



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIA DA SAÚDE ICS  
FACULDADE DE NUTRIÇÃO**

**ANDREZA MARTINS QUARESMA**

**REVISÃO NA LITERATURA DE ESTUDOS SOBRE FATORES NA  
PREVENÇÃO E POSSÍVEIS USO DE NUTRIENTES NO AUXÍLIO DO  
TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON**

**BELÉM  
2021**

ANDREZA MARTINS QUARESMA

**REVISÃO NA LITERATURA DE ESTUDOS SOBRE FATORES NA  
PREVENÇÃO E POSSÍVEIS USO DE NUTRIENTES NO AUXÍLIO DO  
TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto de Ciência da Saúde da  
Universidade Federal do Pará, como parte dos  
requisitos para a obtenção do título de  
Nutricionista.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Castro

**BELÉM**

**2021**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a minha vó que acreditou em mim em todos os momentos da minha vida sem nunca duvidar em nenhum segundo da minha capacidade de realizar meus sonhos, agradeço a ela todo o carinho, afeto e amor que me proporcionou até seus últimos momentos, agradeço pelo colo e por todo incentivo, obrigada vó e espero que o outro lado seja como imaginavas, e obrigada por ter sido tão gentil e mesmo não estando mais presente foi meu alicerce e me deu forças pra chegar até aqui. Agradeço aos meus pais que mesmo com conflitos, no fim nunca me deixaram desistir, em especial minha mãe, que nos momentos em que acreditei não conseguir sempre me lembrou de todas as vezes em que pensei isso e no final, apesar das minhas inseguranças persistia e acabava conseguindo, obrigada por me lembrar que assim como você e minha vó sempre persistimos. Agradeço às minhas irmãs por me ensinarem tanto ao longo da vida, mesmo com nossas divergências. Agradeço e admiro imensamente os professores que me proporcionaram grandes conhecimentos nessa jornada e principalmente aqueles que me acolheram tão bem. Por fim agradeço aos meus colegas de turma por compartilharem essa experiência, por ter aprendido um pouco com cada um. Deixo aqui todo o meu sentimento pelas vítimas do Covid 19.

**Dedicatória:** Dedico este trabalho de conclusão para todas as pessoas com a Doença de Parkinson, em especial a minha mãe. Que a ciência avance cada vez mais e proporcione a todos vocês uma melhor qualidade de vida. E dedico também para minha querida vó, Lili.

## **RESUMO**

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa frequente entre os idosos. Apesar de ainda não ter uma patogênese claramente definida, fatores ambientais e genéticos aparentam estar incluídos na patogênese da Doença de Parkinson estando associada a degeneração de neurônios dopaminérgicos no corpo estriado, neuroinflamação, acúmulo de radicais livres, danos oxidativos e disfunção mitocondrial. Esta revisão da literatura teve como objetivo reunir estudos atuais sobre fatores nutricionais que podem ser protetores, apresentarem risco ou não para a Doença de Parkinson assim como algum efeito benéfico nos sintomas da doença. Foi realizada uma extensa pesquisa incluindo os conteúdos mais pertinentes de acordo com o objetivo da pesquisa na língua portuguesa e inglesa, sendo incluso na sua maioria os estudos na língua inglesa por ter poucos achados recentes e relevantes para a atual. Dentre os achados o que apareceram com maior respaldo e com estudos mais robustos na relação nutrição e Doença de Parkinson que preencheram alguns dos critérios da pesquisa como: Apresentar menor risco para DP, apresentar indicação de fator de neuroprotetor e efeitos benéficos nos sintomas da doença dos quais as evidências encontradas na literatura apontam um potencial efeito protetor dos polifenóis, flavonoides, chá, café, bebida alcoólica consumida de forma moderada apresentou menor risco para DP assim como o café, a vitamina B tiamina apresentou benefícios nos sintomas da DP quando aplicada por intravenosa a prática de exercícios físicos também apresentou benefícios para pacientes com DP.

## SÚMARIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>6</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>9</b>
<b>3 OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>9</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>9</b>
<b>6 FATORES ACERCA DA DOENÇA DE PARKINSON METODOLOGIA</b> .....	<b>10</b>
<b>6.4 Erva-Doce</b> .....	<b>11</b>
<b>6.5 Vigna Unguiculata (Feijão-Fraldinha)</b> .....	<b>12</b>
<b>6.6 Estado Nutricional</b> .....	<b>13</b>
<b>6.7 Café /Cafeína</b> .....	<b>13</b>
<b>6.8 Vitamina C, Vitamina E, Betacaroteno e Ômega 3</b> .....	<b>15</b>
<b>6.9 Fatores De Estilo De Vida</b> .....	<b>17</b>
<b>6.10 Vitamina D</b> .....	<b>18</b>
<b>6.11 Vitamina K2</b> .....	<b>20</b>
<b>6.12 Lactobacilos</b> .....	<b>20</b>
<b>6.13 Pufa</b> .....	<b>20</b>
<b>6.14 Curcumina</b> .....	<b>21</b>
<b>6.15 Chás/Flavanóides</b> .....	<b>21</b>
<b>6.16 Bebida Alcoólica</b> .....	<b>23</b>
<b>6.17 Atividade Física</b> .....	<b>23</b>
<b>6.18 Vitaminas Do Complexo B</b> .....	<b>24</b>
<b>6.19 Vitamina B1 Tiamina</b> .....	<b>24</b>
<b>6.20 Chimarrão</b> .....	<b>25</b>
<b>9 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>28</b>



A chamada Doença de Parkinson (DP) é uma doença progressiva e neurodegenerativa, na qual há a morte dos neurônios dopaminérgicos, células produtoras dos neurotransmissores denominados dopamina, que é responsável pela “comunicação” entre a substância negra do cérebro e o corpo estriado resultando em danos no sistema nervoso, mais precisamente na região que controla a atividade muscular, gerando na manifestação de diversos sintomas quando a degeneração chega a atingir cerca de 20-40% dos neurônios. (RODRIGUES; CAMPOS, 2006).

Parkinsonismo secundário: Está relacionado a utilização de medicamentos que afetam receptores dopaminérgicos como os neurolépticos e antivertiginosos, com sintomas que podem durar semanas, meses ou até a interrupção do medicamento. Além da administração de drogas a doença pode ser causada por intoxicações externas, infecções, doença vascular cerebral, traumatismo crânio-encefálico, processos expansivos do sistema nervoso central, hidrocefalia e distúrbios metabólicos com o hipoparatiroidismo. (KASHMERE et al., 2003).

Parkinson atípico é caracterizado por um quadro de sintomas. Diferencia-se da doença de Parkinson comum por não responder de forma adequada aos medicamentos, sendo pior que esta apesar de apresentar apenas dois principais sintomas (bradicinesia e rigidez). Dentre as moléstias que compõem a síndrome, podemos citar: instabilidade postural e, posteriormente, oftalmoparesia, no decorrer da sua evolução (LITVAN et al., 1996ref6). Atrofia Múltipla de Sistemas, está relacionada a distúrbios como hipotensão postural, disfunção erétil e disfunção do esfíncter vesical, caracteriza-se por se manifestar em duas formas (predomínio de parkinsonismo e predomínio de alterações cerebelares (GORELL et al, 2004). Degeneração com corpos Lewy: Doença caracterizada pela presença dos corpos de lewy em outras áreas do encéfalo como córtex, se manifestando em cerca de 15 a 20% dos pacientes com doença de Parkinson, frequentemente associados a quadros alucinatorios visuais, como resultado das demências (GORELL et al, 2004).

Como citado anteriormente, alguns tipos da doença de Parkinson podem ser causados pelo uso de determinados medicamentos, porém, as causas da DP idiopática continuam desconhecidas (GORELL et al, 2004).

Apesar disso, recentemente surgiram pesquisas alegando que as causas do Parkinson poderiam estar relacionados uma combinação de predisposição genética com fatores ambientais, dentre os quais podemos citar: neurotoxinas ambientais, produção de radicais livres, anormalidades mitocondriais, predisposição genética, envelhecimento cerebral, além da insuficiência mitocondrial e o estresse oxidativo que são amplamente considerados como fatores principais contribuindo para degeneração neural, os quais são citados posteriormente (LAURIE et al, 2013; FIRESTONE et al, )

À medida que a doença evolui, torna-se mais comum a presença de diversos sintomas que, além de dificultarem a realização de tarefas simples, diminui a qualidade de vida. Dentre esses sintomas podemos citar: desordens cognitivas, déficit de memória, problemas relacionados à difusão visual espacial, dificuldades em realizar movimentos sequenciados ou repetitivos, lentidão nas respostas psicológicas, escrita diminuída (micrografia hiponímia, diminuição de piscamento ocular, hipofonia, sialorréia (MORRIS, 2000) dificuldades na alimentação e manuseio de talheres, alterações na voz, articulação e deglutição, disfunções urinárias, alteração no olfato e apetite, constipação, alterações neuropsiquiátricas, melancolia, perda da autoestima, depressão, demência, ansiedade, dentre outros, os quais são mais presentes (ROCHA, 2004).

A doença de Parkinson acomete principalmente idosos, porém, atinge indivíduos de ambos os sexos, independente da etnia, iniciando-se na faixa de 50 a 70 anos embora também haja incidência de casos mais precoces. No âmbito mundial nota-se uma prevalência de 100 a 200 casos a cada 1.000 indivíduos, atingindo 0,1% da população mundial com mais de 65 anos (GONÇALVES, 2007).

Caso não tratada a DP pode progredir para o estado onde o indivíduo perde a autonomia de si devido consequências como um estado rígido, acinético, com complicações na mobilidade incluindo pneumonia e embolia pulmonar, em cerca de 5 a 10 anos ( RODRIGUES; CAMPOS, 2006), podendo influenciar negativamente na qualidade de vida do indivíduo e na participação social, gerando isolamento (LIMONGI, 2001).

No que diz respeito ao tratamento, ainda não existem mecanismos capazes de interromper o curso da doença, mas sim de controlar os efeitos da mesma possibilitando uma melhora na qualidade e expectativa de vida, mantendo a autonomia dos indivíduos, a

independência funcional e o equilíbrio psicológico (FARHUD;MARUCCI, 2001). O medicamento mais utilizado é o levodopa, terapia medicamentosa mais aconselhável que apesar de ter como objetivo a proteção neural e restauração das vias afetadas apenas consegue exercer o controle dos sintomas e a diminuição das complicações por meio do aumento da dose do medicamento e diminuição dos intervalos à medida que a doença progride (LANA et al, 2007). O levodopa apresenta, também, uma série de efeitos colaterais indesejáveis como náuseas, vômitos, sensibilidade reduzida do olfato, boca seca entre outros, havendo a necessidade da utilização de outros medicamentos (bromocriptina, pergolida, pramipexol e cabergolina) para controlar esses efeitos (LIMONGI, 2001).

