

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

**EPIDEMIOLOGIA DAS SÍNDROMES PARKINSONIANAS EM IDOSOS DO SUL DO
BRASIL: ESTUDO OBSERVACIONAL DE BASE POPULACIONAL**

GABRIELA MAGALHÃES PEREIRA

PORTO ALEGRE

2023

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

**EPIDEMIOLOGIA DAS SÍNDROMES PARKINSONIANAS EM IDOSOS DO SUL DO
BRASIL: ESTUDO OBSERVACIONAL DE BASE POPULACIONAL**

GABRIELA MAGALHÃES PEREIRA

Orientador: Prof. Dr. Artur Francisco
Schumacher Schuh

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

PORTO ALEGRE

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Pereira, Gabriela Magalhães
Epidemiologia das síndromes parkinsonianas em
idosos do sul do Brasil: estudo observacional de base
populacional / Gabriela Magalhães Pereira. -- 2023.
125 f.
Orientador: Artur Francisco Schumacher Schuh.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Doença de Parkinson. 2. Síndromes
Parkinsonianas. 3. Epidemiologia. 4. Prevalência. 5.
Diagnóstico. I. Schuh, Artur Francisco Schumacher,
orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

É com grande satisfação e gratidão que concluo esta jornada acadêmica e apresento minha tese. Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas e instituições que tornaram esta tese possível.

Primeiramente, sou imensamente grata ao professor Carlos Rieder, por abrir as portas em seu grupo de pesquisa, pela sua orientação e apoio ao longo de todo o processo. Suas valiosas orientações moldaram o direcionamento desta pesquisa e enriqueceram minha compreensão sobre a doença de Parkinson. Não há como agradecer as oportunidades que foram oferecidas por ele. Sua paciência, amizade e dedicação foram fundamentais para meu crescimento como pesquisadora. Muito obrigada.

Ao professor Artur Schuh, gostaria de expressar minha profunda gratidão por sua excepcional contribuição, orientação e amizade ao longo dos anos de meu doutorado. Sua influência em meu crescimento pessoal e acadêmico é imensurável. O Professor Schuh não apenas demonstrou ser um mentor extraordinário, mas também um exemplo inspirador como educador. Suas orientações sempre me desafiaram a alcançar o melhor de mim mesma, incentivando-me a explorar novos horizontes na pesquisa. Suas sugestões perspicazes e apoio constante foram fundamentais para moldar minha jornada acadêmica e para me tornar quem sou hoje. Sou profundamente grata por todas as oportunidades que ele me proporcionou. Obrigada, Professor Artur Schuh, por ser um guia excepcional em minha jornada acadêmica e por contribuir significativamente para o meu desenvolvimento como pesquisadora e como pessoa.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), agradeço por fornecer o ambiente acadêmico propício para o desenvolvimento deste estudo. A qualidade da educação que recebi aqui é inestimável e moldou minha perspectiva de ciência.

Agradeço à equipe gigantesca e excepcional que esteve envolvida na coleta e análise de dados. Sem a dedicação e esforços incansáveis de cada membro, esta pesquisa não teria alcançado os resultados significativos que apresento. Cada contribuição, por menor que fosse, desempenhou um papel crucial em nosso sucesso.

Ao Instituto Moriguchi, expresso minha gratidão pela oportunidade de colaboração e pelos recursos disponibilizados, que foram essenciais para a realização deste estudo. A parceria com sua instituição acrescentou profundidade e relevância à pesquisa.

Agradeço também à Michael J. Fox Foundation, ao CNPq e à Capes pelo apoio financeiro que viabilizou a concretização deste projeto. O compromisso com a pesquisa científica e suas contribuições são inestimáveis para o avanço do conhecimento.

Não posso deixar de mencionar o Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS, que proporcionou um ambiente estimulante e enriquecedor para o desenvolvimento acadêmico. As oportunidades de aprendizado e a interação com colegas pesquisadores foram fundamentais para minha formação.

Aos meus maiores professores, minha mãe e meu pai, agradeço pelos ensinamentos ao longo da vida, amor incondicional, apoio constante e compreensão durante todo este percurso desafiador.

À lembrança da minha tia Livramento, minha maior saudade. Obrigada por toda dedicação que teve por mim em vida. Se hoje, consegui chegar até aqui, foi por todo o seu carinho, amor e ensinamentos.

Ao meu amor, Nayron, que esteve ao meu lado durante toda a jornada desafiadora da minha tese, apoiando-me de maneiras que vão além das palavras. Sua paciência, compreensão e incentivo constante foram meu refúgio nos momentos de dúvida e frustração. Seu amor e apoio inabaláveis não apenas me deram a força para continuar, mas também tornaram esta jornada mais significativa e memorável. Obrigada por ser uma fonte de inspiração e motivação inesgotável. Esta conquista também é sua.

Por fim, a todos os amigos que me acompanharam nesta jornada, compartilhando os altos e baixos, meu mais sincero agradecimento. Sua amizade e encorajamento fizeram desta experiência uma aventura memorável.

Cada um de vocês desempenhou um papel fundamental em minha jornada acadêmica e pessoal, e por isso, expresso minha profunda gratidão.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença de Parkinson (DP) apresenta distribuição universal, incluindo todos os grupos étnicos e socioeconômicos, como um distúrbio neurodegenerativo altamente prevalente. No entanto, existem vários desafios adicionais para as pessoas que vivem com DP em países em desenvolvimento, principalmente, aqueles com baixo nível socioeconômico. Há acesso limitado a cuidados neurológicos no Brasil devido a uma distribuição desigual de neurologistas e instalações neurológicas que é mais crítica nas regiões mais pobres do país. Além disso, as pessoas nessas comunidades vulneráveis estão mais expostas à poluição ambiental, incluindo pesticidas e metais usados na agricultura e mineração, respectivamente. Dados confiáveis sobre a prevalência e incidência da DP no Brasil são essenciais para entender a proporção desse acesso limitado aos cuidados de pacientes com DP, sua carga na região e o potencial papel dos fatores de risco ambientais e de estilo de vida na DP. Infelizmente, há poucos dados epidemiológicos sobre DP na América Latina, incluindo o Brasil, com evidente necessidade de mais informações em suas regiões notavelmente diferentes. **OBJETIVO:** avaliar a prevalência de casos de DP e outras síndromes parkinsonianas em uma amostra de base populacional na região sul do País. **MÉTODOS:** trata-se de um estudo de base populacional realizado no município de Veranópolis, Rio Grande do Sul, Brasil. Todas as pessoas com 60 anos ou mais (N = 3493 pessoas, de acordo com o censo do IBGE de 2010) foram rastreadas para sintomas parkinsonianos e suspeita de distúrbio comportamental do sono REM (RBD); os selecionados foram examinados por pelo menos um Neurologista especialista em Transtornos do Movimento para determinar o diagnóstico de DP ou transtornos relacionados. Todos os participantes selecionados foram submetidos a avaliações clínicas e entrevistados com o auxílio de um questionário abrangente sobre dados clínicos e sociodemográficos, sintomas prodrômicos, bem como exposições ambientais e de estilo de vida, incluindo uso ocupacional e não ocupacional de pesticidas e metais pesados. A prevalência de DP e distúrbios relacionados foi estimada de acordo com a idade, sexo e zona de moradia. Uma análise exploratória foi realizada para determinar a associação de DP e cada variável investigada. **RESULTADOS:** Foram triados 3470 idosos na etapa inicial do estudo, 1471 foram triados positivamente para suspeita de parkinsonismo e/ou RBD. Foram avaliados 701 pelos neurologistas para confirmação diagnóstica. Esta tese está apresentada com três artigos. **Artigo 1:** *“Epidemiology of Parkinson’s disease in low- to upper middle-income countries: a systematic review and meta-analysis”*. Nesta revisão sistemática o objetivo foi determinar a prevalência da DP em países de baixa a média renda. Observamos que a

