD in Southern Brazil. All subjects answered a questionnaire about the frequency of *chimarrão* and coffee intake. A multiple regression analysis adjusted for age and sex was performed to assess the association between PD and *chimarrão* consumption.

Results: We included 177 PD patients and 162 healthy elderly controls. Heavy consumption of *chimarrão* was inversely associated with PD (OR = 0.40, 95% CI = 0.21-0.73, $P = 0.003$). Heavy consumption of coffee was also inversely associated with PD. The effect of these two exposures showed interaction, and the effects of *chimarrão* consumption in particular remained significant in only those without heavy coffee consumption.

Conclusion: *Chimarrão* and coffee were inversely associated with PD. The effect of *chimarrão* was observed only in higher-frequency consumption. Its effect can be mediated by caffeine and, in our analysis, it was a possible protective factor in interaction with coffee. *Chimarrão* has a

lower concentration of caffeine and has numerous substances with antioxidative effects that may be important to PD protection. Further studies are needed.

Key words: *Ilex paraguariensis*; Parkinson's disease; coffee; risk factor

Introduction:

The etiology of Parkinson's disease (PD) is not fully understood. Several environmental factors have been associated with PD. These factors are thought to either enhance the risk of developing the disease or provide a protective effect. Coffee is inversely associated to PD and its mechanism of action is through caffeine. Several researches have found this association, supporting the evidence of the protective effect of caffeine in PD [1,2], with a more evident outcome in men [2]. Since then, other caffeinated beverages have been studied, especially tea [3], also indicating a protective effect against PD. Caffeine acts on adenosine A2 receptors on dopaminergic D2 neurons in the *substantia nigra*, a mechanism potentially implicated with a neuroprotective effect [4]. By antagonizing these receptors, caffeine alters dopamine transmission, protects against glutamatergic excitotoxicity and frees radicals such as nitric oxide [5].

Caffeine also presents symptomatic effects and a possible interference in disease progression. It has been associated with reduced accrual of motor and non-motor symptoms in a four-year follow-up study in Italy [6]. In addition, it has also been inversely associated with the development of dyskinesias [7].

Chimarrão, a hot infusion of *Ilex paraguariensis* (IP), is a common caffeinated beverage consumed in Brazil. IP is a native plant from South America, and *chimarrão* was first consumed by its indigenous people. In the 17th century, it was adopted by Spanish and Portuguese colonizers and, nowadays, it is consumed daily by approximately 30% of the population in Southern Brazil [8]. It is also very popular in Uruguay, Argentina and Paraguay, where it is called *mate*. *Chimarrão* infusion contains both leaves and stems, different from the *mate* consumed in Argentina which is usually free of stems. *Mate* was previously associated with lower PD risk in

Argentina, and caffeine was considered the probable mechanism of action [9]. Previous studies have demonstrated a high content of antioxidants and substances with iron chelation properties in IP, which could elicit a potential protective effect on PD [10,11]. In a recent study by Bernardi *et al* in 2019, it was found that IP may have a strong neuroprotective activity on dopaminergic neurons, preventing their death with a dose-dependent effect [12].

The link between IP infusions and PD was studied only once, and it has yet to be demonstrated whether its effect is due to caffeine alone or in combination with antioxidants. We hypothesize that the ingestion of *chimarrão* in Southern Brazil is inversely associated with PD irrespective of coffee consumption.

Methods:

This is a cross-sectional case-control study based on a cohort of 233 Parkinson's disease subjects from the Movement Disorders clinic at a University Hospital in Porto Alegre, Brazil. All patients were selected and evaluated by neurologists with training in movement disorders (AFSS and MSM), and the diagnosis of PD was defined according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Research criteria [13]. This cohort has been described elsewhere [14]. A subset of 177 patients answered surveys with information about coffee and *chimarrão* intake, smoking history and disease characteristics, such as age at onset and disease duration. Inclusion criteria were patients with a diagnosis of Parkinson's disease and no evidence of cognitive decline defined by the mini mental state examination. To avoid genetic variants, the study excluded patients younger than 45 years of age, and patients diagnosed with vascular or atypical parkinsonism. From a geriatric study group from the same hospital, 162 healthy individuals without any neurological conditions, including cognitive decline, were selected as the control group. Control subjects were excluded if there was any suspicion of a neurodegenerative disorder and possibility of drug-induced parkinsonism. Due to the characteristics of the geriatric study group, it was not possible to match the age of the participants.

Study subjects and family members from both case and control groups answered an environmental exposure questionnaire where the frequency and quantity of *chimarrão* and coffee consumption were estimated. The number of specific cups used for *chimarrão* (*cuias*) and coffee was recorded in the following categories: never; less than 2 cups/*cuias* per week; 2 to 6 cups/*cuias* per week; 1 to 2 cups/*cuias* per day; 3 to 5 cups/*cuias* per day; more than 6 cups/*cuias* per day. Data on years of consumption for both beverages were also collected to estimate lifelong intake. Smoking history was categorized as ever vs. never, and a history of smoking at least 100 cigarettes during a lifetime was required to be considered as a positive smoking history. *Chimarrão* has a lower concentration of caffeine (8-27mg/150mL) compared to coffee (58-109mg/150mL), and two dichotomous variables representing an approximate equivalent daily dose of caffeine obtained from the self-reported ingestion of each beverage were created [15]. From these variables, heavy consumption of *chimarrão* (meaning at least 1L of daily consumption for at least ten years), and heavy consumption of coffee (meaning at least 200mL of daily consumption for at least ten years) were defined.

This study was approved by the local ethics committee and all subjects provided written informed consent.

Statistical analyses:

All statistics were performed with R 3.5.2. Data on age, years of ingestion of *chimarrão* and coffee, and smoking history were compared between the two groups with Student *t* test. Differences in sex were analyzed using χ^2 test. Logistic regressions were used to evaluate associations between lifelong intake of *chimarrão*/coffee and PD adjusting for age. Logistic regression analysis was performed to assess the effect of *chimarrão* and coffee intake on the prevalence of Parkinson's disease (using the variables for heavy consumption defined above), adjusting for possible confounding variables, such as age and sex.

Further logistic regressions were performed to assess the effect of *chimarrão* intake adjusting for coffee consumption and to identify if this effect was due to caffeine.

Results:

We included 177 PD patients and 162 controls. There was no statistical difference concerning sex. In the PD group, 87 were men and 90 were women, and in the control group, there were 66 men and 96 women. The mean age for cases and controls were 65.46 (SD = 11.03) and 71.54 (SD = 7.94), respectively. The mean disease duration for PD patients was 8.29 years (SD = 4.74).

Sociodemographic characteristics of the population are shown in Table 1.

	Cases n=177	Controls n=162	P value
Male, %	49.2	40.7	.120
Age, mean (SD)	65.46 (11.03)	71.54 (7.94)	<.0001
Age at onset, mean (SD)	57.16 (11.70)	-	-
Disease duration, mean (SD)	8.29 (4.74)	-	-
Coffee ingestion (cups), %			
- Never	22.6	8.6	
- Less than 2 per week	10.7	0.6	
- 2-6 per week	11.3	5.6	
- 1-2 per day	41.8	65.4	
- 3-5 per day	13.6	17.3	
- More than 6 per day	0.0	2.5	
<i>Chimarrão</i> ingestion (<i>cuias</i>), %			
- Never	48.0	49.4	
- Less than 2 per week	11.3	1.2	
- 2-6 per week	6.8	8.0	
- 1-2 per day	9.0	3.7	
- 3-5 per day	13.0	13.6	
- More than 6 per day	11.9	24.1	
Years of ingestion, mean (SD)			
- Coffee	41.94 (28.17)	56.43 (21.42)	<.001
- <i>Chimarrão</i>	21.82 (25.41)	23.25 (26.89)	.62
Smoking	52	82	<.001

Table 1. Demographic data of cases and control subjects.

There was no difference in years of *chimarrão* consumption between groups (21.82, SD = 25.41 vs. 23.25, SD = 26.89, $P = .62$), and no association was identified with PD when adjusted for age.

The control group had almost 15 additional years of coffee consumption compared to patients (41.94, SD = 28.17 vs. 56.43, SD = 21.42, $P < 0.001$) (Table 1).

Smoking history was different between the groups; however, when compared only among patients with a high intake of *chimarrão*, this difference was not statistically significant (χ^2 test, 11 vs. 10, $P=0,217$).

Logistic regression analysis for the consumption of *chimarrão* and coffee in PD demonstrated an inverse relationship (Table 2). The *chimarrão* heavy drinker category was associated with decreased prevalence of PD (OR 0.4, 95% CI = 0.21 – 0.73, $P = 0.003$). The coffee heavy drinker category was also associated with decreased prevalence of PD (OR 0.21, 95% CI = 0.12 – 0.35, $P < 0.001$).

Model	Odds ratio	95% CI	P-value
<i>Chimarrão</i> consumption			
Heavy	0.40	0.21 – 0.73	0.003
Light	ref	-	-
Coffee consumption			
Heavy	0.21	0.12 – 0.35	<0.001
Light	ref	-	-
<i>Chimarrão</i> consumption ^a			
Heavy	0.48	0.24 – 0.90	0.025
Light	ref	-	-
<i>Chimarrão</i> consumption in the subjects without high consumption of coffee			
Heavy	0.10	0.02 – 0.43	0.003
Light	ref	-	-

^aModel was adjusted for heavy consumption of coffee.

Table 2: Risk of Parkinson’s disease: Logistic regression analysis on *chimarrão* and coffee consumption.

When the model was adjusted for coffee consumption coded as a dichotomous variable (light vs. heavy), *chimarrão* remained significantly associated with a lower probability of PD (OR 0.48, 95% CI = 0.24 – 0.90, $P = 0.025$). However, *chimarrão* increased its effect when tested on patients with light or no coffee consumption (Table 2).

Discussion

Chimarrão, an *Ilex paraguariensis* infusion, is widely consumed in Southern Brazil. Although it is similar to the *mate* prepared in other South American countries, *Chimarrão* usually contains more stems than the Argentinian *mate*, which is made only with the leaves. The leaves are where the studied compounds of the plant are found. These include caffeine but also other substances with antioxidative activity. The Brazilian blend contains more powder than other blends, has a vibrant and intense green color, and is readily packed after the harvest, unlike the Argentinian type which is left to age.

The present study shows lower consumption of *chimarrão* among PD patients, suggesting that it is a protective factor for the disease. In Argentina, *mate* was associated with lower rates of PD in one study [9], and other caffeinated teas were inversely associated with PD in different countries [16,17]. Studies with Japanese and Chinese populations showed protective effects of black tea that were independent of coffee intake [3]. In our sample, coffee consumption was lower among patients, reflecting data already described in the literature. Our findings corroborate the idea that coffee confers protection for PD, being inversely associated with PD in several studies [1,2,18].

With regards the consumption of *chimarrão*, heavy drinkers had a decreased prevalence of PD. In Argentina, *mate* was found to also decrease the risk of PD in that population [9]. Interestingly, Gatto *et al* described a dose-dependent effect of *mate* with ORs ranging from 0.50 to 0.23 for intakes of 0.5-1 liter/day and more than 1 liter/day, respectively [9]. The fact that in our study only heavy drinkers were associated with a decreased prevalence of PD could be explained by the lower concentration of leaves in *chimarrão* compared to that present in Argentinian *mate*. This could lead to different concentrations of caffeine in the two kinds of IP infusion. Therefore, if both coffee and *chimarrão* have protective effects due to their caffeine content and its effect on adenosine A2 receptors, lower concentrations of caffeine in *chimarrão* (about one third

compared to a cup of coffee) may explain why only the heavy consumption group was associated with lower PD.