Antioxidantes, são um grupo heterogêneo de substâncias que são formadas por pigmentos naturais, minerais, vitaminas, compostos vegetais e enzimas, que bloqueiam o efeito danoso dos radicais livres. Os antioxidantes impedem a oxidação de outras substâncias químicas, por fatores exógenos, como as radiações ionizantes, ou que ocorrem nas reações metabólicas (OU et al., 2002).

Os antioxidantes quando produzidos pelo próprio organismo são chamados de endógenos e quando são adquiridos pela ingestão alimentar são chamados de exógenos ou dietéticos. Os endógenos são classificados em enzimáticos e não enzimáticos. Os endógenos são encontrados em glutathionaredutase, catalase, glutathionaperoxidase, superóxidos dismutases citoplasmática e mitocondrial, sendo estes endógenos enzimáticos. Dos endógenos não enzimáticos: glutathiona, ácido lipóico, transferrina, albumina, metalotioneínas, ceruloplasmina e ubiquinona. Carotenóides, tocoferol, ácido ascórbico, compostos fenólicos e demais metabólitos secundários vegetais, selênio, cobre, zinco e magnésio, são fontes de antioxidantes exógenos. Juntos eles promovem reações e reciclagem de regeneração que otimizam protegendo contra os radicais livres.

Dos exógenos os que se encontram em maior abundância nos alimentos são os fenólicos, com destaque para os flavonóides (HO, 2007). A atividade antioxidante de fenólicos se dá principalmente devido suas propriedades de óxido-redução, as quais podem desempenhar um importante papel na neutralização e absorção de radicais livres (DEGÁSPARIE; WASZCYNKYJ, 2004).

2

**JUSTIFICATIVA**

A presente pesquisa tem suma importância para despertar interesse e ter como base os assuntos relevantes para futuras pesquisas que visam dar aporte terapêutico e nutricional como auxílio, alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida dos indivíduos propensos e com a Doença de Parkinson.

3

**OBJETIVO****GERAL**

Reunir estudos atuais sobre fatores que podem ser protetores, apresentarem menor risco para a doença, que podem conter efeitos benéficos na melhora dos sintomas, assim como também apresentar estudos sobre os que podem exibir risco para a ocorrência da Doença de Parkinson.

3.1

**OBJETIVOS****ESPECÍFICOS**

3.2. Apresentar dados da literatura sobre fatores que podem apresentar risco para desencadear a doença de Parkinson.

3.3. Apresentar dados na literatura sobre o uso de antioxidantes e seus impactos nos efeitos colaterais do levodopa.

3.4. Apresentar dados da literatura sobre alimentos que tenham impacto sobre a evolução clínica da doença de Parkinson (Nutrientes e micronutrientes)

3.5. Apresentar dados da literatura sobre fatores de estilo de vida e a evolução clínica da Doença de Parkinson.

4

**METODOLOGIA**

A atual pesquisa foi realizada por meio de uma revisão da literatura por pesquisas nas bases de dados eletrônicas como U.S National Libray of Medicine (PUBMED), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Literatura Internacional de Ciências da Saúde (MEDLINE) e Google Acadêmico. Foram pesquisados artigos científicos em diferentes períodos devido a existência de informações relevantes, nas línguas: Português e Inglês, os quais na Língua Portuguesa foram utilizados os descritores: "Doença de Parkinson", "Parkinson", "Mal de Parkinson", "Antioxidantes", "Radicais livres", "Estresse Oxidativo", "Vitaminas". Na língua inglesa os descritores utilizados foram: "Parkinson", "Parkinson Disease", "Antioxidant" e "Free Radicals" "Parkinson and Nutrition" 'vitamin D, ' 25-hydroxyvitamin D', ' "B vitamins", "folate" or "folic acid", "vitamin B6", "vitamin B12", "cobalamin" , "food supplements"; "functional food", "sunlight exposure", "antioxidants", "anti-inflammatory"; "neuroprotection", "natural

compounds”, “green tea”, “polyphenols” . Dos materiais encontrados, foram selecionados aqueles em que mais se conectam de forma direta ou indireta com o objetivo do presente trabalho.

## 6 DISCUSSÃO DOS FATORES ACERCA DA DOENÇA DE PARKINSON

### 6.1 Manganês e o risco da Doença de Parkinson

Kulshreshtha *et al.* (2021) realizaram um estudo sobre a superexposição do manganês em doenças neurodegenerativas tal como o Parkinson neste estudo eles encontraram uma grande utilização do MG principalmente nas indústrias deixando esses indivíduos expostos a contato direto com exposição elevadas de MG, esta exposição direta deixa esses indivíduos suscetíveis aos efeitos tóxicos do Manganês da qual neurologistas apontam que sua toxicidade eleva o risco a doença de Parkinson e também a outros distúrbios neurológicos. Kulshreshtha *et al* também concluíram a importância da prevenção dos funcionários das indústrias através de medidas de segurança para a redução da contaminação.

Na Turquia, o uso indiscriminado de uma mistura psicoestimulante conhecida popularmente como "coquetel russo" (solução contendo efedrina, ácido acetilsalicílico e permanganato de potássio) foi associado ao parkinsonismo induzido pela toxicidade de Mn este resultado veio de um estudo realizado em sete pacientes. A toxicidade causada pelo manganês é resistente ao tratamento com o levodopa. Diferente da doença de Parkinson idiopática, a doença de Parkinson devido a toxicidade do manganês é mais comum em jovens. ( KOKSAL ET AL., 2012).

### 6.2 Leite

Várias análises têm sido feitas aos longos dos anos sobre a ingestão de leite e leites fermentados e o risco para DP, em um estudo de coorte foi investigado sobre essa relação do consumo do leite e DP, para esse estudo os autores fizeram uma investigação em 81.914 indivíduos (36.664 mulheres e 45.271 homens) adultos suecos com média de idade de 62 anos. Para analisar a ingestão do leite e hábitos alimentares, os pesquisadores fizeram a utilização de questionário de frequência alimentar validado (QFA). Os participantes do estudo **podiam** escolher entre três tipos de leite: leite desnatado ( $\leq 0,5\%$  de gordura), leite com teor de gordura

reduzido (1,5% de gordura) e leite normal (3% de gordura ou mais). Além de dois tipos de leite fermentado com reduzido teor de gordura (0,5% gordura) e leite fermentado normal (3% gordura). Ao fim do estudo obteve-se uma fraca associação entre a ingestão de leite e o aumento do risco de DP, quanto à ingestão do leite fermentado não foi encontrada nenhuma associação ao risco aumentado de DP (OLSSON et al, 2020). Durante esta pesquisa foram encontrados estudos que apontam a probabilidade que o risco do consumo do leite e a doença de Parkinson pode estar associada não diretamente a ingestão do leite e sim a ingestão do leite contaminado com substâncias tóxicas no processo de fabricação.

### **6.3 Levodopa, antioxidante e microbiota**

Para realizar uma pesquisa sobre o impacto do Levodopa na microbiota intestinal da doença de Parkinson Palacios et al (2021) fizeram um estudo longitudinal com 19 pacientes introduzindo ao tratamento com o Levodopa (Os pacientes ainda não tinham sido expostos ao tratamento com o uso do Levodopa, a pesquisa utilizou o resultado dos estudos após a exposição dos pacientes em um período de 90 dias). Ao fim dos estudos, os autores concluíram que o Levodopa não teve associação com alterações na microbiota intestinal e indicaram que estudos maiores e a longo prazo devem ser realizados.

Dois estudos em combinação realizados por Nikolova et al, sendo o primeiro realizado em 2016 e o segundo em 2019 tiveram como objetivo o estudo do uso de antioxidantes em combinação com o levodopa para diminuição dos efeitos colaterais que são provocados pelo Levodopa que é o principal fármaco usado no tratamento da DP. Na primeira pesquisa foi feita a investigação com o óleo de rosa e óleo de lavanda e no segundo com Rosa damascena e vitamina C. Em ambos os estudos a combinação da terapia de levodopa com os antioxidantes investigados mostraram que podem reduzir a toxicidade oxidativa e pode desempenhar um papel fundamental no desarmamento de ROS / RNS (NIKOLOVA et al, 2016/2019).

Fatores que podem apresentar menor risco para a doença de Parkinson, podem ser protetores e apresentarem benefícios para a melhora dos sintomas.

### **6.4 Erva-Doce**

Uma pesquisa foi realizada por Nemati et al 2018, no qual foi investigado o efeito de diferentes doses de *Foeniculum vulgare* Mill (Erva-Doce) a respeito dos distúrbios motores e

comportamentais da Doença de Parkinson, o estudo foi realizado em ratas ovariectomizadas e não ovariectomizadas, o Óleo essencial de erva-doce por via oral (50.100.200 mg / kg) foi utilizada para o tratamento durante cinco dias. Como resultado, a erva-doce possibilitou a melhora na atividade motora e comportamental.

Obteve-se também o aumento da quantidade de estrogênio o que enfatizou a importância do fitoestrogênios e dos estrogênios como medida protetora de neurônios dopaminérgicos e também na melhora dos sintomas da DP. A pesquisa ressalta que ainda é importante mais estudos em humanos. O aumento do estrogênio é bem interessante uma vez que pesquisas apontam que no quando a DP em mulheres o estrogênio está associado a redução dos sintomas graves da DP (ZHANG; DAWSON; DAWSON, 2000). Além disso, atividade com a antioxidante da Erva-Doce foi comprovado por diversos estudos (MOHAMAD ET AL, 2011).

## **6.5 Vigna Unguiculata (Feijão-Fradinha)**

Efeitos benéficos de *Vigna unguiculata* popularmente conhecida como feijão - fradinho tem sido amplamente demonstrado em pesquisas. Em um estudo realizado por Tripodi et al (2020) sobre os efeitos protetores da *Vigna* contra o envelhecimento e a neurodegeneração tiveram resultados que apoiam o papel de *V. unguiculata* como alimento funcional em distúrbios relacionados à idade, inclusive na doença de Parkinson, o extrato da *Vigna unguiculata* reduz em uma quantidade significativa o número da degeneração dependente da idade dos neurônios dopaminérgicos cefálicos.

No estudo in vitro dos eles observaram que o extrato da *V. unguiculata* de foi capaz de reduzir significativamente a agregação de  $\alpha$ -sinucleína e para atenuar sua toxicidade em células de levedura e neuroblastoma. Por fim, os pesquisadores concluíram o incentivo do consumo de feijão-fradinho em função do seu papel como alimento funcional para redução da senescência, neuroinflamação e a extensão da neurodegeneração (TRIPODI *et al*, 2020).

## **6.6 Estado Nutricional**

Nagano et al (2021) realizaram um estudo de coorte retrospectivo para investigar a relação do estado nutricional e as atividades diárias de indivíduos com DP. Com 121 pacientes dos quais foram utilizados para a análise os dados de 61 pacientes com internações consecutivas de um hospital do Japão. Para medir o estado nutricional, o estudo usou o escore de controle do estado nutricional (CONUT, é um método de pontuação de albumina, contagem total de linfócitos e valores de colesterol total) e para avaliar as atividades de vida diária foi usado a Medida de Independência Funcional (MIF). O estudo apontou que o estado nutricional escore >3 (representa um mau estado nutricional) encontrado nos pacientes que participaram da pesquisa foi significativamente associado ao baixo desempenho funcional de medida de independência. Sendo uma intervenção nutricional um fator muito importante para melhora do desempenho dos pacientes com DP em suas atividades diárias da vida.