prevalência da DP diferiu entre as regiões do mundo e variou de 49 por 100.000 (África Subsaariana) a 1.081 por 100.000 (América Latina e Caribe). Houve uma prevalência crescente de DP com o avanço da idade. A prevalência entre homens e mulheres foi semelhante. Encontramos um aumento na prevalência da DP em populações com maior PIB per capita em 5 anos e maior expectativa de vida. **Artigo 2:** “*Prevalence and incidence of Parkinson's disease and other forms of parkinsonism in a cohort of elderly individuals in Southern Brazil: protocol for a population-based study*”. Neste artigo, foi apresentado o protocolo utilizado para a realização deste estudo em detalhes, incluindo o protocolo para o estudo paralelo de incidência da DP que será estimada a partir do seguimento em cinco anos dos participantes prodrômicos. **Artigo 3:** “*Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly population in Southern Brazil: A community-based study*”. Neste artigo, a prevalência estimada de parkinsonismo foi de 3,8% (IC 95%, 3,19 – 4,50), sem diferenças entre os sexos em todas as idades, e a prevalência de DP foi de 1,64% (IC 95%, 1,25 – 2,12). A prevalência geral de DP foi maior em homens (2,17%, 95%IC: 1,49 – 3,06) do que em mulheres (1,25%, 95%IC: 0,81 – 1,84; $p = 0,047$). A análise de subgrupo mostrou diferença significativa entre os sexos apenas na faixa etária de 70-74 ($p = 0,017$) e 75-79 ($p = 0,016$) anos. Não houve diferenças significativas nas taxas de prevalência de DP entre áreas urbanas e rurais. **CONCLUSÃO:** Em países de baixa renda ou em desenvolvimento, a prevalência de DP foi maior do que o esperado, superando as estimativas fornecidas pelo *Global Burden of Disease* (GBD) para países com baixo índice sociodemográfico. Foi demonstrado que há uma menor prevalência de DP identificada na faixa etária acima de 70 anos, quando examinando dados de regiões desenvolvidas globalmente. Avaliando uma cidade no sul do Brasil (Veranópolis, RS), as estimativas de prevalência de DP e parkinsonismo são inferiores às prevalências encontradas em estudo realizado na população de uma cidade da região Sudeste do Brasil (Bambuí, MG) e parecem ser comparáveis às prevalências encontradas em populações de países desenvolvidos. Considerando que Veranópolis possui um alto índice de desenvolvimento humano (IDH), consideramos que esse seja um dos principais fatores que possam explicar esse achado. Outra explicação é o lapso temporal de quase 20 anos que separam os dois estudos.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, prevalência, diagnóstico, transtorno comportamental do sono REM, síndromes parkinsonianas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Parkinson's disease (PD) has a universal distribution, including all ethnic and socioeconomic groups, as a highly prevalent neurodegenerative disorder. However, there are several additional challenges for people living with PD in developing countries, particularly those with low socioeconomic status. There is limited access to neurological care in Brazil due to an uneven distribution of neurologists and neurological facilities that is most critical in the country's poorest regions. Furthermore, people in these vulnerable communities are more exposed to environmental pollution, including pesticides and metals used in agriculture and mining, respectively. Reliable data on the prevalence and incidence of PD in Brazil are essential to understand the proportion of this limited access to care for PD patients, its burden in the region, and the potential role of environmental and lifestyle risk factors in PD. Unfortunately, there is little epidemiological data on PD in Latin America, including Brazil, with an obvious need for more information on their remarkably different regions. **OBJECTIVE:** to assess the prevalence of PD cases and other parkinsonian syndromes in a population-based sample in the southern region of the country. **METHODS:** this is a population-based study carried out in the city of Veranópolis, Rio Grande do Sul, Brazil. All people aged 60 years or older (N = 3493 people, according to the 2010 IBGE census) were screened for parkinsonian symptoms and suspected REM sleep behavior disorder (RBD); those selected were examined by at least one Neurologist specializing in Movement Disorders to determine the diagnosis of PD or related disorders. All selected participants underwent clinical assessments and were interviewed using a comprehensive questionnaire on clinical and sociodemographic data, prodromal symptoms, as well as environmental and lifestyle exposures, including occupational and non-occupational use of pesticides and heavy metals. The prevalence of PD and related disorders was estimated according to age, sex and area of residence. An exploratory analysis was performed to determine the association of PD and each investigated variable. **RESULTS:** 3470 elderly were screened in the initial stage of the study, 1471 were screened positively for suspected parkinsonism and/or RBD. 701 were evaluated by neurologists for diagnostic confirmation. This thesis is presented with three articles. **Article 1:** "Epidemiology of Parkinson's disease in low- to upper middle-income countries: a systematic review and meta-analysis". In this systematic review, the objective was to determine the prevalence of PD in low- and middle-income countries. We observed that the prevalence of PD differed between regions of the world and ranged from 49 per 100,000 (Sub-Saharan Africa) to 1,081 per 100,000 (Latin America and the Caribbean). There was an increasing prevalence of PD with advancing age. Prevalence among men and women was similar. We found an increase in the prevalence of PD in

populations with higher 5-year GDP per capita and longer life expectancy. **Article 2:** “Prevalence and incidence of Parkinson's disease and other forms of parkinsonism in a cohort of elderly individuals in Southern Brazil: protocol for a population-based study”. In this article, the protocol used to carry out this study is presented in detail, including the protocol for the parallel study of the incidence of PD that will be estimated from the five-year follow-up of the prodromal participants. **Article 3:** “Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly population in Southern Brazil: A community-based study”. In this article, the estimated prevalence of parkinsonism was 3.8% (95% CI, 3.19 – 4.50), without differences between genders at all ages, and the prevalence of PD was 1.64% (CI 95%, 1.25 – 2.12). The overall prevalence of PD was higher in men (2.17%, 95%CI: 1.49 – 3.06) than in women (1.25%, 95%CI: 0.81 – 1.84; $p = 0.047$). Subgroup analysis showed a significant difference between genders only in the age group 70-74 ($p = 0.017$) and 75-79 ($p = 0.016$) years. There were no significant differences in PD prevalence rates between urban and rural areas. **CONCLUSION:** In low-income or developing countries, the prevalence of PD was higher than expected, exceeding the estimates provided by the Global Burden of Disease (GBD) for countries with a low sociodemographic index. It has been demonstrated that there is a lower prevalence of PD identified in the age group above 70 years when examining data from developed regions globally. Evaluating a city in the south of Brazil (Veranópolis, RS), the prevalence estimates of PD and parkinsonism are lower than the prevalence found in a study carried out in the population of a city in the Southeast region of Brazil (BambuÍ, MG) and seem to be comparable to the prevalence found in populations of developed countries. Considering that Veranópolis has a high human development index (HDI), we believe that this is one of the main factors that can explain this finding. Another explanation is the time lapse of almost 20 years that separates the two studies.

Keywords: Parkinson's disease, prevalence, diagnosis, REM sleep behavior disorder, parkinsonian syndromes.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Sistema de estadiamento da hipótese de Braak para a DP.
- Figura 2. Atividade dos circuitos do córtex motor na DP.
- Figura 3. Sintomas clínicos associados à progressão da DP.
- Figura 4. Marco conceitual.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na base de dados PubMed.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FuS	Ablação Térmica por Ultrassom Focado
AU	Ácido úrico
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
DP	Doença de Parkinson
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GPI	Globo pálido interno
LCIG	Gel intestinal de levodopa carbidopa
MAO-B	Monoamina oxidase-B
MDS	<i>Movement Disorders Society</i>
OCDE	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RS	Rio Grande do Sul
STN	Núcleo subtalâmico
MRgFUS	Ultrassom focalizado guiado por RM
VIM	Núcleo intermediário ventral do tálamo

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	16
2.2 Doença de Parkinson	17
2.2.1 Epidemiologia.....	17
2.2.2 Etiologia e fisiopatologia.....	18
2.2.3 Sintomas clínicos.....	20
2.2.4 Diagnóstico.....	21
2.2.5 Tratamentos na Doença de Parkinson	23
2.2.6 Fatores de risco e protetivos	23
3 MARCO CONCEITUAL	25
4 JUSTIFICATIVA	26
5 OBJETIVOS	27
5.1 Objetivo Geral	27
5.2 Objetivos Específicos	27
6 REFERÊNCIAS	28
7 RESULTADOS	37
7.1 ARTIGO 1: EPIDEMIOLOGY OF PARKINSON’S DISEASE IN LOWER TO UPPER- MIDDLE-INCOME COUNTRIES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	37
7.2 ARTIGO 2: PREVALENCE AND INCIDENCE OF PARKINSON'S DISEASE AND OTHER FORMS OF PARKINSONISM IN A COHORT OF ELDERLY INDIVIDUALS IN SOUTHERN BRAZIL: PROTOCOL FOR A POPULATION-BASED STUDY.....	75
7.3 ARTIGO 3: PREVALENCE OF PARKINSONISM AND PARKINSON'S DISEASE IN THE ELDERLY POPULATION IN SOUTHERN BRAZIL: A COMMUNITY-BASED STUDY	89
8 Considerações finais	117
9 Perspectivas futuras	119
ANEXOS	120
ANEXO 1 – Prisma Checklist.....	121
ANEXO 2 – STROBE Checklist.....	124

1 INTRODUÇÃO

Estudos recentes têm mostrado que a incidência e prevalência da doença de Parkinson (DP) estão aumentando consideravelmente nas últimas duas décadas, sendo provavelmente uma das condições neurológicas de mais rápido crescimento em todo o mundo. Alguns autores sugerem que esse padrão epidemiológico se assemelha a uma pandemia e projeções recentes preveem um aumento da prevalência de DP de 10% além do que seria esperado apenas pelo envelhecimento da população (Bloem et al., 2021; Dorsey & Bloem, 2018). A DP tende a ser mais comum em países de alta renda (Ray Dorsey et al., 2018) e evidências mostram que industrialização, poluição ambiental e estilo de vida podem explicar parcialmente o rápido aumento de casos de DP em sociedades mais desenvolvidas e mais ricas (Bloem et al., 2021). No entanto, alguns países em desenvolvimento também observaram aumentos significativos na prevalência de DP nas últimas décadas (Ray Dorsey et al., 2018), indicando que fatores de risco semelhantes podem estar presentes nessas regiões menos desenvolvidas. De fato, a prevalência de DP parece ser ainda maior na América Latina quando comparada à Ásia e Europa/América do Norte/Austrália (Pringsheim et al., 2014).

Considerando que muitas das nações mais populosas do mundo são países em desenvolvimento que enfrentam uma transição demográfica, que provoca o envelhecimento de suas populações, é necessária uma análise minuciosa da epidemiologia atual da DP nessas regiões, como o Brasil. A população brasileira está envelhecendo e espera-se que as pessoas com mais de 65 anos superem as mais jovens em 2040. A DP é um transtorno que causa incapacidade e dependência progressivas, o que representa um significativo ônus social e econômico, com seu custo médio anual direto e indireto por pessoa no Brasil estimado em US\$ 5.853,50 (Bovolenta et al., 2017). O aumento projetado na prevalência de doenças associadas ao envelhecimento, especialmente a DP, que parece estar crescendo além do que seria esperado apenas pelo envelhecimento populacional, representa ameaça à saúde e à economia. Esse cenário é ainda mais desafiador em um país com um sistema de saúde universal com financiamento público e que enfrenta déficits no sistema previdenciário.