For coffee intake, our study found a high prevalence of PD for those who never drank coffee and an inverse association with ORs increasing with the amount of coffee consumed. Categories of coffee consumption showed a linear trend analogous to previous studies which have also suggested a dose-dependent effect [3,18]. Hernán *et al*, in a metaanalysis in 2002, found coffee intake had an OR of 0.69 (95% CI = 0.59-0.80) for PD with higher risk with additional cups per day [1]. Costa *et al* in 2010 published metaanalysis with the different studies involving caffeine and PD and found a RR of 0.75 (95% CI = 0.68-0.82) for PD onset with a linear trend for each 300mg of additional caffeine [2].

The years of ingestion of *chimarrão* were not associated to PD, even though the Argentinian study did find an effect that increases with every decade of consumption [9]. This may be explained by the smaller number of patients in our study, and by a possible memory bias. For years of coffee intake, we found a protective effect on PD. Kandinov *et al* described a correlation of the years of lifelong consumption with a higher age at disease onset [19].

Smoking is usually related to PD as a protective factor, frequently associated with coffee intake [20]. It has been suggested that nicotine may mediate part of this effect and is often controlled in PD studies [21]. In our study, smoking was not considered for potential confounding bias due to the similarity among participants with high *chimarrão* intake in both groups of our sample.

There are several other components in IP that can mediate a possible neuroprotective effect. One of its important compounds, chlorogenic acid (CGA), attenuated lipid and protein oxidation in a model of chronic immobilization stress (CIS) in rats [10]. It also prevented the decrease in superoxide dismutase and catalase activities after induced seizures in the brains of Wistar rats [11]. In another study with oxidative stress by De Lima *et al*, CGA was unable to prevent all the alterations induced by CIS, suggesting that the protective properties of IP are the result of the

combined effects of all its antioxidant compounds, which includes caffeine [22]. Bixby *et al* in 2005 found a potent, dose-dependent protective effect against oxidative stress and the highest inhibition of protein nitration in IP compared to wine and green tea [23].

More recently, Bernardi *et al* in 2019 showed that IP has protective effects on dopaminergic neurons, preventing neuronal death in cell culture [12]. However, our results suggest that the *chimarrão* possible protective effect on PD might be mediated mainly by caffeine, as its effect was not independent of coffee and was observed just in those without heavy consumption of coffee. *Chimarrão* may be less concentrated than other IP infusions, but we hypothesize that even more concentrated versions, as the *mate* consumed in Argentina, may not reach the concentration of antioxidants tested in animal and cellular studies.

Study limitations and strengths:

The self-reported data, the estimation of ingestion and caffeine concentration used in this study are limitations to be considered because of a memory bias. Patients had to remember how many cups they generally drank per week and for how many years. This bias is due to our study design, but it should be considered that the estimation was used in both case and control groups, limiting a possible negative effect of this bias. The number of controls was not ideal, and the impossibility to match their ages is a known limitation in case-control studies. However, subjects in the control group were older in relation to our cases. This could be considered a conservative bias, for it increases the major risk factor for PD, which is age.

Conclusion:

Chimarrão was inversely associated to PD in the category of heavy drinkers. Coffee also showed a protective effect on disease prevalence. These two exposures exhibited interaction, and heavy *chimarrão* consumption remained associated with PD only in those without high consumption of coffee. New evidence of neuroprotection points to possible effects of other antioxidant substances in *Ilex paraguariensis*, although our results do not support this hypothesis. Designing

studies with more accurate ingestion record, measuring the levels of caffeine/antioxidants consumed and controlling dietetic sources of caffeine pose methodological challenges, but an effort in this direction would be warranted to confirm these findings.

Data Availability:

The outcome data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

Conflict of interest:

None of the authors have any conflict of interest to disclose.

Acknowledgments:

This project received funding from the Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE-HCPA).

References:

- [1] Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52:276–84. <https://doi.org/10.1002/ana.10277>.
- [2] Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimer's Dis* 2010;20. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091525>.
- [3] Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2011;17:446–50. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.02.016>.

- [4] Rivera-Oliver M, Díaz-Ríos M. Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases: A review. *Life Sci* 2014;0:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.01.083>. Using.
- [5] Yadav S, Prakash S. Role of Secondary Mediators in Caffeine-Mediated Neuroprotection in Maneb- and Paraquat-Induced Parkinson ' s Disease Phenotype in the Mouse 2012;875–84. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0682-0>.
- [6] Moccia M, Erro R, Picillo M, Vitale C, Longo K, Amboni M, et al. Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2016;32:116–9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.005>.
- [7] Nicoletti A, Pugliese P, Nicoletti G, Arabia G, Annesi G, Mari M De, et al. Voluptuary habits and clinical subtypes of Parkinson's disease: The FRAGAMP case-control study. *Mov Disord* 2010;25:2387–94. <https://doi.org/10.1002/mds.23297>.
- [8] ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ILEX PARAGUARIENSIS AND RELATED SPECIES Rosana Filip, M.S., Silvina. B. Lotito, M.S. t, Graciela Ferraro, Ph.D., Cesar G. Fraga, Ph.D. I Pharmacognosy, and I Physical Chemistry-PRALIB, School of Pharmacy and Biochemistry, Universit 2000;20:1437–46.
- [9] Gatto EM, Melcon C, Parisi VL, Bartoloni L, Gonzalez CD. Inverse association between yerba mate consumption and idiopathic Parkinson's disease. A case-control study. *J Neurol Sci* 2015;356:163–7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.043>.
- [10] Colpo AC, de Lima ME, Maya-López M, Rosa H, Márquez-Curiel C, Galván-Arzate S, et al. Compounds from *Ilex paraguariensis* extracts have antioxidant effects in the brains of rats subjected to chronic immobilization stress. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017;42:1172–8. <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0267>.

- [11] Branco CDS, Scola G, Rodrigues AD, Cesio V, Laprovitera M, Heinzen H, et al. Anticonvulsant, neuroprotective and behavioral effects of organic and conventional yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) on pentylenetetrazol-induced seizures in Wistar rats. *Brain Res Bull* 2013;92:60–8. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.11.008>.
- [12] Bernardi A, Ballestero P, Schenk M, Ferrario M, Rivero R, Avale E, et al. LETTERS : NEW OBSERVATIONS Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) Favors Survival and Growth of Dopaminergic Neurons in Culture 2019:2018–20. <https://doi.org/10.1002/mds.27667>.
- [13] Hughes A. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–4.
- [14] Rieck M, Schuh AFS-, Altmann V, Francisconi CL, Fagundes PT, Monte TL, et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson ' s disease patients R esearch A rticle 2012:1701–10.
- [15] Facheris MF, Schneider NK, Lesnick TG, de Andrade M, Cunningham JM, Rocca WA, et al. Coffee, caffeine-related genes, and Parkinson's disease: A case-control study. *Mov Disord* 2008;23:2033–40. <https://doi.org/10.1002/mds.22247>.
- [16] Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:2242–8. <https://doi.org/10.1002/mds.21706>.
- [17] Tan LC, Koh W, Yuan J, Wang R, Au W, June H, et al. Differential Effects of Black versus Green Tea on Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2009;167:553–60. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm338>.Differential.
- [18] Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, et al. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord* 2012;27:1276–82. <https://doi.org/10.1002/mds.25076>.

- [19] Kandinov B, Giladi N, Korczyn AD. Smoking and tea consumption delay onset of Parkinson's disease 2009;15:41–6. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.02.011>.
- [20] Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15:1257–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7).
- [21] Ma C, Liu Y, Neumann S, Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease : a review 2017:1–7. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0090-8>.
- [22] Lima ME De, Colpo AZC, Maya-lópez M, Rangel-lópez E, Folmer V, Santamaría A. Comparing the Effects of Chlorogenic Acid and *Ilex paraguariensis* Extracts on Different Markers of Brain Alterations in Rats Subjected to Chronic Restraint Stress 2019:373–86.
- [23] Bixby M, Spieler L, Menini T, Gugliucci A. *Ilex paraguariensis* extracts are potent inhibitors of nitrosative stress: A comparative study with green tea and wines using a protein nitration model and mammalian cell cytotoxicity. *Life Sci* 2005;77:345–58. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.11.030>.

Occupational pesticide exposure is a risk factor for death among patients with Parkinson's disease in Southern Brazil.

Márcio Schneider Medeiros¹, MD; Sumanth P. Reddy², BBA; Mariana P. Socal⁴, PhD, MPP, MD, MSc; Artur Francisco Schumacher-Schuh^{1,5*}, MD, PhD; Carlos Roberto de Mello Rieder^{3*}, MD, PhD

¹Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Department of Global Health, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

³Departamento de Neurologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴Department of Health Policy and Management, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

⁵Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

*Both authors contributed equally

Corresponding Author:

Márcio Schneider Medeiros

Serviço de Neurologia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

R. Ramiro Barcelos, 2350 - Santa Cecília

Porto Alegre - RS, 90040-060, Brazil

Email: marcio.s.medeiros@gmail.com

Phone: +55 51 98021-4775

Word count: 3335

Running title: Occupational pesticide exposure and PD

Keywords: pesticides, Parkinson, mortality, occupational exposure, environmental exposure

Financial Disclosure/Conflict of Interest:

The authors have no conflicts of interest to disclose.

ABSTRACT

Background:

Multiple studies have suggested that various pesticides are associated with a higher risk of developing Parkinson's disease (PD) and may influence the progression of the disease. This study examines whether pesticide exposure influences the risk of mortality among patients with PD in Southern Brazil, when accounting for socioeconomic status, nicotine exposure, and caffeine exposure.

Methods:

150 patients with idiopathic PD were enrolled from 2008-2013 and followed until 2019. In addition to undergoing a detailed neurologic evaluation, patients completed surveys regarding socioeconomic status and environmental exposures.

Results:

Twenty patients (13.3%) reported a history of occupational pesticide exposure with a median duration of exposure of 10 years (mean = 13.1, SD = 11.2). Patients with a history of occupational pesticide exposure had higher UPDRS-III scores, though there were no significant differences in regards to age, sex, disease duration, Charlson Comorbidity Index, and age at symptom onset. Patients with occupational pesticide exposure were more than twice as likely to die than their unexposed PD counterparts (HR = 2.32, 95% CI [1.15, 4.66], $p = 0.02$). Occupational pesticide exposure was also a significant predictor of death in a cox-proportional hazards model which included smoking and caffeine intake history and another which included several measures of socioeconomic status.

Conclusion:

In this prospective cohort study, we found an increased all-cause mortality risk in PD patients with occupational exposure to pesticides. More studies are needed to further analyze this topic with longer follow-up periods, more detailed exposure information, and more specific causes of mortality.