## **6.7 Café /Cafeína**

Alguns estudos vêm analisando sobre os níveis de consumo de cafeína e a DP, em suma os dados com evidências apontam maior risco de desenvolver DP idiopática em indivíduos que fazem o menor consumo de bebidas com cafeína (ANGELOPOULOU et al, 2019).

Em uma meta-análise de estudos prospectivos Liu et al (2012) obtiveram resultados em seus dados que a ingestão de cafeína estava inversamente associada ao risco de DP em homens e mulheres. Rugsbjerg et al (2013) também relatou a associação inversa de café com menor incidência de DP.

O café é uma das bebidas mais populares e mais consumidas, estudos estão associando o consumo de bebidas com cafeína a um menor risco de diversos distúrbios neurológicos como a Doença de Parkinson (POOLE et al, 2017). Cho et al. (2019) fizeram um artigo para investigar a associação entre o consumo de café e sintomas motores em pacientes com a Doença de Parkinson. No estudo as prevalências dos pacientes eram do sexo masculinos, os pacientes que consumiam café obtiveram os melhores escores motores quando comparado com os

pacientes que não consumiam café, estando o consumo do café relacionado a tremores de modo dependente da dose (No estudo o consumo foi marcado por uma xícara de café por dia). Estatisticamente as relações foram significantes no caso de tremor de repouso, enquanto que no tremor de ação não foram significantes. Os autores então concluíram que a gravidade do tremor e o consumo do café estão inversamente relacionados em pacientes com a DP do sexo masculino. As evidências encontradas neste estudo sugerem uma potencial opção terapêutica para o tremor em pacientes com Doença de Parkinson, uma vez que os dados encontrados no estudo mostram que o consumo de café pode atenuar a gravidade do tremor em pacientes com DP. (CHO et al, 2019).

Mais um estudo foi feito para analisar a associação do café e cafeína a Doença de Parkinson, no estudo uma meta-análise realizado por Hong, Chan e Bai, (2020) eles obtiveram resultados semelhantes aos estudos anteriores citados aqui, em seu estudo Hong e colaboradores observaram que no grupo saudável com consumo regular de cafeína teve um risco consideravelmente menor de DP e os indivíduos com a Doença de Parkinson que faziam consumo de cafeína apresentaram uma taxa relevantemente menor de progressão da DP (HONG;CHAN;BAI, 2020). Frequentemente vem se sugerindo que os efeitos benéficos do café na saúde são derivados da cafeína, que é seu principal composto químico psicoativo, ademais outros compostos bioativos contidos no café também estão sendo analisados (YAMADA-FOWLER; SÖDERKVIST, 2015).

Mesmo não tendo uma indicação específica para a ingestão de cafeína nos Estados Unidos, o FDA (agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos) sugere que a ingestão de cafeína de até 400mg/dia para adultos saudáveis não está associada com efeitos adversos à saúde (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2012). Apesar dos efeitos benéficos do café um alerta deve ser feito em relação a doses mais altas 400-800mg de uma vez podem causar insônia, taquicardia, nervosismo e ansiedade (NEHLIG, 2016). Na meta-análise feita por Qi e Li (2014) eles encontraram que aproximadamente 3 xícaras de café/dia apresentou o mais elevado benefício para DP. Nehlig (2016) também aponta os benefícios que o café demonstra para a depressão, melhorando o humor e reduzindo a depressão, esse dado é muito importante levando em conta que grande parte dos pacientes com Parkinson acabam acometidos por quadros de depressão. De acordo com Costa et al. (2010) o consumo moderado de café (300 mg/dia) reduz em 24% o risco de DP.

## 6.8 Vitamina C, Vitamina E, Betacaroteno e Ômega 3

A vitamina C é considerada um potente antioxidante principalmente quando se diz respeito às doenças neurológicas, como a doença de Parkinson, pois acredita-se que o estresse oxidativo como já citado anteriormente seja um dos fatores que contribuem para a DP. Tendo então os antioxidantes um papel muito importante para o combate do estresse oxidativo.

Spencer et al (2020) realizaram um estudo de coorte para avaliar o nível de ácido ascórbico em pessoas com a Doença de Parkinson, 215 indivíduos com doença de Parkinson entre as faixas etárias de 50-90 anos e o grupo controle com 48 pessoas saudáveis. O estudo mostrou que de acordo com a Avaliação Cognitiva de Montreal, as pontuações foram correlacionadas positivamente com as concentrações de ácido ascórbico, tendo com o maior nível de ácido ascórbico sendo associada a melhor função cognitiva destes pacientes. Enquanto que nos indivíduos do estudo que apresentaram uma deficiência cognitiva tinham significadamente uma menor concentração de ácido ascórbico. O estudo também observou uma associação positiva na relação entre a concentração de ácido ascórbico e a função cognitiva do grupo saudável, demonstrando que a vitamina C tem ação benéfica não somente para os indivíduos com doenças neurológicas.

O achado da pesquisa anterior é bem importante porque ela ressalta e validam mais uma vez o que estudos passados sobre a vitamina C que já levantavam, o fato entre a relação da cognição em pacientes com DP e os benefícios cognitivos da concentração do ácido ascórbico, como os achados no estudos de Medeiros et al (2016) em que indicou que pacientes com DP têm concentrações mais baixas de ácido ascórbico plasmático e concentrações mais altas de marcadores de estresse oxidativo quando em comparação com os saudáveis (MEDEIROS et al, 2016)

Outro importante antioxidante é a Vitamina E, Schirinzi et al (2019) realizaram um estudo caso-controle o estudo foi baseado em um questionário com 200 pessoas, sendo destes 100 pacientes com DP e 100 indivíduos saudáveis para o grupo-controle. Em seu estudo, Schirinzi e colaboradores apontaram que os resultados encontrados na sua pesquisa indicam

uma potencial ação protetora de uma dieta rica em vitamina E e sua potencial ação terapêutica para tratamentos modificadores da DP. No entanto, os pesquisadores ressaltam que é necessária a realização de mais estudos.

Em uma pesquisa realizada em indivíduos de Singapura, Ying et al (2020) tiveram como objetivo examinar as associações para ingestão de níveis de carotenóides dietéticos e vitaminas A, E e C e o risco de desenvolver DP. Para o estudo foram utilizados dados de Singapura de 63.257 homens e mulheres chineses com idade entre 45 a 74 anos em Singapura. O estudo de coorte prospectivo do Health Study com matrícula em 1993-1998. Entrevistadores treinados realizaram entrevista nas casas dos participantes fazendo o uso de usando um questionário estruturado para obter informações sobre dados demográficos, história médica, história de tabagismo, histórias menstruais e reprodutivas (para mulheres), atuais.

A investigação sobre a ingestão de antioxidantes foi feita a partir de um questionário de frequência alimentar semi quantitativo validado. Os participantes também foram questionados sobre o uso de suplemento vitamínico. A análise final incluiu 60.249 participantes de coorte elegíveis, dos quais 544 eram casos incidentes de DP. Ao fim do estudo, Ying e seus colaboradores não encontraram qualquer associação entre estimativas baseadas no FFQ destes antioxidantes dietéticos e risco de DP. (YING et al, 2020)

Em outro estudo de coorte Hughes et al. (2016) também realizaram uma investigação sobre os antioxidantes citados no estudo anterior (vitaminas E e C e carotenóides). No estudo realizado por Hughes e seus contribuintes não foi encontrada nenhuma associação entre estes antioxidantes e o risco de DP.

Em dois estudos de coorte de base na população sueca foram analisados antioxidantes dietéticos e o risco da doença de Parkinson. Os resultados em ambos os estudos foram favoráveis aos efeitos da ingestão da vitamina E e o  $\beta$ -caroteno. Os resultados apontaram para o efeito protetor da vitamina E e do  $\beta$ -caroteno na redução do dano oxidativo. Os achados dos estudos sugerem que a ingestão de vitamina E e  $\beta$ -caroteno na dieta foram associados a um menor risco de DP (YANG et al, 2017)

Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego conduzido em 60 pacientes com DP. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, o primeiro grupo para receber (1000 mg) de ácidos graxos ômega-3 do óleo de linhaça e mais (400 UI) de suplementos de vitamina E e o segundo a receber placebo em um período de 12 semanas. O grupo que recebeu co-suplementação de ácidos graxos ômega-3 e vitamina E apresentou a diminuição da proteína

C reativa de alta sensibilidade e capacidade antioxidante total aumentada em comparação com o placebo, os resultados também mostraram que os ácidos graxos ômega-3 e a co-suplementação de vitamina E em pessoas com DP tiveram efeitos favoráveis não somente no desenvolvimento de sintomas de DP, mas também no manejo de ROS da redução da produção e do estresse oxidativo (TAGHIZADEH et al, 2017).

O ômega-3 é fundamental para a neurogênese no bulbo olfatório e mielinização por oligodendrócitos que na doença de Parkinson foi demonstrado ser consideravelmente afetado (BRODOEHL et al, 2012). A suplementação por três meses de ácido graxo ômega-3 (120 mg de EPA e 180 mg DHA) teve um papel protetor na modelo de lesão 6-OHDA de DP (DELATTRE et al, 2010).

Yang et al (2017) analisaram em seu estudo sobre a associação da entre a ingestão dietética de vitaminas C, betacaroteno e vitamina E em duas coortes da população sueca, no estudo foram incluídos mais de 80.000 indivíduos entre homens e mulheres. A ingestão de vitamina E foi atribuída a um risco diminuído de 30% de Doença de Parkinson em mulheres, nos homens só foi associada quando analisada como uma variável contínua. Em respeito ao betacaroteno a sua ingestão foi associada a uma menor incidência nos dois gêneros. O consumo de vitamina C demonstrou uma associação limítrofe com o risco de DP apenas nas mulheres. Os autores sugerem que as diferenças encontradas podem estar relacionadas com as influências dos hormônios, uma vez que o estrogênio pode ter um papel protetor na Doença de Parkinson.