Uma abordagem para obter dados confiáveis da epidemiologia da DP são os estudos populacionais, que podem ser desafiadores para realizar, especialmente, pesquisas porta-a-porta. Considerada uma abordagem de referência, esse tipo de estudo é semelhante a um censo e rastreia cada pessoa em uma determinada população para uma condição e, em seguida, os diagnósticos são confirmados. Embora esses estudos sejam caros e de difícil condução, eles têm a vantagem de detectar pacientes não diagnosticados (Elbaz et al., 2016). Para as áreas em desenvolvimento, há alguns dados de países da América Latina, como Argentina (Melcon et

al., 1997), Bolívia (Nicoletti et al., 2003) e Equador (Herdoíza et al., 2017), bem como do mundo árabe, como Egito (Khedr et al., 2015) e Paquistão (Khan et al., 2016). A taxa de prevalência variou entre 0,24 a 2,5% em pessoas com 40 anos ou mais para esses países. No entanto, esses estudos rastrearam e examinaram pessoas de regiões específicas em seus países, prejudicando a generalização dos resultados. No Brasil, o trabalho de Barbosa et al. (2006) é o único estudo desse tipo para detectar distúrbios parkinsonianos (Barbosa et al., 2006). Eles avaliaram 1.186 pessoas com idade superior a 64 anos e triaram 667 participantes para avaliação diagnóstica. Destes, trinta e nove participantes foram diagnosticados com DP, com uma taxa bruta de prevalência de 3,3 por 100 habitantes, uma das maiores prevalências medidas por estudos desse tipo até hoje. No entanto, o estudo foi realizado em uma pequena cidade de Minas Gerais, sudeste do Brasil, e pode não representar a alta diversidade do território brasileiro.

Em relação aos fatores de risco ambientais e de estilo de vida associados à DP, poluentes e comorbidades são geralmente responsabilizados por estarem associados à neurodegeneração. Toxinas como pesticidas e metais pesados podem ser prejudiciais a áreas vulneráveis do cérebro ligadas à fisiopatologia da DP. Por exemplo, o pesticida paraquate causa danos seletivos aos neurônios dopaminérgicos por meio de disfunção mitocondrial e está associado a um risco aumentado de desenvolver DP (Tangamornsuksan et al., 2019). Em geral, os agrotóxicos podem aumentar o risco de DP e causar início mais precoce, morte prematura em pacientes com DP e influenciar a progressão dos sintomas motores e não motores (Schneider Medeiros et al., 2020). Além disso, a exposição crônica a metais como cobre, manganês e chumbo aumentou o risco de desenvolver DP (Ball et al., 2019). Por fim, doenças crônicas como diabetes tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica têm prevalência crescente nas populações latinoamericanas, o que também pode estar relacionado ao aumento do número de DP na região e no mundo (Potashkin et al., 2020).

A agricultura é uma das atividades econômicas mais importantes no Brasil e o país é o líder exportador de muitos produtos agrícolas globalmente. Ao mesmo tempo, é o maior consumidor de agrotóxicos do mundo e centenas de agrotóxicos permitidos no Brasil são proibidos em outros países (ABRASCO, 2013; INCA, 2017). Estima-se que um terço dos alimentos consumidos diariamente no Brasil esteja contaminado por agrotóxicos (Carmo et al., 2018). Vários relatórios estão mostrando múltiplas fontes de poluentes em alimentos e água em nosso país. Uma revisão listou pesticidas (organofosforados e carbamatos), micotoxinas, mercúrio e acrilamida como os principais contaminantes da dieta no Brasil (Caldas & Jardim, 2012). Outra revisão sistemática recente indicou que vários metais (cádmio, alumínio, ferro, níquel, mercúrio) e outros produtos químicos estão contaminando a água potável no Brasil (Zini

& Gutterres, 2021). A exposição ocupacional a metais também foi descrita (Rocha et al., 2015). Um trabalho observacional do nosso grupo realizado no Sul do Brasil encontrou um risco de mortalidade aumentado em duas vezes em pacientes com DP com exposição ocupacional a agrotóxicos, ajustando para outros fatores de confusão (Schneider Medeiros et al., 2020). Estudar uma população com exposição significativa a agrotóxicos, alguns proibidos em outros países, representa uma excelente oportunidade para entender sua relação com a DP e fornecer pistas sobre a patogênese da doença. Além do valor científico internacional de pesquisas como essa, os resultados podem qualificar o debate público sobre o uso de agrotóxicos no Brasil.

Os estudos apresentados nessa tese propõem apresentar dados epidemiológicos da DP em populações previamente subrepresentadas, bem como, avaliar a prevalência de casos de DP e outras síndromes parkinsonianas em um município do interior do Rio Grande do Sul, Brasil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura teve foco nos aspectos epidemiológicos da DP, especialmente no Brasil, e fatores ambientais que trazem risco ou proteção para o seu aparecimento. A busca por literatura foi realizada em março de 2023, utilizando a base de dados *PubMed*. Para identificação dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: [Parkinson's disease; Prevalence; Incidence; environmental fator; Brazil]. A estratégia de pesquisa nos bancos de dados é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na base de dados PubMed.

Base	Busca	Resultados	
		Encontrados	Utilizados
PUBMED	#17 Search: #1 AND #9	235	3
	#16 Search: #1 AND #8	197	3
	#15 Search: #1 AND #7	1.189	14
	#14 Search: #1 AND #6	454	10
	#13 Search: #1 AND #5	3.245	27
	#12 Search: #1 AND #4	3.520	12
	#11 Search: #1 AND #3	13.045	12
	#10 Search: #1 AND #2	14.520	21
	#9 Search: Rural área	171.107	-
	#8 Search: Urban área	191.772	-
	#7 Search: Smoking	357.071	-
	#6 Search: Caffeine	38.045	-
	#5 Search: Pesticide	233.425	-
	#4 Search: Environmental factor	219	-
	#3 Search: Incidence	3.632.064	-
	#2 Search: Prevalence	3.500.038	-
	#1 Search: Parkinson's disease	138.692	-

2.2 Doença de Parkinson

2.2.1 Epidemiologia

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente depois da doença de Alzheimer (Aarsland et al., 2021). Em países industrializados tem prevalência estimada de 0,3% para toda a população, podendo variar de acordo com a faixa etária, onde, em pessoas com idade abaixo de 60 anos, varia de 0,13% a 1,6% e alcança o máximo de 9% para indivíduos com mais de 80 anos (Nerius et al., 2017; Pringsheim et al., 2014). A prevalência da DP varia em todo o mundo, com taxas mais altas relatadas na Europa e na América do Norte. Em populações norte-americanas, a prevalência estimada aumentou de menos de 1% em homens e mulheres entre 45 e 54 anos para 4% em homens e 2% em mulheres com 85 anos ou mais (Marras et al., 2018). Apesar de estar relacionada com o aumento da idade, quase 25% dos indivíduos afetados tem idade inferior a 65 anos e em 5-10% é inferior a 50 anos (Bloem et al., 2021). Na Europa, as taxas estimadas de prevalência para DP variam entre 65 e 12.500 por 100.000 pessoas-ano (Von Campenhausen et al., 2005).

Em populações asiáticas, as taxas de prevalência parecem menores. Um estudo realizado na china investigou 24.117 participantes, com 60 anos ou mais, e encontrou uma prevalência de 1,37% (Qi et al., 2021). No Brasil, no único estudo publicado de base populacional realizado em Bambuí (Minas Gerais) a prevalência encontrada foi de 3,3% para a DP entre maiores de 64 anos (Barbosa et al., 2006). Para outras síndromes Parkinsonianas, apenas um estudo realizado no sudoeste do país fornece dados sobre indivíduos com mais de 75 anos e verificou uma prevalência bruta de 10,7% de síndromes parkinsoniana nessa população (Vale et al., 2018). Outras regiões brasileiras com diferentes características ambientais e étnicas carecem de estudos sobre a epidemiologia da DP.

À medida que a população global envelhece, espera-se que a prevalência de DP aumente, dobrando nas próximas duas décadas (Dorsey et al., 2018). Sua incidência tem demonstrado uma variação nas taxas entre 5 a 346 casos por 100.000 pessoas-ano (Twelves et al., 2003; Von Campenhausen et al., 2005). As taxas de incidência para homens e mulheres apresentam diferenças. Uma meta-análise mostrou que a incidência em mulheres de 40 anos ou mais foi de 37,55 por 100,000 pessoas-ano, enquanto que em homens foi de 61,21 pessoas-ano (Hirsch et al., 2016). Um estudo norte-americano investigou a incidência da DP em 5 coortes epidemiológicas e estimou que a incidência de DP ajustada por idade e sexo variaram de 108 a 212 por 100.000 entre pessoas com 65 anos ou mais, e de 47 a 77 por 100.000 entre pessoas com 45 anos ou mais, aumentando com a idade e é maior entre os homens (Willis et al., 2022).

2.2.2 Etiologia e fisiopatologia

A etiologia da DP ainda permanece em investigação e, na maioria dos casos, parece ser multifatorial, com uma dependência da interação entre a suscetibilidade genética e a exposição a insultos ambientais (Schapira, 2006). Estudos mostram que, fatores ambientais como a exposição a pesticidas, habitação na zona rural e atividade na agricultura aumentam o risco para o desenvolvimento da DP; hábitos de vida, como o tabagismo, consumo de café e uso de anti-inflamatórios são possíveis fatores relacionados ao menor risco de desenvolver a doença (Noyce et al., 2012; Priyadarshi et al., 2001).

As características histopatológicas cruciais para o diagnóstico da DP idiopática incluem perda neuronal dopaminérgica em áreas específicas da substância negra e acúmulo disseminado de proteína intracelular α -sinucleína, que formam os corpos de Lewy (Armstrong & Okun, 2020; Dauer & Przedborski, 2003; Poewe et al., 2017). Em estágios iniciais, a perda dopaminérgica restringe-se à substância negra ventrolateral, porém, à medida em que a doença progride, há uma disseminação nas vias nigroestriatais (Damier et al., 1999; Fearnley & Lees, 1991). Essa seletividade de morte neuronal dopaminérgica pode estar relacionada a uma maior vulnerabilidade frente à insultos tóxicos devido a falhas em processos bioquímicos e fisiológicos associados ao envelhecimento (Schapira & Jenner, 2011).