BACKGROUND

The understanding of the etiology of Parkinson's disease (PD) is still a work in progress. Although several genes have been implicated as monogenic causes of the disease, these are only responsible for approximately 10% of cases [1]. The remaining 90% of the cases are idiopathic, and different environmental exposures have been implicated as protective factors, such as tobacco smoking and caffeine intake, or risk factors such as heavy metals and pesticides [1].

Paraquat, a herbicide with molecular similarities to MPP⁺ (1-methyl-4-phenylpyridinium, a metabolite of the neurotoxin MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)), was the first pesticide to be studied as a risk factor for PD. Soon after, other toxins such as rotenone and organophosphates were investigated with epidemiological evidence suggesting a higher risk of developing PD [2]. More recently, occupational exposure to a variety of pesticides including herbicides, insecticides, and fungicides were associated with the development of PD in France [3]. In addition to preferentially damaging dopaminergic neurons, these agents share several common mechanisms of action including increasing neuronal oxidating stress, damaging mitochondrial complex I, and impairing the ubiquitin-proteasome system [4, 5].

In addition to increased risk, data suggests that pesticides also anticipate age at onset [6], cause premature death in PD patients who are exposed to glyphosate [7] and can influence progression of motor, cognitive and psychiatric symptoms [4]. Considering this data, pesticides as a group may be involved in all stages of PD.

In previous investigations, we found that age at onset, chronological age, and non-white ethnicity were factors associated with higher all-cause mortality among PD patients [8]. However, in that analysis we were not able to examine the role of socio-economic or occupational factors. The role of occupational pesticides is particularly important to understand because, in recent years, the Brazilian government has approved swath of new pesticides, many of which contain substances that are illegal in the European Union. A record 450 new agrochemicals were approved in 2018, and based on data from the early months of this year, the new administration is on track to approve 480 new products within this year alone [9].

Considering that the use of these substances is projected to increase in the coming years, the objective of this prospective cohort study was to determine if pesticide exposure is associated with an increased risk of mortality among patients with PD in Southern Brazil, when accounting for socioeconomic status, nicotine exposure, and caffeine exposure. In particular, this study is focused on occupational pesticide exposure in settings such as agricultural work.

METHODS

The data for this study is part of a larger cohort of 233 patients with idiopathic PD (as defined by the UK Parkinson Disease Brain Bank Diagnostic Criteria) who are followed at the Movement Disorders Clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and previously described [10]. Patients were enrolled from 2008-2013 and followed until 2019. The clinic is part of a tertiary health care system in Porto Alegre, a city in southern Brazil with a population of approximately 1.4 million. Ethics approval for this study was provided by Comitê de Ética em Pesquisa from HCPA. All patients or their next-of-kin provided verbal informed consent for participation in this study.

A subset of 150 patients completed questionnaires regarding environmental exposure history, and 126 patients completed an additional questionnaire regarding socioeconomic history. This data was collected during clinic visits, often with the help of a family member. The environmental exposure survey included information regarding occurrence and duration of occupational pesticide exposure, smoking history, alcohol use history, and caffeine intake. Since pesticide exposure is difficult to accurately quantify among the general population, we asked patients to report pesticide exposure in occupational settings, such as agriculture, landscaping, or pesticide production. The socioeconomic survey included information regarding employment history, average historical monthly income (when employed), insurance status, race, and education level. In addition to the survey information, each patient underwent neurologic evaluation (UPDRS and Hoehn & Yahr) by a neurologist trained in movement disorders. Charlson Comorbidity Index was used to assess the comorbidities of patients at baseline.

All statistical analysis was performed using R-Studio (Version 3.5.2). To determine survival time, clinic and hospital data was searched to determine whether patients were alive as of January 1, 2019.

For patients who were lost to follow up, national mortality databases were searched to identify confirmed deaths [11]. Patients who were lost to follow up, and without a confirmed date of death were right censored in the mortality analysis at the last known date of hospital admission or clinic follow up. For all survival analyses, age was used as the time scale rather than time-in-study due to ease of interpretability [12].

The primary analysis was a survival analysis testing (Kaplan-Meier curve with log-rank test; unadjusted hazard ratio) to compare PD patients who were exposed to occupational pesticides to those who were not. The secondary analyses sought to understand the impact of confounding of other environmental exposures and socioeconomic factors on the survival difference between the two cohorts. Because the number of individuals exposed to occupational pesticides in our sample was low, we examined the association between occupational exposure to pesticides and mortality adjusting for confounders through two separate multivariable cox proportional hazards models. The first cox proportional hazards model was adjusted to demographic and exposure-related factors and included any history of smoking, history of caffeine intake (80mg or more per day, for at least 10 years), sex, and occupational pesticide exposure. The second cox proportional hazards model was adjusted to socio-economic factors and included sex, low historical income (< R\$500/month), predominately agricultural employment, low education, private insurance coverage. Private health insurance coverage was used as a proxy of current wealth, since it is typically prohibitively expensive for the average Brazilian. In order to test the proportional hazards assumption for the survival analyses, the Schoenfeld Residuals Test was applied to each model.

In order to test for a dose-response relationship between occupational pesticide exposure and risk of mortality, we performed an additional post-hoc cox proportional hazards model. Patients were divided into low exposure (<10 years) and high exposure cohorts (≥ 10 years) based on the median duration of occupational pesticide exposure in this model.

RESULTS

Of the 150 patients in this prospective cohort, 20 (13.3%) reported a history of occupational pesticide exposure. Females comprised 54% of the overall cohort. On average, patients were 64.4 years old

(SD = 11.7) with 7.9 years of motor symptoms (SD= 5.2) at the time of study enrollment. 28.7% of patients had symptom onset prior to the age of 50 years. Twenty-two (14.7%) patients were lost to follow-up, after an average follow-up period of 8.9 years (SD = 2.5, median = 9.5 years). Sixty-two patients (41.3%) died prior to the final follow-up period (January 1, 2019), with a median age at death of 78 years (mean = 77.1, SD = 9.0).

Among the occupational pesticide exposure cohort, the median duration of exposure was 10 years (mean = 13.1, SD = 11.2). There were no differences between the occupational pesticide cohort and the control group in regard to age, sex, disease duration, Hoehn & Yahr score, medical comorbidities (according to the Charlson Comorbidity Index), and symptom onset [Table 1]. Pesticide exposure had a positive correlation with total UPDRS motor score, and this association remained significant when controlling for disease duration [Supplemental Table 1]. The average length of occupational pesticide exposure was 13.1 years (SD = 11.2, median = 10 years).

Socioeconomic information was available for a subset of 105 patients, including 14 patients with occupational pesticide exposure [Table 1]. Eleven (78.6%) patients who endorsed a history of occupational pesticide exposure reported predominately working in non-agricultural occupations for a majority of their working life. 17.6% of the control patients reported historically earning less than minimum wage when employed, compared to none of the patients with occupational pesticide exposure ($p = 0.12$). The pesticide exposure and control groups were similar in terms of race, private health insurance coverage, and educational attainment.

The survival curve of the occupational pesticide cohort was significantly different than the control group (log-rank test, $p = 0.02$). Patients with occupational pesticide exposure were more than two times as likely to die than their unexposed PD counterparts (HR = 2.32, 95% CI [1.15, 4.66], $p = 0.02$) [Figure 1]. Although the survival curves crossed during the survival analysis due to early censoring of multiple subjects in the occupational pesticides cohort, the Schoenfeld residual test indicated that the proportional hazards assumption was not violated.

Figure 2 displays the results of a cox proportional hazards regression that incorporated occupational pesticide exposure, sex, any smoking history, and caffeine intake history (at least 80 mg/day for 10

or more years). After adjusting for these exposure-related variables, occupational pesticide history was associated with a significantly elevated risk of mortality (HR = 2.29, 95% CI [1.13, 4.63], $p = 0.02$) [Figure 2]. A history of smoking, caffeine intake, and sex were not significant in this model.

In addition, the relationship between several socioeconomic variables, sex, occupational pesticide exposure, and mortality was examined in a separate analysis. Similar to the prior regression, patients who reported occupational pesticide exposure were at higher risk of mortality (HR = 3.92, 95% CI [1.41, 10.90], $p = 0.009$) [Figure 3]. None of the socioeconomic covariables (low historical income, predominately agricultural employment, low education, private insurance coverage) were significant in this regression analysis.

Finally, the post-hoc analysis in Table 2 demonstrates a dose-dependent relationship between occupational pesticide exposure and the risk of mortality. Patients with 10 or more years of occupational pesticide exposure had a significantly elevated risk of mortality (HR = 2.81, 95% CI [1.17, 6.73], $p = 0.02$), in contrast to patients with fewer than 10 years of exposure [Table 2].

DISCUSSION

This study was the first investigation performed in the low- and middle-income countries/Latin American/Brazilian context of the relationship between occupational pesticide exposure and PD mortality. The findings suggest that among a cohort of 150 patients with idiopathic PD in Southern Brazil, occupational pesticide exposure was associated with 2-4 times increased risk of all-cause mortality. This association was significant in the crude (unadjusted) analysis as well as in adjusted analyses controlling for other exposure-related factors and socioeconomic factors.

Pesticides are a broad class of chemical agents that are used to eliminate unwanted insects, animals, fungi, and plants. Although organochlorine insecticides are the most well studied neurotoxic pesticide [13], mounting evidence continues to support the link between other pesticides and the risk of developing PD. Literature points to a common mechanism of action through mitochondrial damage, and production of oxygen reactive agents, leading to DNA, lipid and protein damage, and impairment of the ubiquitin-proteasome system. This includes organophosphate insecticides, rotenone, pyrethroid insecticides, and certain herbicides (paraquat, maneb) [1, 13-16].

There appears to be a dose-response relationship between duration of pesticide exposure and PD risk (5 year exposure OR = 1.5, 95% CI: 1.02 – 1.09; 10 year exposure OR = 1.11, 95% CI: 1.05 – 1.18) [17]. In addition, high organophosphate exposure is associated with a faster progression of motor and cognitive symptoms during a 7.5-year follow up period [4]. The findings presented in the present study contribute to this evidence by demonstrating that the occupational pesticide exposure is associated with an increased risk of all-cause mortality among patients with PD. Furthermore, our dose-response analysis demonstrated that patients with 10 or more years of occupational pesticide exposure may have been driving the mortality difference in this study.

In the present study, the association between occupational exposure to pesticides and all-cause mortality among PD patients effect was significant even when controlling for socioeconomic contributors to lower life expectancy. Low educational attainment has been consistently linked to increased risk of death, with a recent study suggesting the effect on mortality may be comparable to smoking [18, 19]. Similarly poverty is a well-cited risk factor for chronic disease and premature mortality both in Brazil and across the globe [20, 21]. When specifically comparing socioeconomic status and PD mortality, Yang *et al.* found that low-income was associated to higher mortality rates while Beard *et al.* identified higher rates in the high-income population [22, 23]. In our study, the mortality risk associated with occupational pesticide exposure was still observed when accounting for current wealth (as measured by private health insurance coverage), a history of low income, and low educational attainment. None of the patients in the occupational pesticide exposure cohort reported earning less than minimum wage, suggesting that low socioeconomic status is not the driver for the higher risk of mortality among patients with occupational pesticide exposure.