## **6.9 Fatores De Estilo De Vida**

Para saber sobre os fatores de estilo de vida e a sua associação com Parkinson e a progressão e mortalidade da doença, Paul et al. (2019) realizaram um estudo para examinar se o consumo de álcool, café, tabagismo e atividade física tinham associação com a progressão e mortalidade da Doença de Parkinson. Para isso eles fizeram um estudo de coorte onde avaliaram o consumo de café, chá, álcool, tabagismo e atividade física ao longo da vida. Sobre os resultados, Café, chá com cafeína, consumo moderado de álcool e atividade física tiveram resultados positivos se mostrando protetores contra a progressão da DP, enquanto que o tabagismo e o consumo excessivo de Álcool foram considerados com riscos aumentado para a Doença de Parkinson (PAUL et al, 2019)

**6.10****Vitamina****D**

Pesquisas recentes vêm estudando a vitamina D3 (colecalfiferol) como agente neuroprotetor no tratamento da DP (ZHAO et al, 2019). Zhou et al. (2019) realizaram uma revisão na literatura com o objetivo de analisar/determinar a associação entre a deficiência de vitamina D e Parkinson, e se a exposição à luz solar e suplementos da vitamina melhoram os sintomas da doença de Parkinson. Foram incluídos oito estudos na meta-análise. Nos resultados a insuficiência de 25-hidroxivitamina D e exposição reduzida à luz foram significativamente associados a um risco aumentado para a DP. O uso suplementos de vitamina D foi eficaz no aumento de 25-hidroxivitamina, porém os suplementos de vitamina D não resultaram em benefícios significativos na melhora da função motora dos pacientes com doença de Parkinson.

A exposição à luz solar 15 min/semana teve um papel importante na prevenção pois a exposição à luz solar reduz o risco de doença de Parkinson por aumentar os níveis séricos de vitamina D (ZHOU et al 2019).

Outro estudo semelhante realizado por Wang et al. (2016) em que Wang e seus contribuintes avaliaram as associações entre a vitamina D sérica, a ingestão de vitamina D e a exposição à luz solar em pacientes com DP recém-diagnosticados em uma população chinesa, também obtiveram em seus resultados a indicação que níveis mais baixos de 25 (OH) D sérico e exposição à luz solar são significativamente associado a um risco aumentado de DP (WANG et al, 2016)

Em experimentos pré-clínicos com animais os resultados também mostram que a vitamina D foi benéfica na redução da neurodegeneração dopaminérgica e na neuroinflamação (CALVELLO et al, 2017). Um estudo de caso-controle feito por Peterson, Mancini e Horak, (2013) mostrou que a 25 (OH) D sérica mais elevada foi associada a uma melhor resposta postural na DP.

Hiller et al. (2018) fizeram um estudo piloto randomizado e controlado sobre os efeitos da suplementação da vitamina D e o equilíbrio na Doença de Parkinson. O estudo de Hiller e colaboradores visou explorar se a curto prazo, a suplementação de vitamina D em altas doses é segura e se tem efeito para a melhora do equilíbrio

Em indivíduos com DP. No ensaio piloto randomizado, duplo-cego de intervenção para medir os efeitos em um período de 16 semanas de alta dose de vitamina D (10.000 UI/dia) em equilíbrio, bem como outras características motoras e não motoras da DP. Foram medidos o equilíbrio, marcha, força, quedas, cognição, humor, gravidade da Doença de Parkinson e qualidade de vida antes e após o período de 16 semanas da suplementação de alta dose de vitamina D e de placebo. Como resultado da pesquisa os autores obtiveram que a suplementação de vitamina D em altas doses e em curto prazo parece segura, no entanto o equilíbrio medido com o Teste de Organização Sensorial (SOT) não teve melhora significativa. Em contrapartida a análise post hoc sugere que a vitamina D pode ter potencial para a melhora do equilíbrio em uma população mais jovem com DP (Na análise post hoc foi examinando o tratamento e os efeitos em participantes mais jovens, idades de 52-66 em comparação com mais velhos 67-86 anos). Os pesquisadores ressaltam que são precisos mais estudos sobre a suplementação de altas doses de vitamina D em pessoas com DP.

A deficiência de vitamina D foi correlacionada com diminuição da capacidade de memória e fluência verbal (PETERSON;MANCINI;HORAK, 2013) também foi correlacionada com o aumento da gravidade motora e instabilidade postural (PETERSON;MANCINI;HORAK, 2013).

Em mais um estudo sobre a vitamina D e a doença de Parkinson Wang et al (2016) estudaram sobre a associação entre a doença de Parkinson e a vitamina D de diferentes fontes, total (25 (OH) D<sub>2</sub> da dieta e suplementos e 25 (OH) D<sub>3</sub> principalmente da exposição ao sol. Os níveis plasmáticos de 25 (OH) D, 25 (OH) D<sub>2</sub> e 25 (OH) D<sub>3</sub> foram medidos por cromatografia líquida com espectrometria de massa em pacientes com Doença de Parkinson N = 478 e controles N = 43. O total da 25 (OH) D foi classificado por insuficiência ou deficiência clínica. Os resultados dos dados encontrados no estudo indicaram que deficiência de vitamina D total 25 (OH) D estão associados ao risco de DP e os níveis de 25 (OH) D<sub>2</sub> e 25 (OH) D<sub>3</sub> estão inversamente associados à DP.

Shen e Hong-Fang Ji (2015), também fizeram um estudo sobre a vitamina D e a Doença de Parkinson, os objetivos do estudo de Liang e colaborado foram avaliar as associações do risco de DP em indivíduos com níveis deficientes e insuficientes de vitamina D, associação entre vitamina D suplementação e risco de DP, e associação entre trabalho ao ar livre e risco de DP através da meta-análise. Os dados encontrados indicaram que indivíduos com níveis

deficientes e insuficientes de vitamina D apresentaram riscos aumentados para DP, a suplementação de vitamina D foi associada a um risco significativamente reduzido de DP e o trabalho ao ar livre também foi associado à redução do risco de DP.

### **6.11 Vitamina K2**

Em um estudo de caso-controle para verificar a associação dos níveis séricos de vitamina K2 com a doença de Parkinson Yu et al. (2020) verificaram que o nível sérico de Vitamina K2 de pacientes com DP foi significativamente menor do que o grupo saudável. Yu e colaboradores também observaram que o nível de vitamina K2 foi ainda menor nos pacientes em estágio avançado de DP, a análise da curva mostrou que o nível sérico de VK2 diminuiu gradualmente com o aumento do estágio da Doença de Parkinson. Deste modo a diminuição do nível de VK2 pode estar relacionada à ocorrência e progressão da DP ao reduzir a regulação das respostas inflamatórias, com estes resultados os autores especulam que a vitamina K2 pode desempenhar um papel na prevenção da DP pela repressão da neuroinflamação (YU et al, 2020)

### **6.12 Lactobacilos**

Um estudo feito por Liu e colaboradores (2016) mostrou que a administração de Lactobacillus a camundongos livres de germes aumentou os níveis de 5-HT e também aumentou significativamente o nível de dopamina no estriado, levantando a possibilidade do uso de transplantes bacterianos para o tratamento da doença de Parkinson (LIU et al, 2016).

### **6.13 Pufa**

Quanta a PUFA Zhang et al (2015) em sua meta-análise acharam uma associação inversa entre PUFA e a Doença de Parkinson, um aumento da ingestão de PUFA de 8g/dia foi associado a um menor risco de DP. Uma possível explicação ao efeito benéfico do PUFA em relação ao risco diminuído da Doença de Parkinson pode estar ligada com a presença de vitamina E juntamente com fontes vegetais de gordura que foram vistas como protetoras na Doença de Parkinson (YANG et al, 2017).

### **6.14 Curcumina**

A curcumina tem atividades antioxidantes, neuroprotetoras e anti-inflamatórias que podem ter impacto positivo no tratamento da DP (MYTHRI;BHARATH, 2012). A curcumina foi apontada como um potencial agente terapêutico para prevenção da agregação de proteínas na doença de Parkinson e Alzheimer (AHMAD;BORANA;CHAUDHARY, 2017). Peng, (2010) e Mansouri et al (2012) em seus estudos em modelos animais identificaram propriedades anti apoptóticas da curcumina no qual a mesma reduziu o nível de proteínas celulares pró-apoptóticas reconhecendo a neuroproteção dos tecidos cerebrais nos modelos animais que foram analisados nos estudos. Quanto aos efeitos antioxidantes, várias pesquisas apontam a capacidade da curcumina em reduzir in vivo os níveis de ROS (TRIPANICKUL;JAROENSUPPAPERCH, 2013).

Wang et al (2017) em sua pesquisa de revisão sobre os efeitos neuroprotetores da curcumina em modelos animais à base toxinas de Parkinson encontraram resultados interessantes que trazem perspectivas para o uso da curcumina como possível protetor da DP, na revisão os autores acharam que a grande parte dos estudos mostram a curcumina teve um efeito anti inflamatório nos modelos animais de DP, demonstraram aptidão antioxidante na proteção dos neurônios da substância negra, os resultados também apontaram que o tratamento com curcumina foi eficaz na diminuição da apoptose neural, melhoras no nível estriado de dopamina e melhoria resultado funcional. Mais estudos em humanos são necessários para a análise e evidências dos efeitos protetores da curcumina em humanos.

### **6.15 Chás/Flavanóides**

O chá tem sido amplamente estudado, em um estudo sobre os polifenóis do chá os dados encontrados foram positivos para a ação protetora dos polifenóis do chá dos contra a toxicidade relacionada á DA, eliminar a oxidação de Da e ROS além disso, os polifenóis são reconhecidos como neuroprotetores para várias doenças neurodegenerativas, incluindo a Doença de Parkinson (ZHOU et al, 2019) .O chá verde e o chá preto são os mais abundantes de polifenóis (DUTTA; MOHANAKUMAR, 2015) Os polifenóis dos chás podem proteger os neurônios DA por diversos mecanismos como, por anti-oxidação e anti-inflamação (KIM; QUON; KIM, 2014).

Mais recentemente estão sendo realizados diversos estudos sobre ao chá verde feito a partir da

infusão da planta *Camellia sinensis*, o chá verde vem ganhando cada vez mais evidência devido os seus benefícios para a saúde incluindo a prevenção de risco de câncer, doença cardiovascular e doenças neurodegenerativas (XING, 2019). O chá verde é rico em flavonoides que apresentam atividades antioxidantes que podem contribuir para neutralizar o início da Doença de Parkinson (CORONEL et al, 2016).

Diversos estudos têm sido feitos sobre os flavonóides e seus potenciais efeitos protetores para a Doença de Parkinson. Os flavonóides possuem uma alta capacidade antioxidante (GAO et al, 2012). Bebidas e alimentos à base de plantas são ricos em flavonóides, tais como frutas cítricas e frutas vermelhas (MANACH et al, 2004).

No estudo de coorte prospectivo feito por Gao et al (2012) eles averiguaram a relação entre o risco de desenvolver a Doença de Parkinson e o consumo de flavonoides. Homens que apresentavam um maior consumo de flavonoides apresentaram um risco 40% menor de desenvolver DP. Antocianinas contidas em morangos ou mirtilos obtiveram uma melhor associação com DP com um risco diminuído em 30% em uma amostra agrupada. A presença de herbicidas e pesticidas pode diminuir o efeito neuroprotetor dos flavonoides (AGIM; CANNON, 2015).