A hipótese de Braak é o modelo mais aceito para a progressão da DP e divide-se em seis estágios. Nos estágios 1 e 2, os indivíduos são assintomáticos e as inclusões de α -sinucleína ocorrem no tronco encefálico e bulbo olfatório, nos estágios 3 e 4 estas inclusões progridem para neurônios do mesencéfalo e prosencéfalo basal, proporcionando o aparecimento de sintomas motores, e nos estágios 5 e 6, o acúmulo da α -sinucleína é encontrado em regiões límbicas e neocorticais (Figura 1; Braak et al., 2003). Assim, a deposição dos corpos de Lewy na DP ocorre, a princípio, em neurônios colinérgicos e monoaminérgicos do tronco encefálico e em neurônios do sistema olfativo e progridem para regiões límbicas e corticais, sugerindo que a DP surge vários anos antes do aparecimento dos sintomas motores (Poewe et al., 2017). As formas hereditárias representam 5% a 10% dos casos da DP e os mecanismos relacionados a neuropatologia da doença incluem perturbações nas vias moleculares da proteostase da α -sinucleína, função mitocondrial, estresse oxidativo, homeostase do cálcio, transporte axonal e neuroinflamação (Poewe et al., 2017).

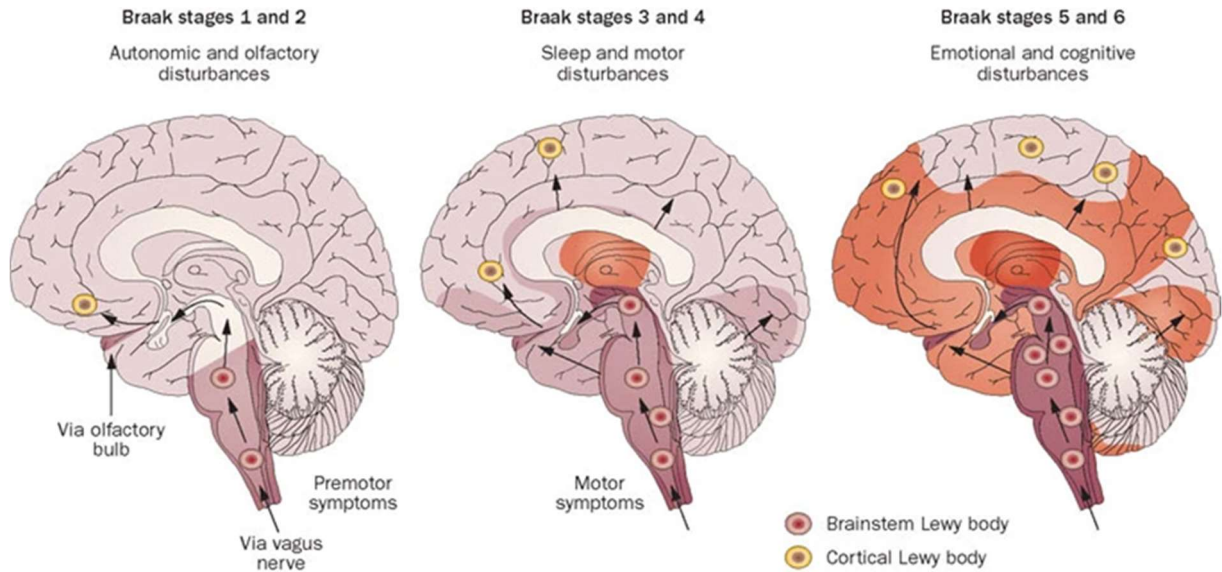


Figura 1. Sistema de estadiamento da hipótese de Braak para a DP (DOTY, 2012).

A fisiopatologia dos circuitos motores na DP relaciona-se com os núcleos da base, que formam uma complexa rede de circuitos paralelos que integram regiões cerebrais associativas, oculomotora, límbica, motora e tálamo (Alexander et al., 1986; Kopell et al., 2006). A perda de dopamina no estriado, com efeitos opostos nas vias direta e indireta, leva a um aumento da excitação do circuito do globo pálido interno e substância negra reticulada, aumentando a inibição do tálamo devido a disfunção na liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA) que, consequentemente, leva a uma diminuição da ativação do córtex frontal, resultando na diminuição da atividade motora vista na DP (Figura 2) (DeMaagd & Philip, 2015). Esse modelo de atividade de núcleos encefálicos apoiou a execução da cirurgia estereotáxica no tratamento da DP em meados dos anos 90, pois o sintoma da bradicinesia passou a ser considerado uma consequência fisiológica do aumento inibitório dos núcleos da base, como consequência da hiperativação dos núcleos subtalâmico e globo pálido interno (Poewe et al., 2017).

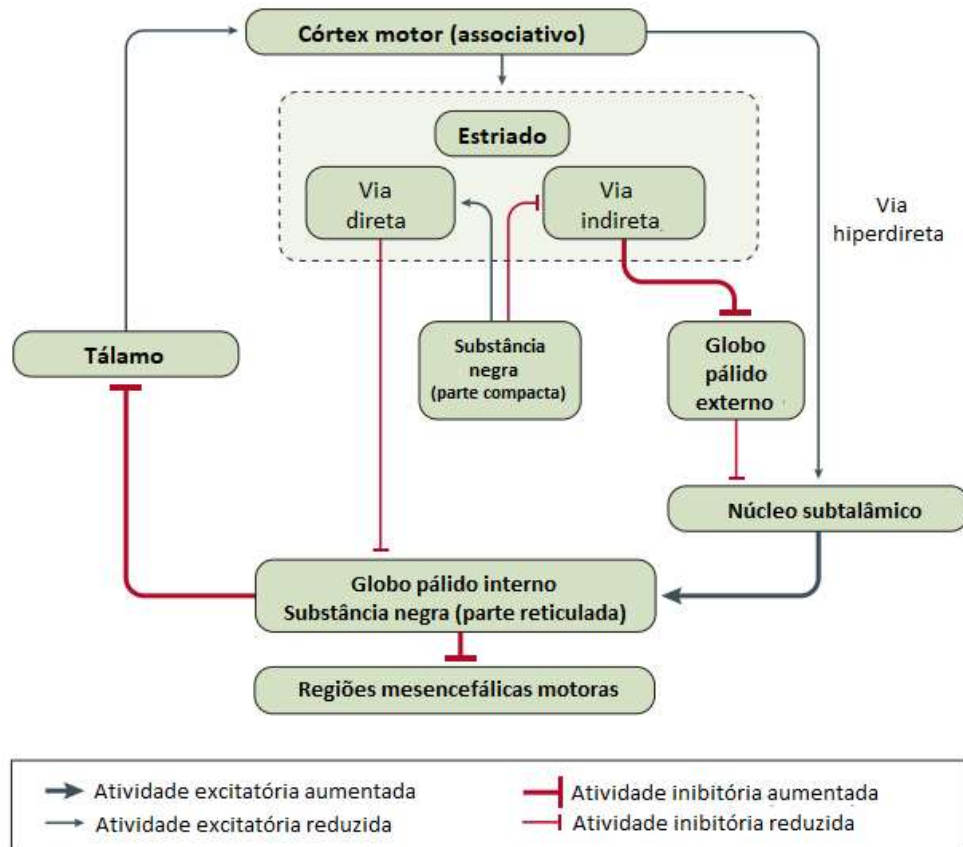


Figura 2. Atividade dos circuitos do córtex motor na DP. Adaptado de POEWE *et al.*, 2017.

2.2.3 Sintomas clínicos

Em estágios iniciais da doença, é comum o aparecimento de sintomas não-motores anos antes da sintomatologia motora clássica (Figura 3). A fase prodrômica da DP pode ocorrer em até 20 anos antes do diagnóstico clínico e incluem a hiposmia, disfunção autonômica (especialmente, constipação), ansiedade, depressão, sonolência excessiva diurna e o transtorno comportamental do sono REM (do inglês: *Rapid Eye Movement*) (Balestrino & Schapira, 2020; Jankovic, 2008; Kalia & Lang, 2015; Rana *et al.*, 2015). Outras características não-motoras se desenvolvem após o diagnóstico e com a progressão da doença, causando incapacidade clinicamente significativa; estas incluem o comprometimento cognitivo, demência dor, fadiga, hipotensão postural, sintomas urinários e sintomas psicóticos (Kalia & Lang, 2015; Poewe *et al.*, 2017).

A medida a doença avança, quando cerca de 60% a 80% dos neurônios dopaminérgicos foram depletados, surgem os sintomas motores clássicos, a bradicinesia (lentidão de movimento), rigidez muscular, tremor (Herrero *et al.*, 2015; Massano & Bhatia, 2012). Sintomas motores axiais, como instabilidade postural com quedas frequentes e

congelamento da marcha, disfagia e disfunção da fala, costumam surgir em fases mais tardias da doença (Kalia & Lang, 2015).

Nos estágios mais avançados, é comum o surgimento de complicações, devido à longa exposição ou ao aumento na dose da medicação dopaminérgica, a levodopa (Kim et al., 2020). Dentre as complicações, existem as flutuações motoras e não-motoras, que surgem entre os períodos *On* (bom controle dos sintomas devida a medicação) e *Off* (perda ou redução do controle de sintomas) (Kalia & Lang, 2015) e as discinesias induzidas por levodopa, que afetam cerca de 40% dos indivíduos com DP após 6 anos de uso da levodopa (Ahlskog & Muentner, 2001).

Além disso, as características motoras e não motoras resistentes ao tratamento dopaminérgico tornam-se mais proeminentes. Após cerca de 20 anos de doença, até 81% dos pacientes com DP podem apresentar congelamento da marcha e quedas, 83% evoluem para algum quadro demencial e até 50% dos pacientes relatam disfagia (Hely et al., 2008). Nessa fase, os sintomas autonômicos, como incontinência urinária, constipação com necessidade de laxativos diários, e hipotensão postural sintomática são características não-motoras relevantes nesses estágios mais avançados (Kalia & Lang, 2015).