Given the inverse relationship between smoking and caffeine intake and the risk of developing PD, we sought to control for these factors in our analysis. Caffeine has a dose dependent effect reducing the risk of PD with a relative risk (RR) of 0.76 per 300mg of caffeine (95% CI: [0.72–0.80]) [24]. This effect is seen especially in men [25] and includes different caffeinated beverages. Smoking also has a significant protective effect with a RR as low as 0.4 for a higher and longer history of intake [26]. In the present study, when controlling for these well-documented protective factors, occupational

pesticide exposure remained statistically significantly associated with a 4-times higher hazard of mortality as compared to patients without occupational exposure to pesticides.

Interestingly, the majority of patients who reported occupational pesticide exposure did not report working predominately in agricultural jobs for the majority of their working life. In other words, since we only recorded the longest held occupation for each patient, most patients with fewer than 25 years of occupational pesticide exposure went on to work in other, non-agricultural professions for the majority of their working life. This suggests that a remote history of occupational pesticide exposure is associated with an increased risk of mortality in patients with PD, even among those who subsequently work in non-agricultural professions. Furthermore, the results from the multivariable cox proportional hazards model in Figure 3 also support the notion that the pesticide exposure is truly driving this mortality difference, rather than other factors related to agricultural professions such as prolonged sun exposure or manual labor.

Unfortunately, the majority of patients in this study were unable to recall the specific agents that they were exposed to, limiting our ability to understand the potential variations in risk associated with different agrichemicals. Agricultural dependence on organophosphates and other pesticides continues to grow, creating an urgent need to better characterize the neurologic consequences of specific agents [13].

A notable limitation of this study is that we were unable to separate Parkinson-specific mortality from all-cause mortality due to the nature of the medical records and national obituary records. Therefore, our study was unable to conclusively determine if the link between pesticide exposure and mortality is truly due to faster progression of PD, even though we found that the motor UPDRS score was higher in the pesticide group when controlling for disease duration. Although it is possible that the increased risk of death is attributable to other exposure-related medical conditions, the baseline health status at the time of enrollment was comparable between the two cohorts, as measured by the Charlson Comorbidity Index. This further supports our findings regarding the association between pesticide exposure and mortality risk.

Another limitation is the various enrollment dates (2008-2013) for the cohort, which could have induced time-based differences in the level of care received by the patients. However, statistical tests implemented to check for this possibility (Schoenfeld residuals of each of the univariable analyses and the multivariable cox proportional hazard regressions) were not significant, indicating that there was not a measurable time-related component to the variables used in this analysis. Because patients are of advanced age and were asked to report on occupational exposure throughout their lifetime, the possibility of recall bias cannot be excluded. However, because all patients interviewed had the same clinical condition and the questions about exposure were asked before the mortality outcomes were ascertained, we believe the possibility for recall bias is minimal.

Patients with more severe variants or rapid disease progression may not have been captured in this analysis. The time variable in the survival analysis was patient age rather than time from symptom onset in order to minimize the immortal time bias [27]. However, we acknowledge that this limits the interpretation of the survival times presented in this paper since patients were not enrolled at the time of symptom onset. Future studies would benefit from following patients from symptom onset or diagnosis in order to fully understand the impact of these socioeconomic and exposure related factors in a more prognostically meaningful way.

CONCLUSION

In this prospective cohort study, we found an increased all-cause mortality risk in PD patients with occupational exposure to pesticides. This risk was independent of sex, smoking, caffeine intake, and socioeconomic status, bringing more importance to our results. Even though the study does not account for specific pesticides, paraquat is still permitted in Brazil and glyphosate is widely used in many plantations including soybeans, which are one of the most important agricultural exports in the country. In this context of increasing prevalence of exposure by extremely toxic, recently approved new pesticides, this information is highly relevant. More studies are needed to further analyze this topic with longer follow-up periods, more detailed exposure information, and more specific causes of mortality. This is especially important in the Brazilian market, and perhaps in other developing

countries, where new pesticides continue to be introduced without the corresponding research output necessary to understand the impact on human health [9].

REFERNCES

- [1]. Ball N, Teo WP, Chandra S, Chapman J. Parkinson's Disease and the Environment. *Front Neurol*. 2019 **10**: 218.
- [2]. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016 **15**: 1257-1272.
- [3]. Pouchieu C, Piel C, Carles C, *et al*. Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018 **47**: 299-310.
- [4]. Paul KC, Sinsheimer JS, Cockburn M, Bronstein JM, Bordelon Y, Ritz B. Organophosphate pesticides and PON1 L55M in Parkinson's disease progression. *Environ Int*. 2017 **107**: 75-81.
- [5]. Kaur K, Kaur R. Occupational Pesticide Exposure, Impaired DNA Repair, and Diseases. *Indian J Occup Environ Med*. 2018 **22**: 74-81.
- [6]. Gamache PL, Haj Salem I, Roux-Dubois N, Le Bouthillier J, Gan-Or Z, Dupre N. Exposure to Pesticides and Welding Hastens the Age-at-Onset of Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci*. 2019: 1-6.
- [7]. Caballero M, Amiri S, Denney JT, Monsivais P, Hystad P, Amram O. Estimated Residential Exposure to Agricultural Chemicals and Premature Mortality by Parkinson's Disease in Washington State. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 **15**.
- [8]. Fernandes GC, Socal MP, Schuh AF, Rieder CR. Clinical and Epidemiological Factors Associated with Mortality in Parkinson's Disease in a Brazilian Cohort. *Parkinsons Dis*. 2015 **2015**: 959304.
- [9]. Coelho FEA, Lopes LC, Cavalcante RMS, Correa GC, Leduc A. Brazil unwisely gives pesticides a free pass. *Science*. 2019 **365**: 552-553.

- [10]. Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, *et al.* DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics*. 2012 **13**: 1701-1710.
- [11]. <https://www.falecidosnobrasil.org.br/> (accessed July 1, 2019 2019).
- [12]. Lamarca R, Alonso J, Gomez G, Munoz A. Left-truncated data with age as time scale: an alternative for survival analysis in the elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998 **53**: M337-343.
- [13]. Caudle WM. Occupational exposures and parkinsonism. *Handb Clin Neurol*. 2015 **131**: 225-239.
- [14]. Nandipati S, Litvan I. Environmental Exposures and Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 **13**.
- [15]. Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, *et al.* Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol*. 2009 **66**: 1106-1113.
- [16]. Gunnarsson LG, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health*. 2017 **43**: 197-209.
- [17]. Yan D, Zhang Y, Liu L, Shi N, Yan H. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018 **96**: 57-63.
- [18]. Krueger PM, Tran MK, Hummer RA, Chang VW. Mortality Attributable to Low Levels of Education in the United States. *PLoS One*. 2015 **10**: e0131809.
- [19]. Rogers RG, Everett BG, Zajacova A, Hummer RA. Educational degrees and adult mortality risk in the United States. *Biodemography Soc Biol*. 2010 **56**: 80-99.

- [20]. Sichieri R, de Lolio CA, Correia VR, Everhart JE. Geographical patterns of proportionate mortality for the most common causes of death in Brazil. *Rev Saude Publica*. 1992 **26**: 424-430.
- [21]. Rogot E, Sorlie PD, Johnson NJ. Life expectancy by employment status, income, and education in the National Longitudinal Mortality Study. *Public Health Rep*. 1992 **107**: 457-461.
- [22]. Yang F, Johansson AL, Pedersen NL, Fang F, Gatz M, Wirdefeldt K. Socioeconomic status in relation to Parkinson's disease risk and mortality: A population-based prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 **95**: e4337.
- [23]. Beard JD, Steege AL, Ju J, Lu J, Luckhaupt SE, Schubauer-Berigan MK. Mortality from Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson's Disease Among Different Occupation Groups - United States, 1985-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 **66**: 718-722.
- [24]. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis*. 2010 **20 Suppl 1**: S221-238.
- [25]. Palacios N, Gao X, McCullough ML, *et al*. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord*. 2012 **27**: 1276-1282.
- [26]. Ma C, Liu Y, Neumann S, Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review. *Transl Neurodegener*. 2017 **6**: 18.
- [27]. Betensky RA, Mandel M. Recognizing the problem of delayed entry in time-to-event studies: Better late than never for clinical neuroscientists. *Ann Neurol*. 2015 **78**: 839-844.

Table 1: Patient characteristics, disease status, exposure history, and socioeconomic profile

Variable	All Patients	Occupational pesticide exposure?		P value ^a
		Yes	No	
Baseline characteristics	150	20	130	
Female sex	54%	45%	55.4%	0.53
Age at study enrollment (in years)	64.4 (11.7)	63.2 (11.7)	64.6 (11.8)	0.61
Lost to follow up	14.7%	10%	15.4%	0.77
Disease status				
Age at symptom onset	56.5 (12.1)	54.2 (10.9)	56.8 (12.3)	0.34
Disease duration at study onset	7.9 (5.2)	9.0 (6.6)	7.8 (5.0)	0.45
Symptom onset before 50 years	28.7%	45%	26.2%	0.14
Hoehn & Yahr Scale	2.5 (0.8)	2.7 (0.9)	2.5 (0.8)	0.36
Total UPDRS score	51.6 (23.5)	67.0 (28.9)	49.5 (22.0)	0.05
Levodopa equivalent daily dose, mg	855 (466)	931 (530)	843 (456)	0.49
Charlson Comorbidity Index	2.2 (1.3)	1.9 (1.1)	2.2 (1.3)	0.30
Exposure history				
Any smoking history	27.3%	30%	26.9%	0.79
Medium smoking history (10 – 30 pack-years)	9.3%	15%	8.5%	0.40
Heavy smoking history (>30 pack years)	8.7%	5%	9.2%	1.0
Caffeine intake (at least 80 mg/day for 10 years)	61.3%	70%	60%	0.47
Socioeconomic status				
Patients in this subset	105	14	91	
Education (fewer than 9 years)	23.8%	22.2%	25%	1.0
Race (white)	91.4%	94.4%	91.7%	1.0
Private health insurance coverage	17.1%	14.3%	17.6%	1.0
Historical monthly income < minimum wage (when fully employed)	9.5%	0%	17.6%	0.12
History of working predominately in agriculture	9.5%	21.4%	7.7%	0.13

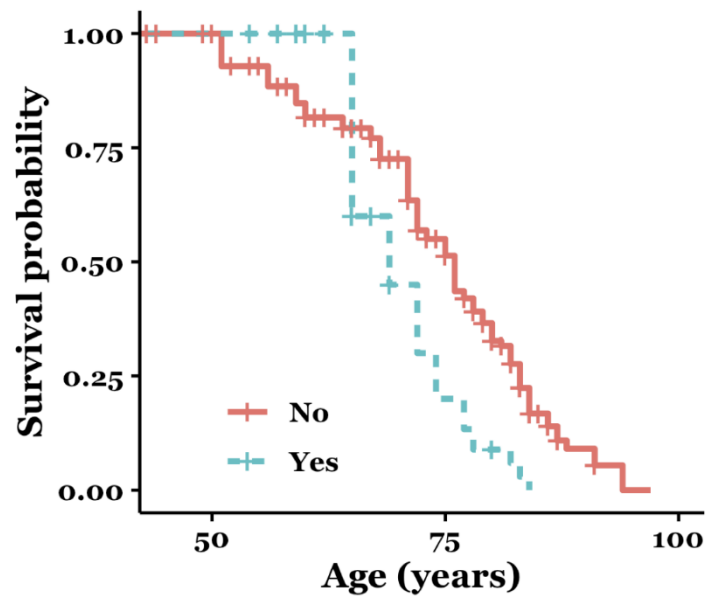
Table 2: Impact of duration of occupational pesticide exposure on mortality (Multivariable cox proportional hazards model; n = 150, concordance = 0.55, SE = 0.02. Global Schoenfeld residual is $p > 0.05$)