Os compostos de flavonoides proporcionam efeitos benéficos para os indivíduos na melhora de patologias relacionadas ao dano oxidativo tais como Alzheimer e a Doença de Parkinson (UNNIKRISSHANNAN, 2014). Em estudos mais recentes a suplementação nutricional com o uso de polifenóis tem recebido bastante atenção dos pesquisadores por ser considerado um como um tratamento profilático promissor para doenças neurodegenerativas visto que tem ação nas vias oxidativas e inflamatórias (HERMAN et al, 2018). No estudo de Strathearn et al (2014) os autores sugeriram que extratos de plantas abundantes em proantocianidina e antocianina podem aliviar a neurodegeneração na Doença de Parkinson por meio do aumento da função mitocondrial. Braga et al (2018) realizaram uma revisão sistemática na qual os achados indicaram que os principais alvos de ação da terapia a base de flavonóides para Doença de Parkinson foi a redução potencial oxidativo celular.

Os polifenóis do chá verde têm chamado bastante atenção dos pesquisadores especialmente pelos seus conhecidos efeitos benéficos para saúde incluindo atividade antiinflamatória, neuroprotetora e antioxidante Malar et al (2020) estudaram os mecanismos potencial neuroprotetor do chá verde com enfoque na Doença de Parkinson.

Em um estudo de caso controle a ingestão de café, chá preto e chás japoneses e chineses foram associados inversamente ao risco de DP (TANAKA et al, 2011)

Tabatabaei et al (2013) em seu estudo de caso controle encontraram que o grupo controle consumia uma quantidade maior de copos de chá em relação ao grupo com Doença de Parkinson, cada copo extra de chá por dia reduziu o risco de DP em 0,8 vezes.

### **6.16 Bebida Alcoólica**

Recentemente uma meta-análise foi feita para investigar uma associação do consumo do álcool com risco de DP, os resultados encontraram uma associação significativa de cerveja com a diminuição do risco de DP (Zhang et al, 2014). Muitos estudos foram encontrados na literatura que associaram o consumo de bebida alcoólica com um risco diminuído da DP, dentre elas a cerveja e o vinho (incluindo compostos associados como os taninos no vinho), no entanto os relatos destes estudos não foram incluídos nessa atual pesquisa por se tratarem de estudos mais antigos datados de 2010 para baixo.

### **6.17 Atividade Física**

Atividade física e a Doença de Parkinson, de acordo com um estudo de revisão de Fan et al, (2020) a prática de atividades físicas para os indivíduos podem diminuir o risco da Doença de Parkinson e melhorar os sintomas dos pacientes com a DP. De acordo com os autores, a prática de atividade física promove melhora dos sintomas por vários mecanismos, dentre alguns deles a regeneração do nervo, aumento da atividade do BDNF, função mitocondrial e redução do acúmulo de proteína  $\alpha$ -syn. Na análise realizada por Xu et al (2010) os resultados demonstraram que as pessoas que praticavam atividades físicas moderadas e vigorosas com frequência e consistentemente apresentaram risco em torno de 40% menor do que aqueles que eram inativos. Mais um estudo, de coorte, mostrou que a atividade física diária apresentou um risco menor para a Doença de Parkinson (Yang et al, 2015). Na pesquisa de Aguiar, Rocha e Morris (2016) mostrou que dançar regularmente apresentou efeitos benéficos na mobilidade e equilíbrio dos pacientes com a Doença de Parkinson. A prática de yoga também tem benefícios modestos na melhora da mobilidade, força e flexibilidade tanto dos membros inferiores quanto nos superiores, função motora e equilíbrio dos indivíduos com DP (KEUS et al, 2007). Atividades físicas leves podem aumentar a biogênese mitocondrial no sangue, músculo esquelético e coração e também diminuir o estresse oxidativo em pacientes com DP (KANEGUSUKU et al, 2017).

## **6.18 Vitaminas Do Complexo B**

Shen, (2015) fez uma revisão bibliográfica da qual incluiu na sua meta- análise 10 estudos, Ling avaliou no seu estudo a associação entre algumas vitaminas do complexo B (B12 e B6) e a doença de Parkinson. Os dados encontrados no estudo revelaram que pacientes com DP tinham níveis de vitamina B12 em relação ao grupo controle (saudáveis). Em relação a vitamina B6 Os dados sugeriram que maior ingestão dietética de vitamina B6 foi associado a uma diminuição do risco de PD, de acordo com os dados a ingestão dietética de vitamina B6 também exibiu efeito preventivo de desenvolver DP. Então a ingestão dietética de vitaminas B pode diminuir o risco de DP ao diminuir os níveis plasmáticos de homocisteína. Uma parte da fisiopatologia é relacionada a disfunção mitocondrial e a falha da energia celular a vitamina B3 (niacina) foi destacada, devido ao seu papel em diversas vias metabólicas, funções antioxidantes e efeitos neuroprotetores (ZHAO et al, 2019).

## **6.19 Vitamina B1 Tiamina**

Luong e Nguyen (2013) realizaram uma revisão sobre as evidências de uma associação da tiamina e a Doença de Parkinson. No estudo foi encontrada uma associação significativa entre os baixos níveis de tiamina sérica e a DP, os suplementos de tiamina apresentaram ter efeitos clínicos benéficos contra a Doença de Parkinson. A tiamina pode ser neuroprotetora contra a DP ao regular a atividade do citocromo c do NADPH. Em um estudo anterior ao citado acima, também feito por Luong e Nguyen eles acompanharam cinco pacientes com a Doença de Parkinson que faziam o uso de carbidopa e levodopa e apresentavam marcha parkinsoniana, incapacidade de fechar a boca, stone face with infrequent blinking, pálpebras caídas bilateralmente, tremores e bradicinesia com congelamento ocasional. E dos cinco, dois apresentavam também sialorréia. Os pacientes do estudo receberam doses diárias de 100 - 200 mg de tiamina parenteral. Os resultados ao fim do estudo nos pacientes foram animadores, em poucos dias após o tratamento com tiamina parenteral, os pacientes caminhavam normalmente com passos mais longos, olhos se abriram amplamente, tinham sorrisos em seus rostos, aumentaram os movimentos dos braços e não apresentavam sialorréia e nem tremores. Além

disso, após o tratamento com tiamina, três pacientes não necessitam mais de carbidopa e levodopa (LUONG; NGUYEN, 2012).

### **6.20 Chimarrão**

No Brasil, um estudo de caso controle foi realizado por Medeiros et al (2021) para avaliar a relação entre a ingestão de chimarrão no sul do Brasil e a DP. Todos os participantes do estudo responderam um questionário sobre a frequência do consumo de Chimarrão (bebida com cafeína consumida no Brasil feita com folhas e caules de IPÊ) e de café. Participaram do estudo 400 pessoas, sendo 116 pacientes com a Doença de Parkinson e 216 saudáveis do grupo controle. No estudo, tanto o alto (6 cuias/dia) consumo de chimarrão quanto o consumo de café (3 xícaras/dia) foram inversamente associados com a DP. Os autores chegaram à conclusão que o efeito do ipê pode ser mediado pela cafeína e também pelas suas numerosas substâncias com efeitos antioxidantes, sugerindo um provável papel protetor. Schneider e seus colaboradores enfatizam que mais estudos devem ser feitos para analisar esta hipótese.

## **7**

## **CONCLUSÃO**

Como a Doença de Parkinson não tem uma causa totalmente esclarecida, os resultados encontrados na pesquisa da literatura auxiliam em subsídios para possíveis estratégias de lidar com a doença. Os estudos mostram fatores como o Manganês, toxicidade de herbicidas seja no meio ambiente ou por contaminação no alimento, como no processo de produção do leite. Manganês, os estudos apontaram um risco elevado para a Doença de Parkinson e também para outras doenças neurológicas, para os indivíduos que têm contato direto com exposições elevadas de MG. E diferentemente do Parkinson Idiopático, o Parkinson induzido pela toxicidade do Manganês é mais comum em jovens. Em relação ao leite não foram encontradas associações entre o consumo do leite e o aumento do risco da Doença de Parkinson. Também não houve uma associação entre o uso do levodopa e alterações na microbiota intestinal.

Em relação ao uso do óleo de rosa, óleo de lavanda, rosa damascena e vitamina c usados em combinação com levodopa para redução dos efeitos colaterais causados pelo medicamento os dados se mostraram positivos e como resultado os antioxidantes citados mostraram que podem reduzir a toxicidade oxidativa e desempenhar um importante papel no desarmamento do ROS. Erva-Doce tem atividade antioxidante, além de ter demonstrado melhoras nas atividades motoras e comportamentais. No estudo trazido na atual pesquisa os autores observaram que o extrato da *V. unguiculata* mais conhecido como Feijão-Fraldinha teve capacidade de reduzir de

forma significativamente a agregação  $\alpha$ -sinucleína e atenuou sua toxicidade, o feijão-fraldinha também apresenta aspectos funcionais como na redução da neuroinflamação.

É sabido a importância de uma boa alimentação, de um aporte nutricional adequado tanto em indivíduos saudáveis e principalmente nos que possuem uma saúde debilitada, na Doença de Parkinson não poderia ser diferente, a intervenção nutricional nesses pacientes é de suma importância tanto para possibilitar uma melhor qualidade de vida quanto como no caso dos pacientes com DP os estudos demonstram que um bom estado nutricional também auxilia na melhora do desempenho destes no dia-dia. Quanto ao café e bebidas a base de cafeína, as informações encontradas nesta pesquisa da revisão da literatura apontaram que o consumo moderado de café, assim como bebidas que contêm cafeína na sua composição como o chá mate e o chimarrão foram associadas a um menor risco de desenvolver a doença de Parkinson. O chimarrão que tem na sua composição cafeína e o ipê que tem propriedades antioxidantes. Vários nutrientes de acordo com estudos relatados no presente trabalho apresentam nutrientes protetores para a Doença de Parkinson, como os antioxidantes que desempenham um importante papel no combate do estresse oxidativo, a vitamina C, ômega 3 em conjunto com a vitamina E, betacaroteno e chás. Achados sugerem que a ingestão de vitamina E e  $\beta$ -caroteno na dieta foram associados a um menor risco de DP, devido aos seus efeitos protetores na diminuição dos danos oxidativos. Além disso, a co-suplementação de vitamina E e ácidos graxos em pacientes com a Doença de Parkinson tiveram efeitos benéficos nos sintomas da doença e na redução do processo oxidativo. Os dados sugerem uma ação protetora dos polifenóis do chá em favor da eliminação dos ROS e da diminuição da oxidação da DA, através de seus mecanismos de anti-oxidação a anti-inflamatório.

