



**FATORES DE RISCO LIGADOS À DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

***RISK FACTORS LINKED TO PARKINSON'S DISEASE: A LITERATURE REVIEW***

**FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra<sup>1</sup>, Lucas Falcão Ferreira<sup>2</sup>, Maria Eduarda Oliveira Duarte<sup>2</sup>, Maria Clara Leal Pereira<sup>3</sup>, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho<sup>3</sup>, Plínio Rocha Oliveira<sup>4</sup>, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos<sup>4</sup>, Idelvania da Silva Sousa<sup>5</sup>

e524906

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i2.4906>

PUBLICADO: 02/2024

**RESUMO**

**Introdução:** A revisão aborda fatores de risco na doença de Parkinson (DP), destacando sua complexidade multifatorial e implicações clínicas. **Objetivo:** Sintetizar evidências recentes sobre fatores de risco associados à DP, explorando aspectos genéticos, ambientais e microbiológicos, e discutindo implicações clínicas e terapêuticas. **Metodologia:** Esta revisão bibliográfica foi conduzida através de uma busca na literatura científica publicada nos últimos 15 anos, utilizando critérios de inclusão e exclusão específicos. **Resultados e Discussão:** Destaque para a contribuição significativa dos fatores genéticos e ambientais na etiologia da DP, e papel emergente do microbioma intestinal. Mecanismos patogênicos, incluindo inflamação, disfunção mitocondrial e proteossômica, foram discutidos em relação à neurodegeneração na DP. **Conclusão:** Enfatiza-se a importância de uma abordagem personalizada e holística para a gestão eficaz da DP, visando não apenas o tratamento dos sintomas, mas também a modificação dos fatores de risco modificáveis para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Parkinson. Fatores de Risco. Genética. Fatores Ambientais. Microbiota.

**ABSTRACT**

**Introduction:** The review addresses risk factors in Parkinson's disease (PD), highlighting its multifactorial complexity and clinical implications. **Objective:** To synthesize recent evidence on risk factors associated with PD, explore genetic, environmental, and microbiological aspects, and discuss clinical and therapeutic implications. **Methodology:** This bibliographic review was conducted through a search of scientific literature published in the last 15 years, using specific inclusion and exclusion criteria. **Results and Discussion:** We highlight the significant contribution of genetic and environmental factors in the etiology of PD, and the emerging role of the gut microbiome. Pathogenic mechanisms, including inflammation, mitochondrial dysfunction, and proteomics, were discussed about neurodegeneration in PD. **Conclusion:** The importance of a personalized and holistic approach to the effective management of PD is emphasized, aiming not only to treat symptoms but also to modify modifiable risk factors to improve patient's quality of life.

**KEYWORDS:** Parkinson's Disease. Risk Factors. Genetics. Environmental Factors. Microbiota.

**RESUMEN**

**Introducción:** La revisión aborda los factores de riesgo en la enfermedad de Parkinson (EP), destacando su complejidad multifactorial y sus implicaciones clínicas. **Objetivo:** Sintetizar la evidencia reciente sobre los factores de riesgo asociados a la EP, explorando los aspectos genéticos, ambientales y microbiológicos, y discutiendo las implicaciones clínicas y terapéuticas. **Metodología:** Esta revisión bibliográfica se realizó mediante una búsqueda de literatura científica publicada en los últimos 15 años, utilizando criterios específicos de inclusión y exclusión. **Resultados y Discusión:** Se destacó la

<sup>1</sup> Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba-IESVAP.

<sup>2</sup> Acadêmico de Medicina. FAHESP-IESVAP.

<sup>3</sup> Acadêmico de Medicina. Centro Universitário UniFacid/WYDEN.

<sup>4</sup> Acadêmico de Medicina. UNICEUMA.