Variable	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p Value
10 or more years of pesticide exposure	2.81	[1.17, 6.74]	<i>0.02</i>
Fewer than 10 years	1.84	[0.66, 5.17]	<i>0.25</i>

Supplemental Table 1: Impact of occupational pesticide exposure on UPDRS-III score, when controlling for disease duration

Variable	Coefficient (β)	Standard Error	p Value	95% Confidence Interval
Intercept	23.39	2.49		
Occupational pesticide exposure	9.93	3.94	<i>0.01</i>	<i>(2.14, 17.71)</i>
Disease duration at enrollment, in years	0.84	0.26	<i><0.01</i>	<i>(0.34, 1.35)</i>

Figure 1: Survival curve comparing patients with and without self-reported occupational pesticide exposure (n = 150, p-value from log-rank test)



Variable	HR	95% CI	p-value
Occupational pesticide exposure	2.32	[1.15, 4.66]	0.018

Figure 2: Impact of occupational pesticide exposure on mortality when controlling for smoking, caffeine intake, sex, and age (Multivariable cox proportional hazards model; n = 150, concordance = 0.60, SE = 0.04. Global Schoenfeld residual is p > 0.05))

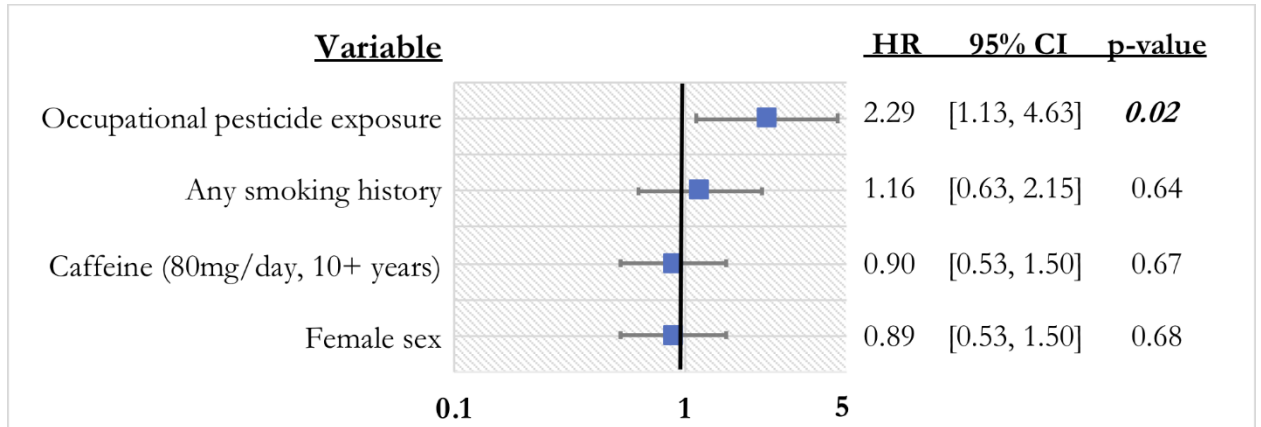
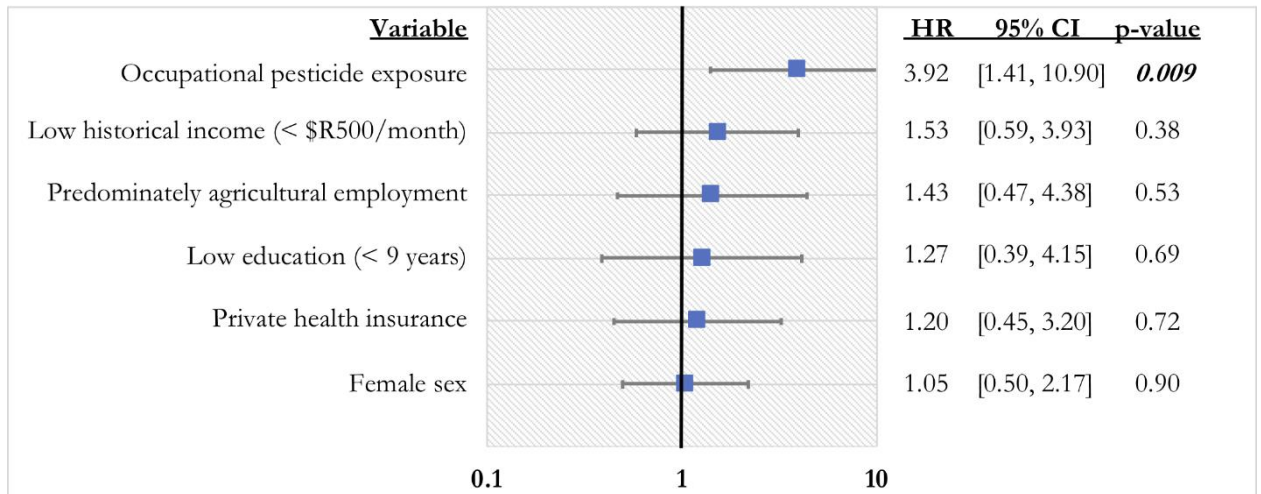


Figure 3: Impact of occupational pesticide exposure on mortality when controlling for sex, age, and socioeconomic status (Multivariable cox proportional hazards model; n = 105, concordance = 0.60, se = 0.06 Global Schoenfeld residual is $p > 0.05$)



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados nos artigos desenvolvidos nessa tese trazem informações novas sobre dois fatores ambientais comuns no sul do Brasil relacionadas à doença de Parkinson, mas que podem ser extrapoladas para outras populações onde essas características também são prevalentes: a cafeína presente no chimarrão e a exposição a pesticidas.

No primeiro artigo, foi descrito o possível efeito protetor da cafeína do chimarrão no risco de desenvolver a doença de Parkinson. Esse resultado foi significativo apenas para a população que consome diariamente grandes quantidades da infusão, provavelmente pelo menor teor de cafeína em relação ao café. O café já vem sendo estudado em grandes coortes há mais tempo, e seu efeito protetor na doença de Parkinson já está mais bem estabelecido. Interessante que, apesar de outros estudos em animais e culturas de células apontarem para efeitos antioxidantes de outras substâncias da *ilex paraquariensis* independente da cafeína (como o ácido clorogênico), no nosso estudo clínico o chimarrão tem seu efeito ligado apenas à cafeína.

O segundo artigo traz dados relevantes sobre aumento de mortalidade dos pacientes com doença de Parkinson expostos a pesticidas. Encontrou-se uma relação significativa de maior mortalidade quanto maior a exposição. Ela permaneceu dessa forma, mesmo após termos controlado os dados para fatores de confusão relacionados tanto à proteção da DP (história de tabagismo e consumo de cafeína) quanto à mortalidade em geral (fatores socioeconômicos). O fato de não termos analisado os pesticidas separadamente, mas como classe de agentes tóxicos, pode ser considerada uma limitação dos resultados. No entanto, mesmo que não se possa afirmar que determinada substância provoca maior risco que outras, pode-se dizer que os pesticidas, de modo geral, têm efeito sobre a mortalidade dos pacientes com DP.

Esse projeto apresenta algumas limitações nas avaliações do chimarrão e dos pesticidas. O tamanho amostral é relativamente pequeno comparado a outros estudos da área, e a população controle usada no primeiro artigo não foi pareada para idade. Também consideramos como limitação o fato de não termos a causa de morte para nossos pacientes com doença de Parkinson, trazendo um possível fator de confusão no segundo artigo, visto que já existe uma relação estabelecida de pesticidas com uma

maior prevalência de neoplasias. Seria interessante, também, dividir o grupo de exposição a pesticidas para cada substância separadamente, no entanto, devido a um viés de memória, não obtivemos os nomes de cada pesticida na maioria dos casos.

Para essas limitações, buscamos soluções possíveis para diminuir o impacto sobre nossos resultados. O fato de ter sido possível parear a idade dos indivíduos de cada grupo, pode ser considerado um viés conservador devido à maior idade dos participantes, aumentando o principal fator de risco para se desenvolver a doença de Parkinson, que é a idade avançada. No trabalho sobre mortalidade foi usado o escore de comorbidades de Charlson, para definir outras doenças que podem aumentar a mortalidade dos indivíduos, como neoplasias. Dessa maneira, mesmo não tendo informações sobre a causa da morte específica de cada participante, nenhum dos grupos apresentavam maior chance de mortalidade por outra afecção específica. Por fim, trazer dados sobre pesticidas como classe, invés de agentes específicos, pode trazer um maior número de dados mais realistas sobre o uso dessas substâncias, visto que são inúmeros os pesticidas usados no campo, tanto para produção agrícola quanto para pecuária.

Os fatores de risco ambientais seguem sendo estudados em diversos países, mas cada lugar apresenta maior prevalência de certos agentes, sendo alguns muito específicos de cada localidade. Este trabalho traz dados sobre duas substâncias que são altamente prevalentes em nossa região. O chimarrão é consumido diariamente por cerca de 30% da população do Rio Grande do Sul. Trata-se de uma bebida muito mais importante para nossa população em comparação com o chá preto, por exemplo, que já apresenta evidência de redução do risco de DP no Japão e na China, mas que tem pouco consumo regionalmente. O chimarrão não só faz parte da cultura do sul do Brasil como tem importância econômica para toda a região.

O chimarrão está fortemente ligado à vida no campo, onde a agropecuária é atividade fundamental para as cidades menores. A necessidade de alta produção faz com que se use grandes quantidades de pesticidas. Portanto, mesmo que pesticidas sejam usados em diversas regiões do mundo, a região sul do Brasil apresenta esses dois agentes como importantes fatores ambientais a serem pesquisados, devido a suas características culturais e econômicas.

Conclusão

Dos fatores ambientais mais prevalentes no sul do Brasil, chimarrão e pesticidas aparecem como substâncias relevantes a serem estudadas no contexto da doença de Parkinson. O chimarrão, através da cafeína presente em suas folhas, tem provável efeito protetor em indivíduos que consomem grandes quantidades diariamente. Em oposição, a exposição a pesticidas aumenta a mortalidade dos pacientes mesmo controlando para tabagismo e fatores socioeconômicos.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

O estudo de fatores ambientais, e suas possíveis associações com diferentes polimorfismos, são de extrema importância por suas implicações na etiologia da doença de Parkinson em grandes grupos populacionais. A definição de novas substâncias, seus mecanismos de ação e magnitude dos efeitos na proteção ou no risco de desenvolver a doença, podem direcionar novos estudos e até mesmo levar a mudanças comportamentais de pacientes e populações consideradas em risco. Além disso, estudos de fatores ambientais trazem novas ideias sobre o mecanismo fisiopatológico da doença de Parkinson, podendo gerar novas hipóteses e novos possíveis tratamentos. Futuramente, deve-se continuar em busca de fatores ambientais relacionados à etiologia da doença de Parkinson e seus mecanismos de neurodegeneração. Através deles, poderemos pensar em maneiras de adiar ou até mesmo evitar o gatilho inicial da doença, buscar novos tratamentos com base em seus mecanismos de ação e, conseqüentemente, trazer maior qualidade de vida para a população.