Quanto aos flavonoides os achados nos artigos utilizados nesta pesquisa, do estudo de Gao e colaboradores, apontaram uma informação muito interessante em que homens que faziam uma maior ingestão de flavonoides apresentaram risco 40% menor de desenvolver DP. Os estudos também trazem dados importantes, em relação a vitamina D foi possível notar uma quantidade significativa de estudos que associaram tanto a deficiência de vitamina D, a baixa exposição ao sol a pessoas com doença de Parkinson, uma vez que a exposição ao sol aumenta os níveis séricos de vitamina D. Uma maior ingestão de vitamina B6 também foi associada a um menor risco da doença de Parkinson e apresentou efeitos preventivos. A vitamina B3, devido ao seu papel em várias vias metabólicas, efeitos neuroprotetores e funções antioxidantes, tem potencial em estratégia nutricional protetora na patologia. Os níveis séricos de vitamina K2

em pacientes com DP foram expressivamente menores do que em indivíduos saudáveis e apresentou uma diminuição maior ainda em pacientes com estágio mais avançado. No estudo de Zhang et al (2015) eles encontraram que um aumento na ingestão de PUFA de 8g/dia foi associado ao menor risco de DP.

A atividade física assim como uma boa alimentação são essenciais para o bom funcionamento do organismo (corpo e mente), os resultados encontrados nas pesquisas também afirmam isto em relação a Doença de Parkinson, os estudos apontaram que a atividade física pode diminuir o risco de desenvolver além de melhorar os sintomas dos indivíduos com a Doença de Parkinson, as pesquisas apontam que essa melhora dos sintomas pela prática de atividade física se deve por vários mecanismos, como o aumento da atividade BDNF, redução do acúmulo da proteína  $\alpha$ -syn, regeneração do nervo e melhora da função mitocondrial. Porque a Curcumina possui atividades antioxidantes, neuroprotetoras e anti inflamatórias ela vem se destacando com um bom potencial com impacto positivo no tratamento da e também foi apontada como um possível agente terapêutico na prevenção de agregação de proteínas na Doença de Parkinson, em um dos estudos encontrados na revisão, os resultados do estudo apontaram que o tratamento com curcumina foi eficaz na diminuição da apoptose neural, melhoras no nível estriado de dopamina e melhoria resultado funcional. Uma das informações com unanimidade que é interessante em caráter nutricional é que alimentos antioxidantes como os citados na pesquisa desempenham um importante papel na doença de parkinson, podendo ser usado como estratégia nos planos alimentares dos pacientes de parkinson como auxílio de no combate do estresse oxidativo e na produção de radicais livres.

A vitamina tiamina no estudo citado teve melhoras expressivas e animadoras em vários dos principais sintomas, como nunca visto antes em outros estudos sobre outras vitaminas nos sintomas dos pacientes com Parkinson, no entanto são necessários estudos mais amplos para comprovar com respaldo o seu possível uso em estratégias nutricionais, com certeza deve se incentivar mais pesquisas com a tiamina uma vez que o estudo de base mostrou que esta pode melhorar de forma significativa os sintomas dos pacientes com Parkinson.

É importante ressaltar que ainda se faz necessário um aprofundamento e mais pesquisas nos temas abordados nesta revisão, no entanto, os mesmo são importantes para servirem como um norte para estudos futuros sobre a Doença de Parkinson que ainda tem em seu entorno muitas lacunas, por isso é tão necessário trabalhos como estes para que sirvam de base para

pelo o que se buscar nas pesquisas futuras, e dessa forma pode se obter clareza e mais respaldo científicos sobre os assuntos que demonstram ter grandes potenciais para serem usadas como estratégias para melhoria de qualidade de vida dos pacientes com a Doença de Parkinson. Os estudos em sua maioria contidos nesta pesquisa foram encontrados na língua inglesa o que também chama a atenção pela escassez de estudos sobre a Doença de Parkinson na língua portuguesa. Que a atual pesquisa sirva para estimular os estudos nesta área de pesquisa. Por fim se faz o ressaltado mais uma vez para o desenvolvimento de artigos que buscam a prevenção e melhorias na qualidade de vida dos indivíduos que já possuem a patologia sistêmica que afeta não só os tecidos do cérebro, mas, também, outras regiões fora do sistema nervoso, causado pela insuficiência mitocondrial e estresse oxidativo, o que resulta em danos celulares irreparáveis chegando até mesmo danificar os ácidos nucleico (DNA e RNA) e causando a morte das células dopaminérgicas, sendo considerado um dos principais fatores causador da doença, para que desta forma possam contribuir tanto para o meio acadêmico quanto para o conhecimento da população em geral.

## 9 REFERÊNCIAS

KOKSAL, A.; BAYBAS, S.; SOZMEN, V.; KOKSAL, N. S. N.; ALTUNKAYNAK, Y.; DRICAN, A; MUTLUAY, B.; KUCUKOGLU, H.; KESKINKILIC, C. Chronic manganese toxicity due to substance abuse in Turkish patients. *Neurology India*, v. 60, n. 2, p. 224-227, 2012. Disponível em: <https://neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2012;volume=60;issue=2;spage=224;epage=227;aulast=Koksal;type=3>. Acesso em: 15 abril. 2020. DOI: 10.4103/0028-3886.96407.

GHOSH, R.,; DUBEY, S.; CHATTERJEE, S.; GHOSH, M., RAY, B.K.; BENITO-LEÓN, J. Hypermanganesemia Induced Chorea and Cognitive Decline in a Tea Seller. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. v.10, p.45, 2020. Disponível em: <https://tremorjournal.org/articles/10.5334/tohm.537/#>. Acesso em 5 jan, 2021. DOI: <http://doi.org/10.5334/tohm.537>

NEMATI, M.; HEMMATI, A.A.; NAJAFZADEH, H.; MANSOURI, M.T.; KHODAYAR, M.J. Evaluation of the Effects of *Foeniculum vulgare* Essence on Behavioral-Motor Disorders of Parkinson's Disease induced by Reserpine in Ovariectomized and Non Ovariectomized Rats. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. v.13, n. 1, p.1-

8, 2018. Disponível em: <https://sites.kowsarpub.com/jjnpp/articles/67391.html>. Acesso em: 5 jan, 2021. DOI: [10.5812/jjnpp.67391](https://doi.org/10.5812/jjnpp.67391)

NIKOLOVA, G.; KARAMALAKOVA, Y.; GADJEVA, V. Reducing oxidative toxicity of L-dopa in combination with two different antioxidants: An essential oil isolated from Rosa Damascena Mill., and vitamin C. *Toxicology Reports*. v.6, p.267-271, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750018305171?via%3Dihub>. Acesso em: 5 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.03.006>

PALACIOS, N.; HANNOUN, A.; FLAHIVE, J.; WARD, D.; GOOSTREY, K.; DEB, A.; SMITH, K.M.; Effect of Levodopa Initiation on the Gut Microbiota in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, v. 12, n. March, p.1-9, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.574529/full>. Acesso em: 5 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.574529>

OLSSON, E.; BYBERG, L.; HÖIJER, J.; KILANDER, L.; LARSSON, S.L.; Milk and fermented milk intake and parkinson's disease: Cohort study. *Nutrients*, v. 12, n. 9, p. 1-11, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551962/>. Acesso em 5 jan, 2021. DOI: [10.3390/nu12092763](https://doi.org/10.3390/nu12092763)

NAGANO, T.; KAKUMA, T.; UMEZU, Y.; YANAGAWA, T. Nutritional status and activities of daily living in patients with Parkinson's disease. *PLoS ONE*, v. 16, n. 2 February, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0246329>. Acesso em 05 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246329>

TRIPODI, F.; LOMBARDI, L.; GUZZETTI, L.; PANZERI, D.; MILANESI, R.; LERI, M.; BUCCIANTINI, M.; ANGELONI, C.; BEGHELLI, D.; HRELIA, S.; ONORATO, G.; Di SCHIAVI, E.; FALLETTA, E.; NONNIS, S.; TEDESCHI, G.; LABRA, M.; COCCETTI, P. Protective effect of Vigna unguiculata extract against aging and neurodegeneration. *Aging*, v. 12, n. 19, p. 19785-19803, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024055/>. Acesso em 05 jan, 2021. DOI: [10.18632/aging.104069](https://doi.org/10.18632/aging.104069)

SPENCER, E. S.; PITCHER, T.; VERON, G.; HANNAM, T.; MACASKILL, M.; ANDERSON, T.; DALRYMPLE-ALFORD, J.; CARR, A. C. Positive association of ascorbate and inverse association of urate with cognitive function in people with Parkinson's disease. *Antioxidants*, v. 9, n. 10, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977491/>. Acesso em 05 jan, 2021. DOI: [10.3390/antiox9100906](https://doi.org/10.3390/antiox9100906)

MEDEIROS, M. S.; SCHUMACHER-SCHUH, A.; CARDOSO, A. M.; BOCHI, G. V.; BALDISSARELLI, J.; KEGLER, A.; SANTANA, D.; CHAVES, C. M.; SCHETINGER, M. R.; MORESCO, R. N.; RIEDER, C. R.; FIGHERA, M. R. Iron and oxidative stress in Parkinson's disease: An observational study of injury biomarkers. *PLoS ONE*, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26751079/>. Acesso em: 05 jan, 2021. DOI: [10.1371/journal.pone.0146129](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146129)

SCHIRINZI, T.; MARTELLA, G.; IMBRIANI, P.; Di LAZZARO, G.; FRANCO, D.; COLONA, V. L.; ALWARDAT, M.; SINIBALDI SALIMEI, P.; MERCURI, N. B.; PIERANTOZZI, M.; PISANI, A. Dietary Vitamin E as a protective factor for Parkinson's disease: Clinical and experimental evidence. *Frontiers in Neurology*, v. 10, n. February, p. 1–7, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30863359/>. Acesso em: 05 jan, 2021. DOI: [10.3389/fneur.2019.00148](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00148)

YING, A. F. et al. Dietary Antioxidants and Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study. *Movement Disorders*, v. 35, n. 10, p. 1765–1773, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7754435/>. Acesso em 05 jan, 2021. DOI: [10.1002/mds.28173](https://doi.org/10.1002/mds.28173)

HUGHES, K. C.; GAO, X.; KIM, I. Y.; RIMM, E. B.; WANG, M.; WEISSKOPF, M. G.; SCHWARZSCHILD, M. A.; ASCHERIO, A. Intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease. *Movement disorders*. v. 31, n.12, p.1909–1914, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787934/>. Acesso em: 05 jan, 202. DOI: [10.1002/mds.26819](https://doi.org/10.1002/mds.26819)

YANG, F. et al. Dietary antioxidants and risk of Parkinson's disease in two population-based cohorts. *Movement Disorders*, v. 32, n. 11, p. 1631–1636, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5698752/>. Acesso em: 05 jan, 2021. DOI: [10.1002/mds.27120](https://doi.org/10.1002/mds.27120)

ZHOU, Z. et al. The association between Vitamin D status, Vitamin D supplementation, sunlight exposure, and parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Medical Science Monitor*, v. 25, p. 666–674, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30672512/>. Acesso em: 04 jan, 2021. DOI: [10.12659/MSM.912840](https://doi.org/10.12659/MSM.912840)

PETERSON, A. L.; MANCINI, M.; HORAK, F. B. The relationship between balance control and vitamin D in Parkinson's disease-a pilot study. *Movement Disorders*, v. 28, n. 8, p. 1133–1137, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23554003/>. Acesso em: 05 jan, 2021. DOI: [10.1002/mds.25405](https://doi.org/10.1002/mds.25405)

SHEN, L. Associations between B vitamins and Parkinson's disease. *Nutrients*, v. 7, n. 9, p. 7197–7208, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343714/>. Acesso em: 05 jan, 2021. DOI: 10.3390/nu7095333

B. MYTHRI, R.; M. SRINIVAS BHARATH, M. Curcumin: A Potential Neuroprotective Agent in Parkinson's Disease. *Current Pharmaceutical Design*, v. 18, n. 1, p. 91–99, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22211691/>. Acesso em: 05 jan, 2021. DOI: 10.2174/138161212798918995

TRIPANICHKUL, W.; JAROENSUPPAPERCH, E. O. Ameliorating effects of curcumin on 6-OHDA-induced dopaminergic denervation, glial response, and SOD1 reduction in the striatum of hemiparkinsonian mice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 17, n. 10, p. 1360–1368, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740450/>. Acesso em: 05 jan, 2021.