<sup>5</sup> Acadêmico de Medicina.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES DE RISCO LIGADOS À DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Lucas Falcão Ferreira, Maria Eduarda Oliveira Duarte, Maria Clara Leal Pereira,  
Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Plínio Rocha Oliveira, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Idelvania da Silva Sousa

*importante contribución de los factores genéticos y ambientales en la etiología de la EP y el papel emergente del microbioma intestinal. Se discutieron los mecanismos patogénicos, incluyendo la inflamación, la disfunción mitocondrial y la proteosómica, en relación con la neurodegeneración en la EP. Conclusión: Se hace hincapié en la importancia de un enfoque personalizado y holístico para el tratamiento eficaz de la EP, con el objetivo no sólo de tratar los síntomas, sino también de modificar los factores de riesgo modificables para mejorar la calidad de vida de los pacientes.*

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Parkinson. Factores de Riesgo. Genética. Factores Ambientales. Microbiota.

### INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta predominantemente o sistema motor, resultando em tremores, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Sua etiologia multifatorial envolve uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Compreender os fatores de risco associados à doença é essencial para a identificação precoce, intervenção preventiva e desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Nesta revisão bibliográfica, exploramos uma ampla gama de estudos recentes que abordam os principais fatores de risco ligados à doença de Parkinson, destacando suas complexidades e implicações clínicas.

Um dos principais fatores de risco genéticos associados à DP é a mutação no gene SNCA, que codifica a alfa-sinucleína, uma proteína implicada na formação de corpos de Lewy, característicos da doença. Estudos de famílias com história de Parkinsonismo têm revelado a hereditariedade como um componente significativo na patogênese da doença (Schapira *et al.*, 2013). Além disso, as variantes genéticas nos genes LRRK2, PARKIN, PINK1 e DJ-1 também foram associadas a formas familiares e esporádicas da DP, destacando a diversidade genética subjacente à sua etiologia (Klein; Westenberger, 2013).

A exposição a certos agentes ambientais também tem sido fortemente implicada como fator de risco para o desenvolvimento da DP. Estudos epidemiológicos têm consistentemente associado a exposição a pesticidas, como o paraquat e o rotenone, a um maior risco de desenvolver a doença (Ascherio; Schwarzschild, 2016). Além disso, a exposição a metais pesados, como o chumbo e o mercúrio, bem como a toxinas ambientais, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, demonstrou estar correlacionada com um aumento da incidência de DP em diferentes populações (Goldman, 2014).

Paralelamente aos fatores genéticos e ambientais, estudos recentes têm explorado o papel do microbioma intestinal na patogênese da DP. A hipótese da "via intestinal" sugere que a disbiose intestinal e a inflamação crônica podem desempenhar um papel na progressão da doença, evidenciado pela presença de alfa-sinucleína patológica no trato gastrointestinal em estágios iniciais da DP (Sampson *et al.*, 2020). Essa interação complexa entre o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central abre novas perspectivas para intervenções terapêuticas baseadas na modulação do microbioma.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES DE RISCO LIGADOS À DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Lucas Falcão Ferreira, Maria Eduarda Oliveira Duarte, Maria Clara Leal Pereira, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Plínio Rocha Oliveira, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Idelvania da Silva Sousa

Em suma, a compreensão dos fatores de risco ligados à doença de Parkinson é fundamental para o avanço do conhecimento sobre sua etiologia e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes. Esta revisão sintetiza as evidências mais recentes sobre os fatores genéticos, ambientais e microbiológicos associados à DP, destacando a necessidade contínua de pesquisa interdisciplinar para abordar sua complexidade multifatorial.

### MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi conduzida através de uma busca na literatura científica publicada nos últimos 15 anos. Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos estudos foram os seguintes: (1) estudos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares; (2) estudos escritos em inglês, espanhol, francês ou português; (3) estudos que investigaram os fatores de risco genéticos, ambientais ou microbiológicos associados à doença de Parkinson; e (4) estudos que apresentaram evidências relevantes para compreensão dos mecanismos patogênicos ou estratégias de prevenção da doença.