10. ANEXOS

10.1. Questionário de fatores de risco e proteção ambiental

QUESTIONÁRIO DE FATORES DE RISCO AMBIENTAIS

1

Dados básicos do preenchimento do questionário

Data da coleta: / /

Nome Examinador:

Nome paciente:

Data de nascimento: / /

No Prontuário HCPA:

NO PESQUISA

1 – CONSUMO

TABAGISMO

1 - Você fumou pelo menos 100 cigarros (5 maços) durante toda a sua vida?

<NA>

0- Não

1- Sim

2 - Qual a média de cigarros que você fumou por dia?

<NA>

1 - Menos de meio maço por dia

2 - Entre meio e um maço por dia

3 - Entre um e dois maços por dia

4 - Dois ou mais maços por dia

3 - Com que idade começou a fumar?

<NA>

Resposta em anos:

4 - Você ainda fuma?

<NA>

0- Não

1- Sim

5 - Se não, com que idade parou de fumar?

<NA>

Resposta em anos:

CAFEÍNA

(uma xícara contém aproximadamente 150 ml)

6 - Quanto CAFÉ você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?

<NA>

0 - Nunca

1 - menos de 2 xícaras por semana

2 - entre 2 e 6 xícaras por semana

3 - entre 1 e 2 xícaras por dia

4 - entre 3 e 5 xícaras por dia

7 - mais de 6 xícaras por dia

7 - Com que idade aproximada você começou a beber café?

<NA>

Resposta em anos:

8 - Você ainda bebe café?

<NA>

0- Não

1- Sim

9 - Se não, com que idade parou de beber?

<NA>

Resposta em anos:

1 – CONSUMO

CHIMARRÃO

10 - Quanto CHIMARRÃO você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?

<NA>

0 - Nunca

1 - menos de 2 cuias por semana

2 - entre 2 e 6 cuias por semana

3 - entre 1 e 2 cuias por dia

4 - entre 3 e 5 cuias por dia

5 - mais de 6 cuias por dia

11 - Com que idade começou a beber CHIMARRÃO?

<NA>

Resposta em anos:

12 - Você ainda bebe CHIMARRÃO

<NA>

0- Não

1- Sim

13 - Se não, com que idade parou de beber?

<NA>

Resposta em anos:

15 - Com que idade começou a beber regularmente

<NA>

Resposta em anos:

16 - Atualmente, você bebe álcool regularmente

<NA>

0- Não

1- Sim

17 - Com que idade deixou de beber álcool regularmente?

<NA>

Resposta em anos:

18 - Durante quantos anos bebeu álcool regularmente

<NA>

Resposta em anos:

19 - Estimando o melhor que puder, durante o tempo que bebeu álcool regularmente, quantas bebidas ingeriu por semana?

<NA>

Resposta em valor numérico:

ÁLCOOL

Bebidas: cerveja, vinho, licor, cachaça, vodka...

Considere ao menos uma bebida por semana durante 6 meses ou mais

Para as perguntas 15 a 19, informe o valor 0 (zero) quando o paciente informar que não sabe

14 - Durante sua vida, você utilizou ou utiliza bebida alcoólica regularmente ?

<NA>

0- Não

1- Sim

DROGAS

Considerar drogas como maconha, cocaína, crack, LSD, heroína, lança perfume.

20 - Durante sua vida, você utilizou ou utiliza drogas ?

<NA>

0- Não

1- Sim

Se sim, quais:

<NA>

Resposta em valor descritivo:

2 - RESIDÊNCIA

21 - Durante o período da sua vida que vai DE SEU NASCIMENTO ATÉ OS 17 ANOS DE IDADE, onde você residiu a maior parte do tempo?

<NA>

- 1 - Cidade grande (250.000)
- 2 - Região metropolitana de cidade grande
- 3 - Cidade mediana (100.000 - 250.000)
- 4 - Cidade pequena (25.000 - 100.000)
- 5 - Cidade muito pequena (2.500 - 25.000)
- 6 - Zona rural, em uma fazenda
- 7 - Zona rural, não em uma fazenda

Nome da cidade/estado

<NA>

Resposta dissertativa:

Questões sobre plantações próximos à residência (ATÉ OS 17 ANOS):

22 - Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)

<NA>

- 0 - Não
- 1 - Sim

23 - Se sim, qual era o tipo de plantação?

<NA>

Resposta dissertativa:

24 - Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

<NA>

- 1 - Abastecimento da cidade
- 2 - Poço comunitário
- 3 - Água de garrafa
- 4 - Poço privado
- 5 - Nascentes de águas
- 6 - Água da chuva/ tanque de água
- 7 - Rio/ lago/ lagoa
- 8 - Outra fonte, especifique
- 9 - Não sabe

Outros:

25 - Durante o período da sua vida que vai ENTRE 17 e 30 ANOS DE IDADE, onde você residiu a maior parte do tempo?

<NA>

- 1 - Cidade grande (250.000)
- 2 - Região metropolitana de cidade grande
- 3 - Cidade mediana (100.000 - 250.000)
- 4 - Cidade pequena (25.000 - 100.000)
- 5 - Cidade muito pequena (2.500 - 25.000)
- 6 - Zona rural, em uma fazenda
- 7 - Zona rural, não em uma fazenda

Nome da cidade/estado

<NA>

Resposta dissertativa:

Questões sobre plantações próximos à residência (DOS 17 AOS 30 ANOS):

26 - Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)

<NA>

- 0 - Não
- 1 - Sim

27 - Se sim, qual era o tipo de plantação?

<NA>

Resposta dissertativa:

28 - Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

<NA>

- 1 - Abastecimento da cidade
- 2 - Poço comunitário
- 3 - Água de garrafa
- 4 - Poço privado
- 5 - Nascentes de águas
- 6 - Água da chuva/ tanque de água
- 7 - Rio/ lago/ lagoa
- 8 - Outra fonte, especifique
- 9 - Não sabe

Outros:

2 - RESIDÊNCIA

29 - Durante o período da sua vida **APÓS OS 30 ANOS DE IDADE**, onde você residiu a maior parte do tempo?

<NA>

- 1 - Cidade grande (250.000)
- 2 - Região metropolitana de cidade grande
- 3 - Cidade mediana (100.000 - 250.000)
- 4 - Cidade pequena (25.000 - 100.000)
- 5 - Cidade muito pequena (2.500 - 25.000)
- 6 - Zona rural, em uma fazenda
- 7 - Zona rural, não em uma fazenda

Nome da cidade/estado

<NA>

Resposta dissertativa:

Questões sobre plantações próximos à residência (APÓS 30 ANOS):

30 - Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)

<NA>

- 0- Não
- 1- Sim

31 - Se sim, qual era o tipo de plantação?

<NA>

Resposta dissertativa:

32 - Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

<NA>

- 1 - Abastecimento da cidade
 - 2 - Poço comunitário
 - 3 - Água de garrafa
 - 4 - Poço privado
 - 5 - Nascentes de águas
 - 6 - Água da chuva/ tanque de água
 - 7 - Rio/ lago/ lagoa
 - 8 - Outra fonte, especifique
 - 9 - Não sabe
- Outros:

3 - VIDA PROFISSIONAL

TÓXICOS AMBIENTAIS

33 - Você já exerceu uma das atividades abaixo ou que tenha sido exposto a tóxicos ambientais?

<NA>

0- Não

1- Sim

Em caso positivo, qual profissão?

<NA>

1 - Agricultor

2 - Mineiro

3 - Industriário

4 - Soldador

5 - Outros. Qual?

34 - Durante quantos anos você exerceu esse trabalho ou profissão?

METAIS PESADOS

Considere metal pesado como: Arsênico, Cádmio, Cromo, Cobre, Chumbo, Mercúrio, Manganês, Níquel ou Zinco

35 - Você já trabalhou com metais pesados ?

<NA>

0- Não

1- Sim

Qual?

<NA>

Resposta dissertativa:

3 - VIDA PROFISSIONAL

USO DE PESTICIDAS - NO TRABALHO

Durante sua vida você teve algum emprego em que você misturava ou aplicava algum tipo de pesticida ou "veneno", como herbicidas (mata-mato ou mata ervas daninhas), fungicidas (mata-fungos, mata-mofo), inseticidas (mata-insetos), raticidas (mata-rato), ou fumigação (aplicação de fumaças com venenos para matar fungos, mofos ou insetos)?

36 - Utilizou um ou mais dos produtos citados acima?

<NA>

0- Não

1- Sim

37 - Durante quantos anos você trabalhou aplicando ou misturando venenos?

<NA>

Resposta dissertativa (em anos):

38 - Lembra o(s) nome(s) do(s) pesticida(s) que utilizou?

<NA>

Resposta dissertativa:

39 - Se não for possível lembrar o nome, tente marcar abaixo que tipo de pesticida você tinha contato

(múltipla escolha)

herbicidas para ervas daninhas (herbicidas)

para fungos e cogumelos (fungicidas)

para insetos (inseticidas)

para ratos (rodenticidas)

gás fumegante utilizado para matar fungos ou insetos

40 - Durante esses anos todos, mais ou menos quantos dias por ano você mexeu com venenos?

<NA>

1 - de 1 a 5 dias ao ano

2 - de 6 a 10 dias ao ano

3 - de 11 a 30 dias ao ano

4 - mais de 30 dias ao ano

5 - não sabe

USO DE PESTICIDA - FORA do trabalho

Durante a sua vida, utilizou alguma vez produtos químicos para matar insetos ou outras pragas, como plantas, ervas daninhas, ou fungos dentro ou ao redor de sua casa ou apartamento? Esta pergunta inclui produtos utilizados na casa, no gramado ou jardim, ou em animais de estimação. Neste grupo estão incluídos herbicidas (para ervas daninhas), fungicidas (para fungos e cogumelos), inset

41 - Utilizou um ou mais dos produtos citados acima?

<NA>

0- Não

1- Sim

42 - Durante quantos anos você trabalhou aplicando ou misturando venenos?

<NA>

Resposta dissertativa (em anos):

43 - Lembra o(s) nome(s) do(s) pesticida(s) que utilizou?

<NA>

Resposta dissertativa:

44 - Se não for possível lembrar o nome, tente marcar abaixo que tipo de pesticida você tinha contato

(múltipla escolha)

herbicidas para ervas daninhas (herbicidas)

para fungos e cogumelos (fungicidas)

para insetos (inseticidas)

para ratos (rodenticidas)

gás fumegante utilizado para matar fungos ou insetos

45 - Durante esses anos todos, mais ou menos quantos dias por ano você mexeu com "venenos"?

<NA>

1 - de 1 a 5 dias ao ano

2 - de 6 a 10 dias ao ano

3 - de 11 a 30 dias ao ano

4 - mais de 30 dias ao ano

5 - não sabe

5 - TRAUMATISMOS**TRAUMATISMO CRANIANO**

Alguma vez você sofreu um trauma, choque ou pancada na cabeça que provocou um desmaio ou amnésia, isto é, um esquecimento dos fatos ocorridos? Isso pode ter acontecido em decorrência de atividades esportivas, quedas, brigas, acidentes de automóvel ou por qualquer outro motivo. Essa pergunta é sobre traumatismos na cabeça que ocorreram em qualquer idade, desde a infância até agora.