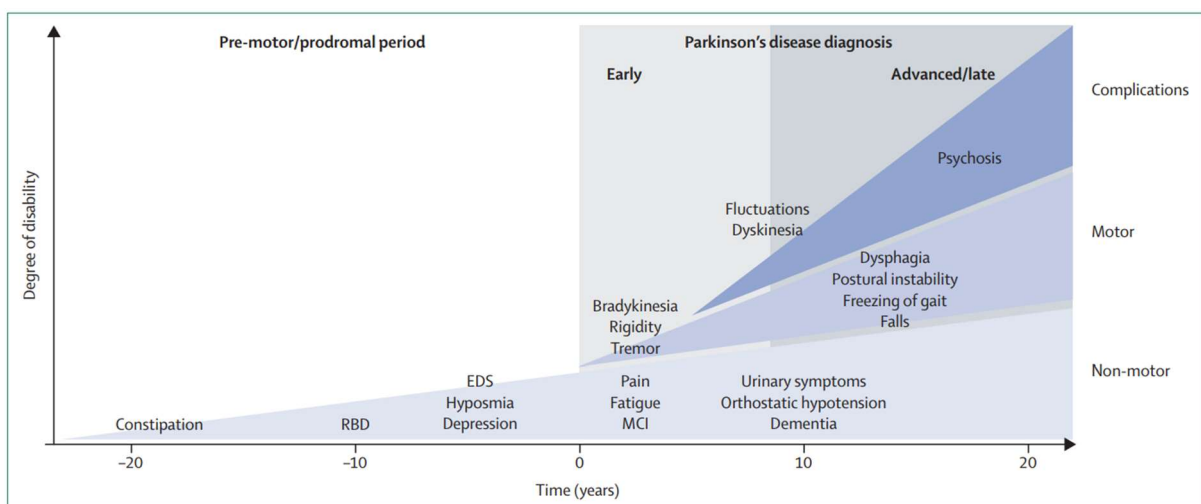


Figura 3. Sintomas clínicos associados à progressão da DP (Kalia & Lang, 2015).

2.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da DP é realizado pela avaliação dos sinais e sintomas clínicos, mas só pode ser confirmado através de análise histológica pós-morte. Nessa análise, é verificada a presença de corpos de Lewy em neurônios e neuritos de Lewy em axônios residuais (Shults, 2006). Quando a DP é diagnosticada, estima-se que mais de 60% dos neurônios dopaminérgicos

já foram perdidos (Fearnley & Lees, 1991; Ma et al., 1997). Isso ocorre porque ainda hoje o diagnóstico desta doença é essencialmente clínico e baseia-se em sintomas motores, ou seja, na presença de bradicinesia e pelo menos um sintoma motor cardinal, tremor de repouso e/ou rigidez, segundo os critérios do Banco de Cérebros de Londres (Hughes et al., 1992). Há também, a classificação da *Movement Disorders Society* (MDS) que identifica no primeiro momento o parkinsonismo e depois a DP como consequência do parkinsonismo, utilizando três características diagnósticas: os critérios de apoio, exclusões absolutas e as bandeiras vermelhas. Ambas as classificações apresentam boa sensibilidade e especificidade para diagnóstico da DP, entretanto, os critérios da MDS têm sido mais sensíveis e específicos que a classificação do Banco de Cérebros de Londres (Postuma et al., 2018).

Normalmente, os primeiros sinais motores manifestam-se apenas em um lado do corpo e essa assimetria permanece durante todo o curso da doença (Feis et al., 2015). A média de idade de início é por volta dos 50 anos, mas pode variar bastante, desde menos de 40 até mais de 80 anos (Rizek et al., 2016). A DP de início precoce é tipicamente caracterizada como aquela que se inicia antes dos 45 anos de idade, onde, mais de 10% desses pacientes têm um componente genético. Entretanto, quando a doença se manifesta antes dos 30 anos de idade, mais de 40% dos casos têm uma causa genética identificada (Alcalay et al., 2010; Marder et al., 2010).

O diagnóstico clínico da DP pode parecer uma tarefa simples quando os sintomas motores clássicos estão presentes, mas em estágios iniciais, as taxas de erro podem ser de até 24%, mesmo em centros especializados (Kalia & Lang, 2015). Os erros comuns incluem confundir com outras doenças, principalmente com outros tipos de parkinsonismos atípicos, como a atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal, ou com tremor essencial, parkinsonismo induzido por drogas e parkinsonismo vascular (Tolosa et al., 2006). O uso de critérios clínicos padrão podem melhorar a precisão, mas ainda assim, a precisão diagnóstica na primeira visita é apenas ligeiramente superior a 80% (Jellinger, 2016). Testes diagnósticos e biomarcadores são necessários para aumentar a confiança no diagnóstico inicial e prodromico da DP. Recentemente, ensaios de amplificação por semente (*seed amplification assay*) da alfa-sinucleína têm mostrado excelente acurácia diagnóstica, sugerindo que possam ser úteis inclusive para o diagnóstico pré-motor (Siderowf et al., 2023). Por conta disso, novas propostas de critérios diagnósticos para pesquisa têm sido propostos.

2.2.5 Tratamentos na Doença de Parkinson

A levodopa desempenha um papel crucial como precursor da dopamina e é a principal substância utilizada para repor a dopamina no tratamento da DP (Verschuur et al., 2019). Esse medicamento demonstra ser particularmente eficaz no alívio dos sinais e sintomas motores desta doença, além de servir para confirmar o diagnóstico clínico da DP (Koller et al., 2000).

Além da levodopa, o tratamento medicamentoso para os sintomas motores pode ser feito com medicamentos complementares como inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B), inibidores da catecol-orto-metil-transferase, amantadina, anticolinérgicos e agonistas da dopamina (Mouchaileh & Hughes, 2020). Quando os efeitos colaterais da medicação oral são limitantes para a eficácia terapêutica, mesmo após o ajuste de dose, ou quando os sintomas são refratários à medicação, opções cirúrgicas ou tratamento avançados de infusão podem ser considerados. Esses tratamentos incluem a estimulação cerebral profunda (do inglês *Deep brain Stimulation* - DBS), procedimentos de ablação e dispositivos de infusão de medicamentos dopaminérgicos (Sharma et al., 2020).

2.2.6 Fatores de risco e protetivos

Embora a etiologia da DP ainda não seja totalmente compreendida, há evidências de que vários fatores de risco possam contribuir para o seu desenvolvimento. Um dos fatores de risco mais bem estabelecidos para a DP é a idade. Estima-se que a prevalência da doença aumenta com a idade, sendo rara antes dos 50 anos e se tornando mais comum após os 60 anos (de Lau & Breteler, 2006). Além disso, estudos têm mostrado que homens têm um risco ligeiramente maior do que mulheres (Wirdefeldt et al., 2011).

Outro fator de risco para a DP é a exposição a toxinas ambientais. Vários estudos têm mostrado uma associação entre a doença com exposição a pesticidas e herbicidas, como o paraquate e o glifosato (Dhillon et al., 2008; Elbaz et al., 2004; Hancock et al., 2008; Tanner et al., 2009, 2011). Aspectos como viver em zona rural, trabalho agrícola e use de água de poço reforçam a associação entre pesticidas e o risco de desenvolver a DP (Wirdefeldt et al., 2011). Além disso, a exposição a metais pesados, como manganês e chumbo, também foi associada a um maior risco de DP (Tan et al., 2003a).

Alguns estudos sugerem que a genética pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da DP. Mutação em certos genes, como *SNCA*, *LRRK2* e *GBA*, têm sido associados a um risco aumentado de DP (Hernandez et al., 2016; Lill et al., 2012). Além disso,

ter um familiar de primeiro grau com a doença aumenta o risco em duas a três vezes (Wirdefeldt et al., 2011).

Fatores de estilo de vida também têm sido associado com a DP. O tabagismo e o consumo de café são amplamente investigados em estudos prospectivos e de caso-controle como um fator de proteção para o desenvolvimento da DP. Em estudos de coorte, o risco relativo para DP em fumantes versus nunca fumantes houve uma variação entre 0,27 e 0,56 (Chen et al., 2010; Grandinetti et al., 1994; Tan et al., 2007; Thacker et al., 2007). Porém, o mecanismo exato pelo qual o tabagismo protege contra a doença ainda não está claro, mas pode estar relacionado à nicotina presente no tabaco (Wirdefeldt et al., 2011). Uma ampla quantidade de estudos de caso-controle também relatou uma associação inversa de DP com café ou quantidade total de ingestão de cafeína (Benedetti et al., 2000a, 2000b; Hancock et al., 2007; Nefzger et al., 1968; Powers et al., 2008; Tan et al., 2003b, 2003c; Tan et al., 2007).

No mesmo sentido, o ácido úrico (AU) pode ter um papel neuroprotetor para a DP. Estudos mostram que altos níveis de AU no plasma podem diminuir o risco de desenvolver a DP (de Lau et al., 2005; Weisskopf et al., 2007). Uma meta-análise mostrou que concentrações séricas de AU são significativamente menores em pacientes com DP de ambos os sexos em comparação com controles (Wen et al., 2017). Os mecanismos biológicos subjacentes a estas relações ainda não são firmemente estabelecidos. Entretanto, a proposta mais aceita é de que o AU é um antioxidante, que em baixas concentrações predispõe ao estresse oxidativo, contribuindo para a degeneração dos neurônios dopaminérgicos e levando ao aparecimento inicial dos sintomas da DP e ao seu agravamento ao longo do tempo (Seifar et al., 2022).

3 MARCO CONCEITUAL

Apesar da DP ser heterogênea, há algumas hipóteses que sustentam o seu surgimento. Primeiramente, a DP de início precoce está associada a formas hereditárias da doença, com variantes patogênicas nos genes *PRNK*, *PINK1*, *DJ-1*, *SNCA* e *LRRK2*. A DP de início tardio, de forma esporádica, é caracterizada por um processo gradual de desenvolvimento que pode levar décadas. Em pessoas de meia-idade, certos agentes tóxicos ambientais, como pesticidas, poluentes do ar e metais pesados podem entrar no organismo pela boca ou pelo nariz, podendo causar sinucleinopatia patológica em indivíduos suscetíveis, por meio de mecanismos como inflamação ou disbiose do microbioma. Ao longo do tempo, essa patologia pode progredir para as estruturas olfativas centrais e/ou tronco encefálico inferior, causando sintomas como comprometimento olfativo e distúrbios do sono. Em alguns casos, ao longo dos anos, os indivíduos afetados podem desenvolver déficits motores que podem levar a um diagnóstico de DP (Figura 5). Nesses casos esporádicos, cerca de 90 variantes genéticas de risco, todas com tamanho de efeito pequeno, podem somar-se aos fatores ambientais e explicar a susceptibilidade de alguns indivíduos.