Os critérios de exclusão foram aplicados para eliminar estudos que não atendiam aos objetivos específicos desta revisão. Foram excluídos estudos que não se enquadravam nos critérios de inclusão, como relatórios de caso, editoriais, comentários e estudos com foco exclusivo em tratamento ou diagnóstico sem abordar os fatores de risco. A busca foi conduzida em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar. Os termos de pesquisa foram combinados utilizando operadores booleanos (*AND*, *OR*) para aumentar a sensibilidade da busca, incluindo palavras-chave como, "*Parkinson's disease*", "*risk factors*", "*genetics*", "*environmental factors*", "*microbiota*".

Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Artigos que se enquadrem nos critérios de inclusão serão selecionados para a leitura completa, enquanto aqueles que não atenderem aos critérios foram descartados. A amostra final incluiu 15 artigos selecionados com base nos critérios mencionados.

TÍTULO DO ESTUDO SELECIONADO	ANO DO ESTUDO
<i>The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention.</i>	2016
<i>Artificial intelligence for assisting diagnostics and assessment of Parkinson's disease—A review.</i>	2019
<i>Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease.</i>	2014
<i>Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study.</i>	2018
<i>The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease.</i>	2013
<i>Environmental toxins and Parkinson's disease. Annual Review of Pharmacology and Toxicology.</i>	2014
<i>Future perspectives in treating Parkinson's disease.</i>	2012
<i>Genetics of Parkinson's disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.</i>	2013



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES DE RISCO LIGADOS À DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Lucas Falcão Ferreira, Maria Eduarda Oliveira Duarte, Maria Clara Leal Pereira,  
Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Plínio Rocha Oliveira, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Idelvania da Silva Sousa

<i>Prevalence of Parkinson's disease across North America.</i>	2018
<i>Parkinson disease. Nature Reviews Disease Primers</i>	2017
<i>MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.</i>	2015
<i>The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.</i>	2014
<i>Gut microbiota regulates motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease.</i>	2020
<i>Non-motor features of Parkinson disease.</i>	2013
<i>Epidemiology of Parkinson's disease.</i>	2019
<i>Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence.</i>	2011

**Tabela 1:** Caracterização dos estudos selecionados

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### Fatores Genéticos na Etiologia da Doença de Parkinson

A contribuição dos fatores genéticos para a doença de Parkinson (DP) é amplamente reconhecida na literatura. Estudos recentes identificaram várias mutações genéticas associadas à susceptibilidade à DP. Por exemplo, a mutação no gene SNCA, que codifica a alfa-sinucleína, uma proteína envolvida na formação de agregados intracelulares característicos da DP, foi identificada em pacientes com formas familiares e esporádicas da doença (Klein; Westenberger, 2013). Além disso, variantes genéticas nos genes LRRK2, PARKIN, PINK1 e DJ-1 também foram implicadas na patogênese da DP, evidenciando a diversidade genética subjacente à doença.

#### Fatores Ambientais como Potenciais Desencadeadores da DP

Estudos epidemiológicos têm consistentemente associado a exposição a pesticidas, como o paraquat e o rotenone, a um maior risco de desenvolver a doença (Ascherio; Schwarzschild, 2016). Além disso, a exposição a metais pesados, como o chumbo e o mercúrio, e a toxinas ambientais, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, demonstrou estar correlacionada com um aumento da incidência de DP em diferentes populações (Goldman, 2014). Essas descobertas ressaltam a importância dos fatores ambientais na etiologia da DP.

#### Papel do Microbioma Intestinal na Progressão da DP

Estudos recentes têm investigado o papel do microbioma intestinal na patogênese da DP. A presença de disbiose intestinal e inflamação crônica tem sido associada à progressão da doença (Sampson *et al.*, 2020). A hipótese da "via intestinal" sugere que a disseminação de agentes patogênicos do intestino para o cérebro pode desempenhar um papel na progressão da DP, abrindo novas perspectivas para intervenções terapêuticas baseadas na modulação do microbioma.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES DE RISCO LIGADOS À DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Lucas Falcão Ferreira, Maria Eduarda Oliveira Duarte, Maria Clara Leal Pereira,  
Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Plínio Rocha Oliveira, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Idelvania da Silva Sousa

### Aspectos Neuroinflamatórios na DP

A inflamação crônica do sistema nervoso central tem sido implicada na patogênese da DP. Estudos têm demonstrado a presença de citocinas pró-inflamatórias e ativação microglial em regiões afetadas pelo processo neurodegenerativo na DP (Hirsch *et al.*, 2012). Esses achados sugerem que a inflamação pode desempenhar um papel importante na progressão da doença, destacando o potencial de terapias anti-inflamatórias como estratégias complementares de tratamento.