46 - Já sofreu esse tipo de trauma ?

<NA>

0- Não

1- Sim

47 - Quantos traumatismos na cabeça desse tipo você sofreu na sua vida toda?

<NA>

Resposta dissertativa em algarismo:

1 - Com qual idade ocorreu seu 1º traumatismo ?

<NA>

Resposta dissertativa em anos:

2 - Com qual idade ocorreu seu 2º traumatismo ?

<NA>

Resposta dissertativa em anos:

3 - Com qual idade ocorreu seu 3º traumatismo ?

<NA>

Resposta dissertativa em anos:

4 - Com qual idade ocorreu seu 4º traumatismo ?

<NA>

Resposta dissertativa em anos:

5 - Com qual idade ocorreu seu 5º traumatismo ?

<NA>

Resposta dissertativa em anos:

10.2. Questionário socioeconômico

Nome do paciente:

Acompanhante: () não () sim _____

Data:

- 1) Situação marital:
 - A. Casado
 - B. Solteiro
 - C. Separado/divorciado
 - D. Viúvo
 - E. União estável
- 2) 1b) Mora com companheiro?
 - A. Sim
 - B. Não
- 3) O local em que mora é:
 - A. Próprio (pertence ao paciente ou a pessoa com quem ele mora)
 - B. Alugado
 - C. Cedido/emprestado
 - D. Instituição
 - E. Outro:.....
- 4) Contando o paciente, quantas pessoas moram nesse local?
- 5) Possui cuidador?
 - A. Não, cuida-se sozinho
 - B. Sim, cuidador não-remunerado (familiar ou voluntário)
 - C. Sim, cuidador remunerado
- 6) Marcar se o domicílio possui pelo menos um dos itens abaixo:
 - () Televisor
 - () Aparelho de DVD
 - () Computador
 - () Máquina de lavar roupa
 - () Rádio
 - () Forno de micro-ondas
 - () Refrigerador
 - () Ar condicionado
 - () Automóvel
- 7) Anos de escolaridade formal (não contar anos que repetiu a mesma série):
- 8) Sabe ler e escrever?
 - A. Sim
 - B. Parcialmente
 - C. Não (escreve apenas o nome)
- 9) Frequenta regularmente culto ou atividade religiosa?
 - A. Não
 - B. Sim

- 10) Participa de algum grupo comunitário? (grupo de idosos, etc)
- A. Não
 - B. Sim
- 11) Participa de associação de pacientes?
- A. Não
 - B. Sim
- 12) Atualmente, possui plano de saúde?
- A. Não
 - B. Sim
- 13) Costuma consultar com médico de convênio ou particular?
- A. Não. Consulta apenas com médicos do SUS
 - B. Sim, mas não com Neurologistas/Neurocirurgiões
 - C. Sim. Com Neurologista ou Neurocirurgião (e outros)
- 14) Faz acompanhamento com profissional não-médico de maneira regular?
Pode marcar mais de uma resposta.
- () Fisioterapia
 - () Fonoaudiologia
 - () Psicologia
 - () Nutricionista
 - () Outro:.....
 - () Não
- 15) Esse acompanhamento com profissional não-médico é através do SUS?
- A. Sim. Todo acompanhamento é pelo SUS.
 - B. Sim. Acompanhamento parcial pelo SUS
 - C. Não. Acompanhamento por convênio ou particular.
 - D. Não faz este tipo de acompanhamento.
- 16) Estava trabalhando quando descobriu a doença de Parkinson? (se dona-de-casa: considerar se realizava suas atividades)
- A. Não
 - B. Sim
- 17) Está trabalhando atualmente?
- A. Não
 - B. Sim
- 18) Atividade econômica atual (mais de um item pode ser marcado):
- () Empregado no mercado formal (carteira de trabalho assinada)
 - () Mercado informal (sem carteira de trabalho assinada)
 - () Empreendimento próprio com ao menos um empregado
 - () Autônomo (empreendimento próprio, sem empregados. Pode ter sócio ou trabalhadores não-remunerados)
 - () Agricultura/pecuária para consumo próprio
 - () Estudante
 - () Afazeres domésticos/ "do lar"
 - () Aposentado
 - () Pensionista
 - () Desempregado
 - () Afastado em auxílio-doença ou licença-saúde
 - () Vivendo de renda
 - () Outro:.....

- 19) Recebe algum tipo de benefício?
- A. Aposentadoria por tempo de trabalho
 - B. Aposentadoria por invalidez
 - C. Auxílio-doença
 - D. Pensão
 - E. Auxílios do governo (bolsa-família)
 - F. Não
- 20) Em algum momento da vida precisou parar de trabalhar por causa da doença de Parkinson?
- A. Sim, em definitivo
 - B. Sim, temporariamente
 - C. Não
- 21) Em algum momento da vida precisou trocar de função por causa da doença de Parkinson?
- A. Sim, em definitivo
 - B. Sim, temporariamente
 - C. Não

Questões a seguir dizem respeito à profissão/trabalho que exerceu por mais tempo ao longo da vida

- 22) Qual a profissão que exerceu por mais tempo na vida? (descrever nas palavras do paciente, o mais detalhadamente possível – de preferência, incluir o local de trabalho. Por exemplo: vendedor de pet-shop, zelador de condomínio, etc):

- 23) Tempo em que exerceu essa profissão (em anos -- aproximadamente)

- 24) Renda mensal aproximada
- A. <1 salário mínimo (R\$ <500)
 - B. 1-3 salários mínimos (R\$ 501 - 1500)
 - C. 3-5 salários mínimos (R\$ 1501 - 2500)
 - D. >5 salários mínimos (R\$ >2500)
 - E. Não sabe ou prefere não informar

- 25) *(Respondido pelo examinador)* Em qual das categorias abaixo se encaixa a profissão que o paciente exerceu por mais tempo na sua vida?
- A. Profissionais, gerentes ou empregadores
 - B. Trabalhadores de rotina não-braçal, técnico, proprietário de negócios sem empregados
 - C. Trabalhadores braçais e pequenos proprietários rurais
 - D. Trabalhadores rurais

26) *(Respondido pelo examinador)* Em qual das categorias abaixo se encaixa a profissão que o paciente exerceu por mais tempo na sua vida? (Hollinshead scale – consultar manual de avaliação)

- A. Categoria 1
- B. Categoria 2
- C. Categoria 3
- D. Categoria 4
- E. Categoria 5
- F. Categoria 6
- G. Categoria 7

HOLLINSHEAD SCALE

Se se encaixar em mais de uma, marcar a mais alta

() Categoria 1

- Proprietários de grandes negócios (Muitos funcionários e muito capital. Ex : construtora, incorporadora),
- Altos executivos
- Profissionais 'maiores' (professores universitários, economistas, dentistas, médicos, arquitetos, engenheiros, advogados, veterinários, psicólogos, militares de alto cargo)

() Categoria 2

- Proprietários de médios negócios (médio-alto número de funcionários e capital. Ex : imobiliária, loja de roupas)
- Administradores de grandes negócios (Ex : gerente de banco)
- Profissionais 'menores' (Ex: contadores, optometristas, enfermeiros, farmacêuticos, professores de escola, bibliotecários, militares, assistentes sociais, pilotos de avião, músicos)

() Categoria 3

- Proprietários de negócios menores (médio-baixo número de funcionários e capital. Ex: posto de gasolina, galeria de arte, hotel, padaria)
- Pessoal administrativo (Ex: funcionários de banco, gerente de loja, representante de vendas, representante de seguros, secretárias particulares)
- 'Semi-profissionais' (Ex: soldados/sargentos, decoradores de interiores, fotógrafos, professores de instrumento musical, agentes de viagem, reporter de rádio, jornal e TV, assistentes de laboratório, fisioterapeutas)

() Categoria 4

- Proprietários de negócios muito pequenos (Pequeno número de funcionários e capital. Ex: salão de beleza, banca de revistas, alfaiataria)
- Trabalhadores do comércio (vendedores, supervisores)
- Profissionais de nível técnico (técnico em eletrônica, enfermagem, nutrição, etc., professores de auto-escola, assistentes de dentista, funcionários de companhia telefônica, assistência técnica)
- Proprietários rurais de porte médio

() Categoria 5

- Proprietários rurais de pequeno porte, ou pessoas que arrendam terra mas são donas dos equipamentos agrícolas que utilizam
- Profissionais manuais com capacitação não-técnica (Ex: mecânicos de automóvel, barbeiros, açougueiros, padeiros, bombeiros, policiais, ourives, cabelereiros, eletricitas sem treinamento técnico, auxiliar de enfermagem)

() Categoria 6

- Pequenos agricultores (ou pecuaristas)
- Empregados com semi-capacitação (Ex: motorista de táxi, ônibus, e/ou caminhão, motoboy, operador de máquinas, funcionário de linha de montagem, manicure, instalador de esquadrias e afins, porteiro, costureiro, garçon, empacotador de supermercado, ascensorista, funcionário de posto de gasolina)

() Categoria 7

- Trabalhadores da agricultura ou pecuária (não-proprietários)
- Trabalhadores sem capacitação (Ex: « do lar », gari, lavadores de automóvel, zeladores, empregados domésticos, auxiliar de cozinha, lavadores de janelas, limpadores de piscinas, jardineiros).

10.3. Mini-exame do estado mental

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL
(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____
Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão" (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

SCORE: (____/30)



10.4. Índice de comorbidade de Charlson

<i>Pontuação</i>	<i>Condição clínica</i>
1	Infarto do miocárdio
1	Insuficiência cardíaca congestiva
1	Doença vascular periférica
1	Doença cerebrovascular
1	Demência
1	Doença pulmonar crônica
1	Doença do tecido conjuntivo
1	Úlcera
1	Doença crônica do fígado e cirrose
1	Diabetes sem complicação
2	Hemiplegia ou paraplegia
2	Doença renal moderada ou grave
2	Diabetes com complicação
2	Tumor
2	Leucemia
2	Linfoma
3	Doença hepática moderada ou grave
6	Tumor maligno, metástase
6	SIDA

10.5 Schwab & England

SCHWAB AND ENGLAND ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE

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, 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. Bedridden.

ESCALA UNIFICADA PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON

I. Cognição, Comportamento e Humor

1. Prejuízo Intelectual

0. Nenhum

1. Leve. Consistente perda de memória, com lembrança parcial dos eventos e sem outras dificuldades.

2. Moderada perda de memória, com desorientação e dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Leve mas definitivo prejuízo na realização das tarefas domésticas, necessitando ajuda ocasionalmente.

3. Perda severa de memória com desorientação no tempo e freqüentemente no espaço. Total prejuízo na resolução de problemas.

4. Total perda de memória com orientação preservada somente para pessoa. Incapaz de realizar julgamentos ou solucionar problemas. Necessita muito auxílio nos cuidados pessoais. Não pode sair sem acompanhante.