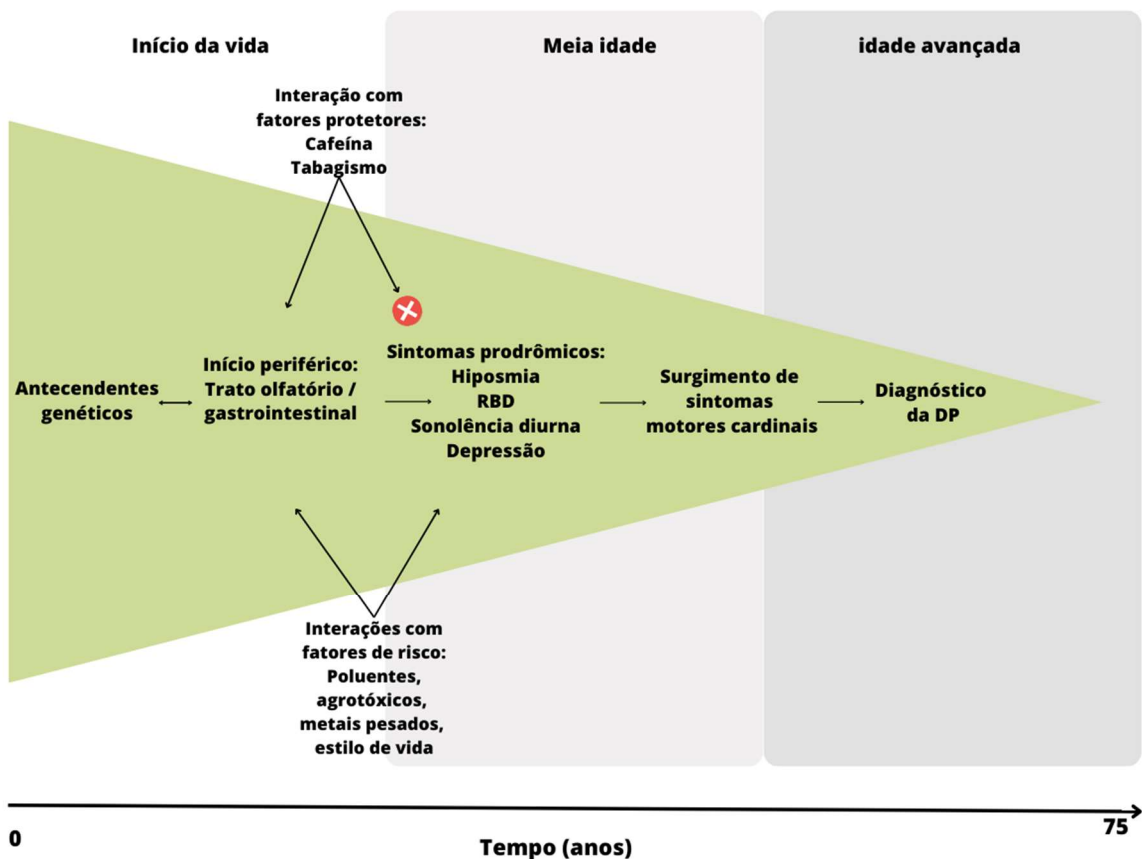


Figura 5. Marco conceitual.

4 JUSTIFICATIVA

Os dados epidemiológicos sobre a DP e síndromes parkinsonianas são escassos, especialmente na América do Sul, e são de extrema importância para o planejamento de intervenções de saúde pública e para a condução de ensaios clínicos. Estudar a população brasileira é uma oportunidade única, pois possui a maior população da América do Sul com uma das maiores heterogeneidades sociais e culturais. O impacto sanitário e econômico das doenças associadas ao envelhecimento, como a DP, é crítico em um país em desenvolvimento como o Brasil, com um sistema de saúde universal de financiamento público e um déficit no sistema previdenciário. As informações geradas nesse estudo também poderão ser importantes para outros países da América Latina e mesmo os EUA, com um número crescente de latinos devido à imigração. Por fim, explorar fatores ambientais e socioeconômicos associados à DP pode fornecer vislumbres sobre mecanismos fisiopatológicos, expor necessidades urgentes de cuidados clínicos e qualificar o debate público sobre os possíveis fatores ambientais modificáveis.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Estimar a prevalência da DP e outras síndromes parkinsonianas em amostras de base populacional de idosos residentes no município de Veranópolis (RS).

5.2 Objetivos Específicos

- Revisar sistematicamente a epidemiologia da DP em países de renda baixa a média-alta, de acordo com a classificação da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE).
- Descrever um protocolo de estudo epidemiológico para determinação da prevalência e incidência da DP e outras síndromes parkinsonianas em uma população de idosos acima de 60 anos;
- Determinar a prevalência geral e prevalência ajustada para sexo e grupos etários da DP;
- Determinar a prevalência geral e prevalência ajustada para sexo e grupos etários de Parkinsonismo;
- Determinar a prevalência geral e prevalência ajustada para zona de moradia e sexo da DP e de síndromes parkinsonianas;

6 REFERÊNCIAS

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- ABRASCO. (2013). Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde: Agrotóxicos, segurança alimentar e nutricional e saúde. *Dossiê ABRASCO*, 1(di).
- Ahlskog, J. E., & Muentert, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders*, 16(3). <https://doi.org/10.1002/mds.1090>
- Alcalay, R. N., Caccappolo, E., Mejia-Santana, H., Tang, M. X., Rosado, L., Ross, B. M., Verbitsky, M., Kisselev, S., Louis, E. D., Comella, C., Colcher, A., Jennings, D., Nance, M. A., Bressman, S. B., Scott, W. K., Tanner, C., Mickel, S., Andrews, H., Waters, C., ... Clark, L. N. (2010). Frequency of known mutations in early-onset Parkinson disease: Implication for genetic counseling: The consortium on risk for early onset Parkinson disease study. *Archives of Neurology*, 67(9). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.194>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, VOL. 9. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 6). <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Ball, N., Teo, W. P., Chandra, S., & Chapman, J. (2019). Parkinson's disease and the environment. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 10). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00218>
- Barbosa, M. T., Caramelli, P., Maia, D. P., Cunningham, M. C. Q., Guerra, H. L., Lima-Costa, M. F., & Cardoso, F. (2006). Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). *Movement Disorders*, 21(6). <https://doi.org/10.1002/mds.20806>
- Benedetti, M. D., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., Schaid, D. J., & Rocca, W. A. (2000a). Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Neurology*, 55(9), 1350–1358. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.9.1350>
- Benedetti, M. D., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., Schaid, D. J., & Rocca, W. A. (2000b). Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Neurology*, 55(9), 1350–1358. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.9.1350>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284–2303.

- Bovolenta, T. M., De Azevedo Silva, S. M. C., Arb Saba, R., Borges, V., Ferraz, H. B., & Felicio, A. C. (2017). Systematic Review and Critical Analysis of Cost Studies Associated with Parkinson's Disease. In *Parkinson's Disease* (Vol. 2017). <https://doi.org/10.1155/2017/3410946>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *24*(2). [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Caldas, E. D., & Jardim, A. N. O. (2012). Exposure to toxic chemicals in the diet: Is the Brazilian population at risk. In *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* (Vol. 22, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/jes.2011.35>
- Carmo, M. A. T. do, Meirelles, L. C., & Nicolich, A. O. S. (2018). ANÁLISE DO PROGRAMA DE ANÁLISE DE RESÍDUOS DE AGROTÓXICOS EM ALIMENTOS (PARA) NO PERÍODO DE 2010 A 2016 NO BRASIL. *CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS E HUMANAS EM SAÚDE*.
- Chen, H., Huang, X., Guo, X., Mailman, R. B., Park, Y., Kamel, F., Umbach, D. M., Xu, Q., Hollenbeck, A., Schatzkin, A., & Blair, A. (2010). Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology*, *74*(11), 878–884. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d55f38>
- Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999). The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, *122*(8). <https://doi.org/10.1093/brain/122.8.1437>
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: Mechanisms and models. In *Neuron* (Vol. 39, Issue 6). [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00568-3)
- de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. In *Lancet Neurology* (Vol. 5, Issue 6). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
- de Lau, L. M. L., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. B. (2005). Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Annals of Neurology*, *58*(5), 797–800. <https://doi.org/10.1002/ana.20663>
- DeMaagd, G., & Philip, A. (2015). Parkinson's disease and its management part 1: Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *P and T*, *40*(8).
- Dhillon, A. S., Tarbutton, G. L., Levin, J. L., Plotkin, G. M., Lowry, L. K., Nalbone, J. T., & Shepherd, S. (2008). Pesticide/Environmental Exposures and Parkinson's Disease in East Texas. *Journal of Agromedicine*, *13*(1), 37–48. <https://doi.org/10.1080/10599240801986215>
- Dorsey, E. R., & Bloem, B. R. (2018). The Parkinson pandemic - A call to action. In *JAMA Neurology* (Vol. 75, Issue 1). <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3299>
- Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The emerging evidence of the Parkinson pandemic. In *Journal of Parkinson's Disease* (Vol. 8, Issue s1). <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>