### Disfunção Mitocondrial e Estresse Oxidativo na DP

Disfunção mitocondrial e estresse oxidativo são características da DP. Estudos têm demonstrado alterações no metabolismo energético celular e acúmulo de espécies reativas de oxigênio em neurônios dopaminérgicos afetados pela doença (Schapira, 2013). Esses achados sugerem que a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo podem contribuir para a neurodegeneração na DP, fornecendo alvos terapêuticos potenciais para intervenções neuroprotetoras.

### Disfunção Proteossômica e Acúmulo de Proteínas na DP

O acúmulo de proteínas mal dobradas, como alfa-sinucleína, tau e ubiquitina, em neurônios afetados pela DP é uma característica patológica da doença. Mecanismos de proteostase comprometidos, incluindo o sistema ubiquitina-proteassoma e a autofagia, foram implicados na patogênese da DP (Hermann *et al.*, 2012). Essas descobertas destacam a importância da regulação proteossômica na homeostase celular e na prevenção da neurodegeneração na DP.

### Perspectivas Terapêuticas e Avanços Futuros

O entendimento crescente dos mecanismos patogênicos subjacentes à DP tem proporcionado uma base sólida para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Terapias dirigidas à modulação genética, redução da exposição a fatores ambientais de risco, restauração do equilíbrio do microbioma intestinal, supressão da neuroinflamação, proteção mitocondrial e promoção da proteostase têm sido exploradas como abordagens potenciais para prevenir ou retardar a progressão da doença.

### Impacto das novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas na gestão da DP

Além dos fatores tradicionais de risco associados à doença de Parkinson (DP), como os genéticos, ambientais e microbiológicos, é crucial considerar o impacto das novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas na gestão da doença. A inteligência artificial (IA) surge como uma ferramenta promissora na predição de fatores de risco e na personalização do tratamento (Belić *et al.*, 2019). Algoritmos de aprendizado de máquina têm sido desenvolvidos para analisar grandes conjuntos de dados clínicos e genéticos, identificando padrões complexos que podem ser utilizados na previsão da susceptibilidade à DP e na estratificação de risco. Essa abordagem permite uma intervenção mais



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES DE RISCO LIGADOS À DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Lucas Falcão Ferreira, Maria Eduarda Oliveira Duarte, Maria Clara Leal Pereira,  
Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Plínio Rocha Oliveira, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Idelvania da Silva Sousa

precoce e direcionada, otimizando os resultados terapêuticos e potencialmente retardando a progressão da doença.

### CONSIDERAÇÕES

Esta revisão bibliográfica proporcionou uma análise abrangente dos principais fatores de risco associados à DP, destacando a importância do entendimento desses mecanismos na etiologia e progressão da doença. Os resultados destacaram a significativa contribuição dos fatores genéticos, evidenciada por mutações em genes como SNCA, LRRK2, PARKIN, PINK1 e DJ-1, que desempenham um papel crucial na patogênese da DP. Além disso, os fatores ambientais, incluindo a exposição a pesticidas, metais pesados e toxinas ambientais, foram identificados como potenciais desencadeadores da doença.