ZHAO, X. et al. Benefits of Vitamins in the Treatment of Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2019, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915197/>. Acesso em: 05 jan, 2021. DOI: 10.1155/2019/9426867

PETERSON, A. L. et al. Memory, mood, and vitamin d in persons with parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, v. 3, n. 4, p. 547–555, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24081441/>. Acesso em: 05 jan, 2021. DOI: 10.3233/JPD-130206

PETERSON, A. L.; MANCINI, M.; HORAK, F. B. The relationship between balance control and vitamin D in Parkinson's disease-a pilot study. *Movement Disorders*, v. 28, n. 8, p. 1133–1137, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23554003/>. Acesso em: 05 jan, 2021. DOI: 10.1002/mds.25405

YU, Y. X. et al. The association of serum vitamin K2 levels with Parkinson's disease: From basic case-control study to big data mining analysis. *Aging*, v. 12, n. 16, p. 16410–16419, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862152/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: 10.18632/aging.103691

LIU, W. H. et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice. *Behavioural Brain Research*, v. 298, p. 202–209, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26522841/>. Acesso em: 05 jan, 2021. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.10.046

WANG, J. et al. Vitamin D and sunlight exposure in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Nutrients*, v. 8, n. 3, p. 1–7, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959053/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: 10.3390/nu8030142

HILLER, A. L. et al. A randomized, controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on balance in Parkinson's disease: Does age matter? *PLoS ONE*, v. 13, n. 9, p. 1–13, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256811/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0203637

Wang, L. et al. Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease. *Movement disorders*. v.30, n. 4, p.560–566. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.26117>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.26117>

GAO, X. et al. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. Conclusions: Our findings suggest that intake of some flavonoids may reduce PD risk, particularly in. *Neurology*, v. 78, p. 1138–1145, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22491871/>. Acesso em 07 jan, 2021. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824f7fc4

MANACH, C. et al. Polyphenols: Food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 79, n. 5, p. 727–747, 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/79/5/727/4690182>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>

RUGBJERG, K. et al. Exposure to estrogen and women's risk for Parkinson's disease: A prospective cohort study in Denmark. *Parkinsonism and Related Disorders*, v. 19, n. 4, p. 457–460, 2013. Disponível em: <https://in.booksc.eu/book/24351211/1b9c97>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.008>

SHEN, L.; JI, H. F. Associations between vitamin D status, supplementation, outdoor work and risk of parkinson's disease: A meta-analysis assessment. *Nutrients*, v. 7, n. 6, p. 4817–4827, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26083115/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: 10.3390/nu7064817

LUONG, K. V. Q.; NGUYỄN, L. T. H. The beneficial role of thiamine in parkinson disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, v. 19, n. 7, p. 461–468, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462281/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: 10.1111/cns.12078

LUONG, K. V. Q.; NGUYỄN, L. T. H. The Beneficial Role of Thiamine in Parkinson's Disease: Preliminary Report. *Journal of Neurology Research*, v. 2, n. 5, p. 211–214, 2012. Disponível em: <https://www.neurores.org/index.php/neurores/article/view/155/156>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4021/jnr145e>

CHO, B. H.; CHOI, S. M.; KIM, B. C. Gender-dependent effect of coffee consumption on tremor severity in de novo Parkinson's disease. *BMC Neurology*, v. 19, n. 1, p. 1–9, 2019. Disponível em: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-019-1427-y>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1427-y>

Paul, K. C et al. The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. v.34, n. 1, p. 58–66, 2019. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.27577>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.27577>

HONG, C. T.; CHAN, L.; BAI, C. H. The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. v.12, n.6, p.1860, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580456/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061860>

POOLE, R. et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 359, p. j5024, 2017. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j5024>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5024>

WASIM, S. et al. Neuroprotective and Neurodegenerative Aspects of Coffee and Its Active Ingredients in View of Scientific Literature. *Cureus*, v. 12, n. 8, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32923185/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: [10.7759/cureus.9578](https://doi.org/10.7759/cureus.9578)

YAMADA-FOWLER, N.; SÖDERKVIST, P. Coffee, Genetic Variants, and Parkinson's Disease: Gene–Environment Interactions. *Journal of Caffeine Research*, v. 5, n. 1, p. 3–10, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350262/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: [10.1089/jcr.2014.0028](https://doi.org/10.1089/jcr.2014.0028)

KIM, H. S.; QUON, M. J.; KIM, J. A. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biology*, v. 2, n. 1, p. 187–195, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24494192/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: [10.1016/j.redox.2013.12.022](https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.022)

ZHOU et al. The Therapeutic Implications of Tea Polyphenols Against Dopamine (DA) Neuron Degeneration in Parkinson's Disease (PD). *Cells*, v. 8, n. 8, p. 911, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426448/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: 10.3390/cells8080911

D-IL, D. C. U. S. S. D. D.; BLUMENTHAL, R. Durbin , Blumenthal Once Again Ask FDA To Address Their Energy Drink Concerns. p. 7–8, 2021. Disponível em: <https://www.durbin.senate.gov/newsroom/press-releases/durbin-blumenthal-once-again-ask-fda-to-address-their-energy-drink-concerns>. Acesso em: 07 jan, 2021.

COSTA, J. et al. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 20, n. SUPPL.1, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20182023/>. Acesso em: 07 jan, 2021. DOI: 10.3233/JAD-2010-091525

OGBORN, D. I. et al. Effects of creatine and exercise on skeletal muscle of FRG1-transgenic mice. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, v. 39, n. 2, p. 225–231, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22343158/>. Acesso em: 10 jan, 2021. DOI: 10.1017/s0317167100013275

ZHANG, Y. et al. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: A dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 103, n. 2, p. 330–340, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718417/>. Acesso em: 10 jan, 2021. DOI: 10.3945/ajcn.115.124081

YANG, F. et al. Dietary antioxidants and risk of Parkinson's disease in two population-based cohorts. *Movement Disorders*, v. 32, n. 11, p. 1631–1636, 2017. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.27120>. Acesso em: 10 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.27120>

GAO, X. et al. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease Conclusions: Our findings suggest that intake of some flavonoids may reduce PD risk, particularly in. *Neurology*, v. 78, p. 1138–1145, 2012. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/78/15/1138.long>. Acesso em 10 jan, 2021. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824f7fc4

AGIM, Z. S.; CANNON, J. R. Dietary factors in the etiology of parkinson's disease. *BioMed Research International*, v. 2015, 2015. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/672838/>. Acesso em: 10 jan, 2021. DOI: 10.1155/2015/672838

YANG, F. et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain*, v. 138, n. 2, p. 269–275, 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/138/2/269/291630>. Acesso em: 10 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awu323>

KEUS, S. H. J. et al. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Movement Disorders*, v. 22, n. 4, p. 451–460, 2007. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.21244>. Acesso em: 10 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.21244>

AGUIAR, L. P. C.; DA ROCHA, P. A.; MORRIS, M. Therapeutic dancing for Parkinson's disease. *International Journal of Gerontology*, v. 10, n. 2, p. 64–70, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873959816300345?via%3Dihub>. Acesso em: 12 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijge.2016.02.002>

FAN, B. et al. What and How Can Physical Activity Prevention Function on Parkinson's Disease? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, 2020. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/4293071/>. Acesso em: 13 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4293071>

TABATABAEI, N. H. et al. Non-genetic factors associated with the risk of Parkinson's disease in iranian patients. *Functional Neurology*, v. 28, n. 2, p. 107–113, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3812734/>. Acesso em: 13 jan, 2021. DOI: [10.11138/FNeur/2013.28.2.107](https://doi.org/10.11138/FNeur/2013.28.2.107)

HERMAN, F. et al. Suppression of presymptomatic oxidative stress and inflammation in neurodegeneration by grape-derived polyphenols. *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, n. AUG, p. 1–20, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122113/>. Acesso em: 13 jan, 2021. DOI: [10.3389/fphar.2018.00867](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00867)

STRATHEARN, K. E. et al. Neuroprotective effects of anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts in cellular models of Parkinson's disease. *Brain research*. v. 1555, p. 60–77, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899314001140?via%3Dihub>. Acesso em: 16 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.01.047>

BRAGA, R. et al. Review Article Flavonoids as Therapeutic Agents in Alzheimer's and Parkinson's Diseases : A Systematic Review of Preclinical Evidences. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2018, p. 1–21, 2018. Disponível em:

<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/7043213/>. Acesso em: 16 jan, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7043213>

WANG, X. S. et al. Neuroprotective properties of curcumin in toxin-base animal models of Parkinson's disease: A systematic experiment literatures review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 17, n. 1, p. 1–10, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561616/>. Acesso em: 16 jan, 2021. DOI: 10.1186/s12906-017-1922-x

MEDEIROS, M. S. et al. A Case–Control Study of the Effects of Chimarrão (*Ilex paraguariensis*) and Coffee on Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, v. 12, n. March, p. 1–6, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.619535/full>. Acesso em: 05 maio, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.619535>

ZHANG, Y.; DAWSON, V.L.; DAWSON, T.M.; Oxidative stress and genetics in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* v. 7, n. 4, p.240-50, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10964596/>. Acesso em: 20 mai. 2020. Doi:10.1006/nbdi.2000.0319. PMID: 10964596.

MOHAMAD, R. H.; EL-BASTAWESY, A. M.; ABDEL-MONEM, M.G.; NOOR, A.M.; AL-MEHDAR, H.A.; SHARAWY, S.M.; EL-MERZABANI, M.M. Antioxidant and anticarcinogenic effects of methanolic extract and volatile oil of fennel seeds (*Foeniculum vulgare*). *J Med Food.* v. 14, n. 9, p. 986-1001, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812646/>. Acesso em: 23 mai. 2020 DOI:10.1089/jmf.2008.0255.