- Elbaz, A., Carcaillon, L., & Moisan, f. (2016). Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*, *172*(1), 14–26.
- Elbaz, A., Levecque, C., Clavel, J., Vidal, J.-S., Richard, F., Amouyel, P., Alperovitch, A., Chartier-Harlin, M.-C., & Tzourio, C. (2004). CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *55*(3), 430–434.
<https://doi.org/10.1002/ana.20051>
- Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1991). Ageing and parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain*, *114*(5). <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2283>
- Feis, D. L., Pelzer, E. A., Timmermann, L., & Tittgemeyer, M. (2015). Classification of symptom-side predominance in idiopathic Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, *1*(1). <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2015.18>
- Grandinetti, A., Morens, D. M., Reed, D., & MacEachern, D. (1994). Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Developing Idiopathic Parkinson's Disease. *American Journal of Epidemiology*, *139*(12), 1129–1138.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116960>
- Hancock, D. B., Martin, E. R., Mayhew, G. M., Stajich, J. M., Jewett, R., Stacy, M. A., Scott, B. L., Vance, J. M., & Scott, W. K. (2008). Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: A family-based case-control study. *BMC Neurology*, *8*(1), 6.
<https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-6>
- Hancock, D. B., Martin, E. R., Stajich, J. M., Jewett, R., Stacy, M. A., Scott, B. L., Vance, J. M., & Scott, W. K. (2007). Smoking, Caffeine, and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Families With Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, *64*(4), 576.
<https://doi.org/10.1001/archneur.64.4.576>
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, *23*(6). <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Herdoíza, J. P. M., Perero, P. S. M., Toala, L. E. A., Mercado, E. R. I., & Moreira-Vera, D. V. (2017). Prevalencia de la enfermedad de Parkinson: Estudio puerta-puerta en la provincia de manabí-Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurologia*, *26*(1).
- Hernandez, D. G., Reed, X., & Singleton, A. B. (2016). Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *Journal of Neurochemistry*, *139*, 59–74.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13593>
- Herrero, M. T., Estrada, C., Maatouk, L., & Vyas, S. (2015). Inflammation in Parkinson's disease: Role of glucocorticoids. In *Frontiers in Neuroanatomy* (Vol. 9, Issue APR).
<https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00032>
- Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T., & Pringsheim, T. (2016). The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Neuroepidemiology* (Vol. 46, Issue 4). <https://doi.org/10.1159/000445751>

- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55(3). <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- INCA, I. N. do C. (2017). Posicionamento do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva acerca dos agrotóxicos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 63(1).
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Jellinger, K. A. (2016). Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. In *Neurology* (Vol. 87, Issue 2). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002876>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Khan, S., Nabi, G., Naeem, M., Ali, L., Silburn, P. A., & Mellick, G. D. (2016). Adoor-to-door survey to estimate the prevalence of Parkinsonism in Pakistan. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12. <https://doi.org/10.2147/NDT.S86329>
- Khedr, E. M., Fawi, G., Abd Abbas, M. A., Mohammed, T. A., El-Fetoh, N. A., Al Attar, G., & Zaki, A. F. (2015). Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's disease in Qena governorate/Egypt: A cross-sectional community-based survey. *Neurological Research*, 37(7). <https://doi.org/10.1179/1743132815Y.0000000020>
- Kim, H. J., Mason, S., Foltynie, T., Winder-Rhodes, S., Barker, R. A., & Williams-Gray, C. H. (2020). Motor complications in Parkinson's disease: 13-year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Movement Disorders*, 35(1). <https://doi.org/10.1002/mds.27882>
- Koller, W. C., Obeso, Olanow, Nutt, Schapira, Dingemans, Lieberman, Stocchi, Waters, Jenner, Ra scol, & Lewitt. (2000). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 55(11 SUPPL. 4). <https://doi.org/10.1056/nejmct0800326>
- Kopell, B. H., Rezai, A. R., Chang, J. W., & Vitek, J. L. (2006). Anatomy and physiology of the basal ganglia: Implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(S14), S238–S246. <https://doi.org/10.1002/mds.20958>
- Lill, C. M., Roehr, J. T., McQueen, M. B., Kavvoura, F. K., Bagade, S., Schjeide, B.-M. M., Schjeide, L. M., Meissner, E., Zauft, U., Allen, N. C., Liu, T., Schilling, M., Anderson, K. J., Beecham, G., Berg, D., Biernacka, J. M., Brice, A., DeStefano, A. L., Do, C. B., ... Bertram, L. (2012). Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database. *PLoS Genetics*, 8(3), e1002548. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002548>
- Ma, S. Y., Røyttä, M., Rinne, J. O., Collan, Y., & Rinne, U. K. (1997). Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease using disector counts. *Journal of the Neurological Sciences*, 151(1). [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(97\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(97)00100-7)

- Marder, K. S., Tang, M. X., Mejia-Santana, H., Rosado, L., Louis, E. D., Comella, C. L., Colcher, A., Siderowf, A. D., Jennings, D., Nance, M. A., Bressman, S., Scott, W. K., Tanner, C. M., Mickel, S. F., Andrews, H. F., Waters, C., Fahn, S., Ross, B. M., Cote, L. J., ... Clark, L. N. (2010). Predictors of Parkin mutations in early-onset Parkinson disease: The consortium on risk for early-onset Parkinson disease study. *Archives of Neurology*, *67*(6). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.95>
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., Van Den Eeden, S. K., Willis, A. W., & Tanner, C. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*, *4*(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>
- Massano, J., & Bhatia, K. P. (2012). Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(6). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008870>
- Melcon, M. O., Anderson, D. W., Vergara, R. H., & Rocca, W. A. (1997). Prevalence of Parkinson's disease in Junin, Buenos Aires Province, Argentina. *Movement Disorders*, *12*(2). <https://doi.org/10.1002/mds.870120210>
- Mouchaileh, N., & Hughes, A. J. (2020). Pharmacological management of Parkinson's disease in older people. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, *50*(5). <https://doi.org/10.1002/jppr.1683>
- NEFZGER, M. D., QUADFASEL, F. A., & KARL, V. C. (1968). A RETROSPECTIVE STUDY OF SMOKING IN PARKINSON'S DISEASE¹. *American Journal of Epidemiology*, *88*(2), 149–158. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120874>
- Nerius, M., Fink, A., & Doblhammer, G. (2017). Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. *Acta Neurologica Scandinavica*, *136*(5). <https://doi.org/10.1111/ane.12694>
- Nicoletti, A., Sofia, V., Bartoloni, A., Bartalesi, F., Gamboa Barahon, H., Giuffrida, S., & Reggio, A. (2003). Prevalence of Parkinson's disease: A door-to-door survey in rural Bolivia. *Parkinsonism and Related Disorders*, *10*(1). [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(03\)00066-X](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(03)00066-X)
- Noyce, A. J., Bestwick, J. P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C. H., Giovannoni, G., Lees, A. J., & Schrag, A. (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. In *Annals of Neurology* (Vol. 72, Issue 6). <https://doi.org/10.1002/ana.23687>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). PARKINSON DISEASE. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(17014).
- Postuma, R. B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Chan, P., Slow, E., Seppi, K., Schaffer, E., Rios-Romenets, S., Mi, T., Maetzler, C., Li, Y., Heim, B., Bledsoe, I. O., & Berg, D. (2018). Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *33*(10). <https://doi.org/10.1002/mds.27362>

- Potashkin, J., Huang, X., Becker, C., Chen, H., Foltynie, T., & Marras, C. (2020). Understanding the links between cardiovascular disease and Parkinson's disease. In *Movement Disorders* (Vol. 35, Issue 1). <https://doi.org/10.1002/mds.27836>
- Powers, K. M., Kay, D. M., Factor, S. A., Zabetian, C. P., Higgins, D. S., Samii, A., Nutt, J. G., Griffith, A., Leis, B., Roberts, J. W., Martinez, E. D., Montimurro, J. S., Checkoway, H., & Payami, H. (2008). Combined effects of smoking, coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Movement Disorders*, 23(1), 88–95. <https://doi.org/10.1002/mds.21782>
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. L. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. In *Movement Disorders* (Vol. 29, Issue 13). <https://doi.org/10.1002/mds.25945>
- Priyadarshi, A., Khuder, S. A., Schaub, E. A., & Priyadarshi, S. S. (2001). Environmental risk factors and parkinson's disease: A metaanalysis. *Environmental Research*, 86(2). <https://doi.org/10.1006/enrs.2001.4264>
- Qi, S., Yin, P., Wang, L., Qu, M., Kan, G. L., Zhang, H., Zhang, Q., Xiao, Y., Deng, Y., Dong, Z., Shi, Y., Meng, J., Chan, P., & Wang, Z. (2021). Prevalence of Parkinson's Disease: A Community-Based Study in China. *Movement Disorders*, 36(12). <https://doi.org/10.1002/mds.28762>
- Rana, A. Q., Ahmed, U. S., Chaudry, Z. M., & Vasan, S. (2015). Parkinson's disease: A review of non-motor symptoms. In *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 15, Issue 5). <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1038244>
- Ray Dorsey, E., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J. Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S. M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., Hankey, G. J., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Rizek, P., Kumar, N., & Jog, M. S. (2016). An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. In *CMAJ* (Vol. 188, Issue 16). <https://doi.org/10.1503/cmaj.151179>
- Rocha, G. H. O., Lini, R. S., Barbosa, F., Batista, B. L., de Oliveira Souza, V. C., Nerilo, S. B., Bando, E., Mossini, S. A. G., & Nishiyama, P. (2015). Exposure to heavy metals due to pesticide use by vineyard farmers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 88(7). <https://doi.org/10.1007/s00420-014-1010-1>
- Schapira, A. H., & Jenner, P. (2011). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(6), 1049–1055. <https://doi.org/10.1002/mds.23732>
- Schapira, A. H. V. (2006). Etiology of Parkinson's disease. In *Neurology* (Vol. 66, Issue 10 SUPPL. 4). https://doi.org/10.1212/wnl.66.10_suppl_4.s10
- Schneider Medeiros, M., P. Reddy, S., P. Socal, M., Schumacher-Schuh, A. F., & Mello Rieder, C. R. (2020). Occupational pesticide exposure and the risk of death in patients with Parkinson's disease: An observational study in southern Brazil. *Environmental*

Health: A Global Access Science Source, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00624-8>