A emergente área de pesquisa sobre o papel do microbioma intestinal na DP revelou uma possível associação entre a disbiose intestinal e a progressão da doença, abrindo novas perspectivas para intervenções terapêuticas baseadas na modulação do microbioma. Considerando a complexidade multifatorial da DP, é fundamental adotar abordagens integradas e multidisciplinares para compreender completamente a etiologia e a progressão da doença. Futuros estudos devem se concentrar em elucidar os mecanismos subjacentes à interação entre fatores genéticos, ambientais e microbiológicos, a fim de desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

Em última análise, esta revisão ressalta a importância de abordagens personalizadas e holísticas no manejo da DP, visando não apenas o tratamento dos sintomas, mas também a identificação e modificação dos fatores de risco modificáveis para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o impacto global dessa condição neurodegenerativa.

Essa síntese abrangente dos fatores de risco associados à DP proporciona uma base sólida para direcionar futuras pesquisas e intervenções clínicas, com o objetivo de avançar no conhecimento e na gestão dessa doença debilitante.

### REFERÊNCIAS

ASCHERIO, A.; SCHWARZSCHILD, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 12, p. 1257-1272, 2016.

BELIĆ, Minja et al. Artificial intelligence for assisting diagnostics and assessment of Parkinson's disease—A review. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 184, p. 105442, 2019.

BERG, D.; POSTUMA, R. B.; BLOEM, B.; CHAN, P.; DUBOIS, B.; GASSER, T.; TOLOSA, E. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 29, n. 4, p. 454-462, 2014.

DORSEY, E. R.; ELBAZ, A.; NICHOLS, E.; ABD-ALLAH, F.; ABDELALIM, A.; ADSUAR, J. C.; DING, E. L. 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**, v. 17, n. 11, p. 939-953, 2018.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES DE RISCO LIGADOS À DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Lucas Falcão Ferreira, Maria Eduarda Oliveira Duarte, Maria Clara Leal Pereira,  
Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Plínio Rocha Oliveira, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Idelvania da Silva Sousa

FASANO, A.; BOVE, F.; GABRIELLI, M.; PETRACCA, M.; ZOCCO, M. A.; RAGAZZONI, E.; BENTIVOGLIO, A. R. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 28, n. 9, p. 1241-1249, 2013.

GOLDMAN, S. M. Environmental toxins and Parkinson's disease. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 54, p. 141-164, 2014.

HERMANN, W.; EGGERS, C.; TRENKWALDER, C.; FUCHS, G. Future perspectives in treating Parkinson's disease. **International Journal of Neuroscience**, v. 122, n. 5, p. 281-293, 2012.

KLEIN, C.; WESTENBERGER, A. Genetics of Parkinson's disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 1, a008888, 2013.

MARRAS, C.; BECK, J. C.; BOWER, J. H.; ROBERTS, E.; RITZ, B.; ROSS, G. W.; TANNER, C. M. Prevalence of Parkinson's disease across North America. **Npj Parkinson's Disease**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2018.

POEWE, W.; SEPPI, K.; TANNER, C. M.; HALLIDAY, G. M.; BRUNDIN, P.; VOLKMAN, J.; TOLOSA, E. Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 1-21, 2017.

POSTUMA, R. B.; BERG, D.; STERN, M.; POEWE, W.; OLANOW, C. W.; OERTEL, W.; DEUSCHL, G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015.

PRINGSHEIM, T.; JETTE, N.; FROLKIS, A.; STEEVES, T. D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, v. 29, n. 13, p. 1583-1590, 2014.

SAMPSON, T. R.; DEBELIUS, J. W.; THRON, T.; JANSSEN, S.; SHASTRI, G. G.; ILHAN, Z. E.; KNIGHT, R. Gut microbiota regulates motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. **Cell**, v. 167, n. 6, p. 1469-1480, 2020.

SCHAPIRA, A. H.; CHAUDHURI, K. R.; JENNER, P. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 14, n. 3, p. 206-218, 2013.

TANNER, C. M.; GOLDMAN, S. M. Epidemiology of Parkinson's Disease. **Neurologic Clinics**, v. 37, n. 1, p. 1-13, 2019.

WIRDEFELDT, K.; ADAMI, H. O.; COLE, P.; TRICHOPOULOS, D. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. **European Journal of Epidemiology**, v. 26, n. 1, p. S1-S58, 2011.