NIKOLOVA, G.; KARAMALAKOVA, Y.; KOVACHEVA, N.; STANEY, S.; ZHELEVA, A.; GADJEVA, V. Protective effect of two essential oils isolated from *Rosa damascena* Mill. and *Lavandula angustifolia* Mill, and two classic antioxidants against L-dopa oxidative toxicity induced in healthy mice. *Regul. Toxicol. Pharm.* v. 81, n , p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230016301829?via%3Dihub>. Acesso em 26 mai. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.06.024>.

ANGELOPOULOU, E.; BOZI, M.; SIMITSI, A.M.; KOROS, C.; ANTONELOU, R.; PAPAGIANNAKIS, N.; MANIATI, M.; POULA, D; STAMELOU, M.; VASSILATIS, D.K.; MICHALOPOULOS, I.; GERONIKOLOU, S.; SCARMEAS, N.; STEFANIS, L. The relationship between environmental factors and different Parkinson's disease subtypes in

Greece: Data analysis of the Hellenic Biobank of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* v. 67, p. 105-112, 2019. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494049/>. Acesso em jun. 2020. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.08.013

AHMAD, B.; BORANA, M.S.; CHAUDHARY, A.P. Understanding curcumin-induced modulation of protein aggregation. *Int. J. Biol. Macromol.* v. 100, p. 89-96, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813016305918?via%3Dihub>. Acesso em 28 jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.06.053>.

CALVELLO, R.; CIANCIULLI, A.; NICOLARDI, G et al: Vitamin D treatment attenuates neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease, shifting M1 to M2 microglia responses. *J Neuroimmune Pharmacol.* v. 12, p. 327-39, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987058/>. Acesso em 28 jul. 2020. DOI: 10.1007/s11481-016-9720-7.

PENG, F. Neuroprotection effect of curcumin on 6-OHDA lesioned Parkinson's disease in rats model. *J. Hebei North Univ.* v. 27, p. 21-23, 2010.

MANSOURI, Z.; SABETKASAEI, M.; MORADI, F.; MASOUDNIA, F.; ATAIE, A. Curcumin has neuroprotection effect on homocysteine rat model of Parkinson. *J. Mol. Neurosci.* v. 47, p. 234-242, 2012. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/22418789>. Acesso em: 02 agost. 2020. DOI: 10.1007/s12031-012-9727-3.

TAGHIZADEH, M.; TAMTAJI, O.R.; DADGOSTAR, E.; DANESHVAR KAKHAKI, R.; BAHMANI, F.; ABOLHASSANI, J.; AARABI, M.H.; KOUCHAKI, E.; MEMARZADEH, M.R.; ASEMI, Z. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on clinical and metabolic status in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurochem Int.* v. 108, p. 183-189, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28342967/>. Acesso em 02 ago. 2020. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.03.014

JURADO-CORONEL, J.C.; ÁVILA-RODRIGUEZ, M.; ECHEVERRIA, V.; HIDALGO, O.A.; GONZALEZ, J.; ALIEV, G.; BARRETO, G.E. Implication of Green Tea as a Possible Therapeutic Approach for Parkinson Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* v. 15, n. 3, p. 292-300, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831259/>. Acesso em; 02 ago.2020. DOI: 10.2174/1871527315666160202125519.

FARZAEI, M.H.; BAHRAMSOLTANI, R.; ABBASABADI, Z.; BRAIDY, N.; NABAVI, S.M. Role of green tea catechins in prevention of age-related cognitive decline:

Pharmacological targets and clinical perspective. *J. Cell. Physiol.* v. 234, n. 3, p. 2447-2459, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187490/>. Acesso em: 02 ago.2020. DOI: 10.1002/jcp.27289.

XING, L.; ZHANG, H.; QI, R.; TSAO, R.; MINE, Y. Recent Advances in the Understanding of the Health Benefits and Molecular Mechanisms Associated with Green Tea Polyphenols. *J. Agric. Food Chem.* ,v.67, n. 4, p. 1029-1043 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653316/>. Acesso em: 02 ago. 2020. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06146.

LIU, R.; GUO, X.; PARK, Y et al., “Caffeine intake, smoking, and risk of parkinson disease in men and women,” *American Journal of Epidemiology*, v. 175, n. 11, p. 1200–1207, 2012. Disponível em: <https://pennstate.pure.elsevier.com/en/publications/caffeine-intake-smoking-and-risk-of-parkinson-disease-in-men-and->. Acesso 02 ago.2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr451>.

BRODOEHL, S.; KLINGNER, C.; VOLK, G.F.; BITTER, T.; WITTE, O.W.; REDECKER, C. “Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson’s disease detected by 3.0-Tesla magnetic resonance imaging,” *Movement Disorders*. v. 27, n. 8, p. 1019–1025, 2012.

DELATTRE, A.M.; KISS, A.; SZAWKA, R.E. et al., “Evaluation of ‘ chronic omega-3 fatty acids supplementation on behavioral and neurochemical alterations in 6-hydroxydopamine-lesion model of Parkinson’s disease,” *Neuroscience Research*, v.66, n. 3, p. 256–264, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19941911/>. Acesso em: 02 ago. 2020. DOI: 10.1016/j.neures.2009.11.006.

DUTTA, D.; MOHANAKUMAR, K.P. Tea and Parkinson’s disease: Constituents of tea synergize with antiparkinsonian drugs to provide better therapeutic benefits. *Neurochem. Int.* v. 89, p. 181-190, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26271432/>. Acesso em: 02 ago.2020. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.08.005.

NEHLIG A: Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients?. *Pract Neurol.* v. 16, n. 2, p. 89-95, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26677204/>. Acesso em 02 ago.2020. DOI:10.1136/practneurol-2015-001162.

QI, H.; LI, S: Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson’s disease. *Geriatr Gerontol Int.* Vv. 14, n. 2, p. 430-439,2014. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23879665/>. Acesso em: 05 ago.2020. DOI: 10.1111/ggi.12123.

KITAGAWA, M.; HOUZEN, H.; TASHIRO, K: Effects of caffeine on the freezing of gait in Park. *Mov Disord.* v. 22, n. 5, p. 710-712, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17373724/>. Acesso em: 02 ago. 2020. DOI: 10.1002/mds.21208.

BENDER, A.; KLOPSTOCK, T. Creatine for neuroprotection in neurodegenerative disease: end of story?. *Amino Acids.* v. 48, p. 1929-1940, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26748651/>. Acesso em: 02 ago.2020. DOI: 10.1007/s00726-015-2165-0.

Xu, Q.; Park, Y.; Huang, X et al., “Physical activities and future risk of Parkinson disease,” *Neurology.* v. 75, n. 4, p. 341– 348, 2010. Disponível em: <https://pennstate.pure.elsevier.com/en/publications/physical-activities-and-future-risk-of-parkinson-disease>. Acesso em: 02 ago.2020. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ea1597.

KANEGUSUKU, H.; SILVA-BATISTA, C.; PECANHA, T et al., “Effects of progressive resistance training on cardiovascular autonomic regulation in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial,” *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* v. 98, n. 11, p. 2134–2141, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705551/>. Acesso em: 02 ago.2020. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.06.009

TANAKA, K.; MIYAKE, Y.; FUKUSHIMA, W.; SASAKI, S.; KIYOHARA, C.; TSUBOI, Y.; YAMADA, T.; OEDA, T.; MIKI, T.; KAWAMURA, N.; et al. Intake of Japanese and Chinese Teas Reduces Risk of Parkinson’s Disease. *Parkinsonism Relat Disord.* v. 17, n. 6, p. 446-450, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21458354/>. Acesso em 02 ago.2020. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.016

UNNIKRISHNAN, M.K.; VEERAPUR, V.; NAYAK, Y.; MUDGAL, P.P.; MATHEW, G. “Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of the flavonoids,” in *Polyphenols in Human Health and Disease.* Elsevier Inc. v. 1, n. 13, p. 143–161, 2014. Disponível em: <https://manipal.pure.elsevier.com/en/publications/antidiabetic-antihyperlipidemic-and-antioxidant-effects-of-the-fl>. Acesso em 03 ago. 2020. DOI: 10.1016/B978-0-12-398456-2.00013-X

KULSHRESHTHA, D.; GANGULY, J.; JOG, M. Manganese and movement disorders: A

review. *Journal of Movement Disorders*, v. 14, n. 2, p. 93–102, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8175808/>. Acesso em: 03 agost, 2020. DOI: <https://doi.org/10.14802/jmd.20123>

RODRIGUES, M.; CAMPOS, L.C. Estratégia para o tratamento com levodopa na doença de Parkinson. *Revista Analytica*. Junho/Julho 2006, n 23.

KASHMERE, J.; CAMICIOLO, R.; MARTIN, W. Parkinson syndromes and diferencial diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2002; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12151844/>. Acesso em: 2 agost. 2020.

LITVAN, L et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Ol-szewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Psychiatr*. v. 60, p. 615-620, 1996.

GORELL, J. M. Multiple risk factores for Parkinson diase. *J. Neurol Sci*. v. 15, n. 2, p.169-174, 2004.

LAURIE, H.; SANDERS, J.; TIMOTHY, G. Oxidative damage to macromolecules in human Parkinson's disease and the rotenone model. *Free radic. Bio Med*. v. 62, p. 111-120, 2013.

FIRESTONE et al. Pesticids and risk of Parkinson disease: a population-based-case-control study.

MORRIS, M. E. Movement Disorders in People with Parkinson disease: A model for Physical Therapy. *Phys Ther*. v. 80, n. 6, p. 578-597, 2000.

ROCHA, M. S. G. Doença de Parkinson: aspectos neuropsicológicos. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA, organizadores. *Neuropsicologia hoje*. São Paulo: Artes Médicas, 2004 p. 349-70.

GONÇALVES, L. H. T.; ÁLVARES, A. M.; ARRUDA, M. C. Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências. *Acta Paul Enfem* 2007; 20(1): 62-8.

RODRIGUES, M.; CAMPOS, L.C. Estratégia para o tratamento com levodopa na doença de Parkinson. *Revista Anlytica*. Junho/Julho 2006, n 23.

LIMONGI, PAPATERRA, J. C. Conhecendo melhor a doença de Parkinson. São Paulo: Plexus, 2001.

FARHUD, C. C.; MARUCCI, M. A. Alimentação na doença de Parkinson. *Rev Nutrição em Pauta*. v. 1, n. 49, 2001

LANA, R. C. et al. Percepção da qualidade de vida de indivíduos com Doença de Parkinson através do PDQ-39. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, São Carlos, v. 11, n. 5, p. 397-402, set/out, 2007.

OU, B. et al. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study. *Journal of Agricultural and food Chemistry*. v. 50, p. 3122-3128, 2002.

F. e HO, C. Antioxidant Measurement and Applications: An Overview. In: Shahidi, F. e Ho, C. Antioxidante and Aplications. American Chemical Society, p. 956, 2007.

DEGÁSPARIE, C. H.; WASZCZYNSKYJ, N. Propriedades antioxidantes de compostos fenólicos. *Visão Acadêmica*, Curitiba. v, 5, n. 1, p. 33-34, jan-jun./2004.