- Seifar, F., Dinasarapu, A. R., & Jinnah, H. A. (2022). Uric Acid in Parkinson's Disease: What Is the Connection? In *Movement Disorders* (Vol. 37, Issue 11). <https://doi.org/10.1002/mds.29209>
- Sharma, V. D., Patel, M., & Miocinovic, S. (2020). Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches. *Neurotherapeutics*, 17(4). <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00939-x>
- Shults, C. W. (2006). Lewy bodies. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Vol. 103, Issue 6). <https://doi.org/10.1073/pnas.0509567103>
- Siderowf, A., Concha-Marambio, L., Lafontant, D. E., Farris, C. M., Ma, Y., Urenia, P. A., Nguyen, H., Alcalay, R. N., Chahine, L. M., Foroud, T., Galasko, D., Kieburtz, K., Merchant, K., Mollenhauer, B., Poston, K. L., Seibyl, J., Simuni, T., Tanner, C. M., Weintraub, D., ... Soto, C. (2023). Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 22(5). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00109-6)
- Tan, E.-K., Tan, C., Fook-Chong, S. M. C., Lum, S. Y., Chai, A., Chung, H., Shen, H., Zhao, Y., Teoh, M. L., Yih, Y., Pavanni, R., Chandran, V. R., & Wong, M. C. (2003a). Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *Journal of the Neurological Sciences*, 216(1), 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.07.006>
- Tan, E.-K., Tan, C., Fook-Chong, S. M. C., Lum, S. Y., Chai, A., Chung, H., Shen, H., Zhao, Y., Teoh, M. L., Yih, Y., Pavanni, R., Chandran, V. R., & Wong, M. C. (2003b). Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *Journal of the Neurological Sciences*, 216(1), 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.07.006>
- Tan, E.-K., Tan, C., Fook-Chong, S. M. C., Lum, S. Y., Chai, A., Chung, H., Shen, H., Zhao, Y., Teoh, M. L., Yih, Y., Pavanni, R., Chandran, V. R., & Wong, M. C. (2003c). Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *Journal of the Neurological Sciences*, 216(1), 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.07.006>
- Tan, L. C., Koh, W.-P., Yuan, J.-M., Wang, R., Au, W.-L., Tan, J. H., Tan, E.-K., & Yu, M. C. (2007). Differential Effects of Black versus Green Tea on Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 167(5), 553–560. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm338>
- Tangamornsuksan, W., Lohitnavy, O., Sruamsiri, R., Chaiyakunapruk, N., Norman Scholfield, C., Reisfeld, B., & Lohitnavy, M. (2019). Paraquat exposure and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Environmental and Occupational Health*, 74(5). <https://doi.org/10.1080/19338244.2018.1492894>

- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P., & Langston, J. W. (2011). Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspectives*, *119*(6), 866–872. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>
- Tanner, C. M., Ross, G. W., Jewell, S. A., Hauser, R. A., Jankovic, J., Factor, S. A., Bressman, S., Deligtisch, A., Marras, C., Lyons, K. E., Bhudhikanok, G. S., Roucoux, D. F., Meng, C., Abbott, R. D., & Langston, J. W. (2009). Occupation and Risk of Parkinsonism. *Archives of Neurology*, *66*(9). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.195>
- Thacker, E. L., O'Reilly, E. J., Weisskopf, M. G., Chen, H., Schwarzschild, M. A., McCullough, M. L., Calle, E. E., Thun, M. J., & Ascherio, A. (2007). Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology*, *68*(10), 764–768. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256374.50227.4b>
- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *5*(1), 75–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4)
- Twelves, D., Perkins, K. S. M., & Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. In *Movement Disorders* (Vol. 18, Issue 1). <https://doi.org/10.1002/mds.10305>
- Vale, T. C., Barbosa, M. T., Resende, E. de P. F., Maia, D. P., Cunningham, M. C. Q., Guimarães, H. C., Machado, J. C. B., Teixeira, A. L., Cardoso, F., & Caramelli, P. (2018). Parkinsonism in a population-based study of individuals aged 75+ years: The Pietà study. *Parkinsonism and Related Disorders*, *56*. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.030>
- Verschuur, C. V. M., Suwijn, S. R., Boel, J. A., Post, B., Bloem, B. R., van Hilten, J. J., van Laar, T., Tissingh, G., Munts, A. G., Deuschl, G., Lang, A. E., Dijkgraaf, M. G. W., de Haan, R. J., & de Bie, R. M. A. (2019). Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, *380*(4). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809983>
- Von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., & Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, *15*(4). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>
- Weisskopf, M., O'Reilly, E., Chen, H., Schwarzschild, M., & Ascherio, A. (2007). Plasma Urate and Risk of Parkinson's Disease. *American Journal of Epidemiology*, *166*(5), 561–567. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm127>
- Wen, M., Zhou, B., Chen, Y.-H., Ma, Z.-L., Gou, Y., Zhang, C.-L., Yu, W.-F., & Jiao, L. (2017). Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PLOS ONE*, *12*(3), e0173731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173731>
- Willis, A. W., Roberts, E., Beck, J. C., Fiske, B., Ross, W., Savica, R., Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Marras, C., Alcalay, R., Schwarzschild, M., Racette, B., Chen, H.,

- Church, T., Wilson, B., & Doria, J. M. (2022). Incidence of Parkinson disease in North America. *Npj Parkinson's Disease*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00410-y>
- Wirdefeldt, K., Adami, H.-O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, 26(S1), 1–58. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9581-6>
- Zini, L. B., & Gutterres, M. (2021). Chemical contaminants in Brazilian drinking water: A systematic review. In *Journal of Water and Health* (Vol. 19, Issue 3). <https://doi.org/10.2166/WH.2021.264>

7 RESULTADOS

8 Considerações finais

Os estudos realizados nesta tese estão dentro de uma linha de pesquisa voltada para epidemiologia da DP e outras formas de Parkinsonismo. A DP é um distúrbio neurodegenerativo de alta prevalência em todo o mundo, impactando pessoas de todos os grupos socioeconômicos. Esta tese de doutorado teve como objetivo primário avaliar a prevalência da DP em países em desenvolvimento e explorou sua interação com fatores ambientais e demográficos. Ao examinar a situação da DP no Brasil, em particular na região sul do país, essa pesquisa contribuiu significativamente para o entendimento da prevalência e dos fatores associados à doença, bem como para contextualizar esses achados dentro do cenário global.

Os três artigos apresentados nesta tese oferecem uma visão abrangente da situação da DP no contexto global e local. O primeiro artigo, uma revisão sistemática e meta-análise, destaca a variação na prevalência da DP em diferentes regiões do mundo, relacionando-a a fatores socioeconômicos e demográficos. Estes dados destacam o aumento da prevalência da DP com o aumento do PIB per capita e expectativa de vida, mostrando o papel das desigualdades socioeconômicas no acesso aos cuidados de saúde neurológicos, especificamente em países em desenvolvimento como o Brasil. A falta de recursos médicos e especialistas nessas regiões ressalta a necessidade urgente de políticas públicas e estratégias de saúde que visem a redução dessas disparidades. O segundo artigo detalha o protocolo do estudo de base populacional realizado na região sul do Brasil, oferecendo informações sobre a metodologia empregada e a importância do estudo de incidência. O terceiro artigo fornece estimativas sólidas das prevalências de parkinsonismo e DP na região sul do Brasil, com conclusões relevantes sobre a distribuição por idade, gênero e área de residência.

Surpreendentemente, as taxas de prevalência de DP encontradas na região de Veranópolis-RS parecem ser comparáveis às de países desenvolvidos, diferindo das expectativas iniciais. A constatação de uma menor prevalência de DP em idades acima de 70 anos na região do estudo contrasta com dados globais, possivelmente sugerindo diferenças nas características demográficas e ambientais locais. Considerando que Veranópolis possui um alto índice de desenvolvimento humano (IDH), uma maior expectativa de vida e maiores indicadores de qualidade de vida associados a políticas públicas voltadas ao envelhecimento saudável, consideramos que esses principais fatores possam explicar a menor prevalência de DP.

Em suma, esta tese oferece uma contribuição significativa para o conhecimento da epidemiologia da DP, destacando a complexidade dos fatores que afetam sua prevalência e

distribuição. A importância de abordar questões socioeconômicas, ambientais e demográficas ao considerar estratégias de prevenção e tratamento da DP não pode ser subestimada. As descobertas deste estudo fornecem percepções para formuladores de políticas de saúde, pesquisadores e profissionais médicos, e incentivam uma abordagem abrangente para enfrentar os desafios apresentados pela DP em diferentes contextos.

9 Perspectivas futuras

Um direcionamento de pesquisas futuras no campo da pesquisa epidemiológica da DP é importante e pode levar a maiores descobertas para o manejo, diagnóstico e compreensão da carga da doença em regiões distintas. Assim, este estudo seguirá com sua proposta para finalizar o objetivo de identificação da epidemiologia da DP em Veranópolis, bem como em outras três regiões do Brasil (Pará, Distrito Federal e Bahia). Além disso, propomos seguir investigações para melhor compreensão dos distúrbios prodrômicos que precedem o diagnóstico da DP, especialmente, o distúrbio comportamental do sono REM. Também esperamos aprofundar o estudo de fatores de risco ambientais, como exposição a agrotóxicos e metais pesados.

ANEXOS

ANEXO 1 – Prisma Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	37
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	38
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	38, 39
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	39
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	39
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	39
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	39
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	40
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	40
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	-
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	40
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	41
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	-
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	41
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	41
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	41
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	41, 42

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	41, 42
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	-
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	42
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	42
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	42,60, 76-81
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	43
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	57-63
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	76-81
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	42-44
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	43
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	44
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	47
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	47
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	47
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	-
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	-
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review,	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

ANEXO 2 – STROBE Checklist

	No	Item Recommendation	Paper 2	Paper 3
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	83	100
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	84	100
Introduction				
Background/ rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	85	101
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	86	101
Methods				
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	86	102
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	87	104
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	87	101
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	89	104
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	94	104
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	-	-
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	87	101
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	90	105
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	94	105
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	95	105
		(c) Explain how missing data were addressed	94	105
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	-	-
		(e) Describe any sensitivity analyses	-	-
Results				
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	-	105
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	-	105
		(c) Consider use of a flow diagram	-	104
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	95	105,106
		(b) Indicate number of participants with missing data for each	-	-

		variable of interest		
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	-	106-108
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	-	108, 109
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	-	-
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	-	-
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	-	109
Discussion				
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	-	109
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	-	111, 112
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	-	109-112
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	-	112
Other information			-	
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	98	-