2. Alteração do Pensamento

0. Não

1. Sonhos vívidos / sonhando acordado

2. Alucinações "benignas" com "insight"/ discernimento retido.

3. Alucinações ou ilusões ocasionais ou freqüentes, sem "insight", podendo interferir com as atividades diárias.

4. Alucinações persistentes, ilusões ou psicoses elaboradas. Inabilidade para cuidar de si mesmo.

3. Depressão

0. Ausente

1. Períodos de tristeza ou culpa maior que o normal, nunca persiste por dias ou semanas.

2. Depressão persistente (uma semana ou mais)

3. Depressão persistente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso e perda de interesse)

4. Depressão persistente com sintomas vegetativos e pensamentos suicidas.

4. Motivação/ Iniciativa

0. Normal

1. Perda do interesse maior que o usual; mais passivo.
 2. Perda da iniciativa ou desinteresse em atividades eletivas (fora da rotina).
 3. Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades do dia-a-dia (rotineiras).
 4. Retraído/ Isolacionismo, completa perda da motivação.
-

II. Atividades da vida diária

5. Fala

0. Normal.
1. Levemente afetada. Sendo compreendido sem dificuldade.
2. Moderadamente afetada. Às vezes pedindo para repetir as declarações para que sejam compreendidas.
3. Severamente afetada. Frequentemente pedindo para repetir as declarações para que sejam compreendidas.
4. Ininteligíveis na maior parte do tempo.

6. Salivação

0. Normal
1. Leve mas definido excesso de saliva na língua; podendo "babar" durante o sono
2. Moderado excesso de saliva; podendo "babar" um pouco.
3. Marcado excesso de saliva com alguma "baba".
4. "Babando" muito, necessitando constantemente de lenço ou toalha.

7. Ao engolir

0. Normalmente
1. Se afogando raramente.
2. Ocasionalmente se afogando.
3. Necessitando alimento macios.
4. Necessitando de Sonda NG ou Gastrostomia para alimentar-se.

8. Caligrafia

0. Normal

1. Um pouco vagarosa e caligrafia reduzida de tamanho.
2. Moderadamente lenta com caligrafia reduzida de tamanho, todas as palavras são legíveis.
3. Severamente afetada; nem todas as palavras são legíveis.
4. A maioria das palavras não são legíveis.

9. Ao cortar alimentos e manusear utensílios

0. Normal
1. Um tanto quanto vagaroso ou desajeitado, mas sem necessitar de auxílio.
2. Pode cortar a maior parte da comida, de modo vagaroso e desajeitado; algumas vezes necessitando de auxílio.
3. Comida tem que ser cortada por alguém, mas pode alimentar-se lentamente.
4. Necessita ser alimentado.

10. Ao trocar de roupa

0. Normalmente
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Ocasionalmente auxiliado com botões, coloca os braços nas mangas.
3. Muita necessidade de auxílio, podendo fazer algumas coisas sozinho.
4. Necessita ser vestido.

11. Higiene pessoal

0. Normal.
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Necessita auxílio para tomar banho; ou muito vagaroso nos cuidados de higiene.
3. Requer ajuda para escovar os dentes, tomar banho, pentear os cabelos, indo ao banheiro.
4. Cateter de Foley ou outros auxílios mecânicos.

12. Ao trocar de posição na cama e arrumar os lençóis

0. Normal.
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Vira-se na cama e ajusta os lençóis sozinho, mas tem grande dificuldade
3. É capaz de iniciar a tentar, mas não se vira ou ajusta os lençóis sozinho.
4. Não consegue executar, realizado por outra pessoa.

13. Quedas [não relacionadas ao "congelamento"]

- 0. Nunca.
- 1. Raramente tem quedas.
- 2. Ocasionalmente cai, menos de uma vez por dia.
- 3. Quedas cerca de uma vez por dia.
- 4. Quedas mais que uma vez por dia.

14. "Congelamento" quando caminha

- 0. Nunca.
- 1. Raramente ocorre "congelamento" quando caminha; pode ter hesitação inicial.
- 2. Ocasionalmente ocorre "congelamento" quando caminha.
- 3. Frequentemente ocorre "congelamento". Ocasionalmente cai por "congelamento"
- 4. Frequentemente cai por "congelamento".

15. Marcha

- 0. Normal.
- 1. Dificuldade leve. Pode não balançar os braços ou pode tender a arrastar as pernas (marcha arrastada).
- 2. Dificuldade moderada, mas requer pouca ou nenhuma assistência
- 3. Distúrbio severo da marcha, necessitando de auxílio.
- 4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

16. Tremor

- 0. Ausente.
- 1. Leve e raramente presente
- 2. Moderado; aborrecendo o paciente.
- 3. Severo; interferindo com muitas atividades.
- 4. Marcado; interferindo com a maioria das atividades.

17. Sintomas sensoriais relacionados ao Parkinsonismo

- 0. Ausente.
 - 1. As vezes tem amortecimentos, formigamentos, ou dor leve
 - 2. Frequentemente tem amortecimentos, formigamento ou dor; sem produzir estresse.
 - 3. Frequentemente tem sensações dolorosas.
 - 4. Dor excruciante.
-

III. Exame motor

18. Fala

0. Normal.
1. Leve perda da expressão, dicção e/ou volume.
2. Monótona, inarticulada mas compreensível; moderadamente prejudicada.
3. Marcadamente prejudicada, difícil de compreender.
4. Ininteligível.

19. Expressão Facial

0. Normal.
1. Mínima hipomímia, podendo ser “face de pôquer”.
2. Leve mas definida diminuição anormal da expressão facial.
3. Moderada hipomímia; lábios separados algumas vezes.
4. Facies em máscara ou fixa com severa ou completa perda da expressão facial; lábios separados mais de 0.5 cm.

20. Tremor de repouso

0. Ausente.
1. Leve e raramente presente.
2. Leve em amplitude e persistente. Ou moderado na amplitude, mas somente intermitentemente presente.
3. Moderada amplitude e presente a maior parte do tempo.
4. Marcada amplitude e presente a maior parte do tempo.

Face, lábios e queixo:

Mão direita:

Mão esquerda:

Pé direito:

Pé esquerdo:

21. Tremor postural e de ação das mãos

0. Ausente.
1. Leve, presente com a ação.
2. Moderado em amplitude, presente com a ação.

3. Moderado em amplitude, postural e de ação.
4. Marcado em amplitude, interferindo com a alimentação.

Direita:

Esquerda:

22. Rigidez [*movimento passivo das articulações maiores com o paciente relaxado em posição sentada, ignore a roda denteada*]

0. Ausente
1. Leve ou detectável só quando ativado por outros movimentos.
2. Leve a moderada.
3. Marcada, mas total extensão de movimentos obtida facilmente.
4. Severa, total extensão de movimentos obtida com dificuldade.

Pescoço:

Superior direita:

Superior esquerda:

Inferior direita:

Inferior esquerda:

23. "Finger Taps" [*paciente bate o polegar com o dedo indicador em rápida sucessão com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

0. Normal
1. Um tanto quanto lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço definido e inicial. Pode apresentar pausas ocasionais durante o movimento.
3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar o movimento ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:

Esquerda:

24. Movimentos manuais [*Paciente abre e fecha as mãos sucessivamente e rapidamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

0. Normal
1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.

3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:

Esquerda:

25. Movimentos rápidos alternantes das mãos [*movimentos de pronação-supinação das mãos, verticalmente ou horizontalmente, com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

0. Normal
1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:

Esquerda:

26. Agilidade das pernas [*paciente bate sucessivamente e rapidamente o calcanhar no chão, erguendo totalmente a perna. Amplitude deve ser aproximadamente de 8 cm*].

0. Normal.
1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:

Esquerda:

27. Ao levantar-se da cadeira [*paciente tentando levantar de uma cadeira de metal ou madeira reta com os braços mantidos cruzados*]

0. Normal
1. Lento; ou pode necessitar mais que uma tentativa.
2. Impulsiona-se com os braços da cadeira.
3. Tende a cair para trás e pode ter que tentar mais que uma vez, mas pode

levantar sem auxílio.

4. Sem capacidade de levantar-se sem auxílio.

28. Postura

0. Normalmente ereto.

1. Não fica totalmente ereto, postura levemente inclinada, poderia ser normal para pessoas mais idosas.

2. Coloca-se moderadamente inclinado, definidamente anormal; pode estar ligeiramente inclinado para um lado.

3. Postura severamente inclinada com cifose; pode estar moderadamente inclinado para um lado.

4. Marcada flexão com extrema anormalidade de postura.

29. Marcha

0. Normal

1. Caminha lentamente, pode ter marcha arrastada com passos curtos, mas sem festinação (acelerando os passos) ou propulsão.

2. Caminha com dificuldade, mas requer pouca ou nenhuma assistência; pode ter alguma festinação, passos curtos ou propulsão.

3. Severo distúrbio da marcha, necessitando auxílio.

4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

30. Estabilidade Postural *[Resposta ao súbito deslocamento posterior produzido por puxada nos ombros enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés ligeiramente separados. Paciente é preparado, podendo ser repetido algumas vezes a manobra]*

0. Normal

1. Retropulsão, mas volta à posição original sem auxílio.

2. Ausência de resposta postural, podendo cair se não for amparado pelo examinador.

3. Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente.

4. Não consegue parar sem auxílio.

31. Bradicinesias e hipocinesias corporais *[combinando lentificação, hesitação, diminuição do balanço dos braços, pequena amplitude, e pobreza dos movimentos em geral]*

0. Sem.

1. Mínima lentificação, dando ao movimento um caráter “deliberado”; poderia ser normal para algumas pessoas. Possivelmente amplitude reduzida.

2. Leve grau de lentificação e pobreza dos movimentos que é definitivamente anormal. Alternativamente, alguma redução da amplitude.
 3. Moderada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.
 4. Marcada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.
-

IV. Complicações da Terapia [na última semana]

A. Discinesias

32. Duração: Qual a proporção do dia (acordado) em que as discinesias estão presentes? [Informação histórica]

0. Nenhuma
1. 1-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. 76-100%

33. Incapacidade: o quanto as discinesias são incapacitantes?

0. Não incapacitante.
1. Levemente incapacitante.
2. Moderadamente incapacitante.
3. Gravemente incapacitante.
4. Totalmente incapacitante.

34. Discinesias dolorosas: o quanto as discinesias são dolorosas?

0. Nenhuma discinesia dolorosa.
1. Leve.
2. Moderada.
3. Grave.
4. Acentuada.

35. Presença de distonia no início da manhã:

0. Não.
1. Sim.

B. Flutuações Clínicas

36. Os períodos 'off' são previsíveis?

- 0. Não.
- 1. Sim

37. Os períodos 'off' são imprevisíveis?

- 0. Não.
- 1. Sim.

38. Os períodos 'off' surgem repentinamente, em questão de segundos?

- 0. Não.
- 1. Sim.

39. Qual a proporção do dia acordado em que o paciente fica 'off', em média?

- 0. Nenhuma.
- 1. 1-25%
- 2. 26-50%
- 3. 51-75%
- 4. 76-100%

C. Outras complicações

40. O paciente tem anorexia, náusea ou vômitos?

- 0. Não
- 1. Sim

41. Algum distúrbio do sono, como hipersonia ou insônia?

- 0. Não.
- 1. Sim.

42. O paciente tem ortostase sintomática?

- 0. Não.
- 1. Sim.