

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

TA-02

Giulia Bernardes Giardini

Luiza Malheiros Raymundo

IMPACTO DOS POLUENTES ATMOSFÉRICOS NAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E PARKINSON

São Paulo

2025

Giulia Bernardes Giardini
Luiza Malheiros Raymundo

IMPACTO DOS POLUENTES ATMOSFÉRICOS NAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E PARKINSON

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof.^a Dr.^a Amanda Martins Viel, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédica.

São Paulo

2025

IMPACTO DOS POLUENTES ATMOSFÉRICOS NAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E PARKINSON
IMPACTS OF AIR POLLUTANTS ON ALZHEIMER'S AND PARKINSON'S DISEASES

Giulia Bernardes Giardini, Luiza Malheiros Raymundo

Profa. Dra. Amanda Martins Viel

Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo

RESUMO

O crescimento urbano exacerbado e desordenado tem gerado uma demanda constante sobre os recursos naturais, causando uma perda ecológica e um dano irreversível ao ambiente. Uma das consequências desse processo que vem tomando grandes proporções é a emissão de substâncias tóxicas na atmosfera, que possuem caráter nocivo e podem causar graves consequências a longo prazo. Os principais poluentes listados como danosos para o organismo são: material particulado, dióxido de nitrogênio, ozônio e dióxido de enxofre. A dispersão desses contaminantes na atmosfera em contato com o organismo humano pode contribuir efetivamente para o desenvolvimento de doenças que vão além dos distúrbios respiratórios comumente associados à poluição. O presente estudo teve como objetivo analisar os principais poluentes encontrados na atmosfera capazes de interagir com o organismo humano e os impactos toxicológicos no sistema nervoso central, associados às doenças de Alzheimer e Parkinson. Foi analisada uma base de dados das bibliotecas digitais Science Direct, PubMed e SciELO, além de livros e revistas acadêmicas relacionadas ao tema, com critérios de inclusão publicações dos últimos 15 anos, disponíveis nos idiomas inglês e português. Assim, as evidências sugerem que a exposição aos poluentes atmosféricos possui influência na doença de Alzheimer, ao passo que alteram morfológicamente a proteína TAU e contribuem na produção de placas beta-amiloides, e na doença de Parkinson, com o dobramento incorreto da proteína alfa-sinucleína. Portanto, reforça-se a associação entre os poluentes atmosféricos com o desenvolvimento e agravamento de doenças neurodegenerativas.

PALAVRAS-CHAVE: Alzheimer; Material Particulado; NO₂; Parkinson; Poluentes.

ABSTRACT

Exacerbated and disorderly urban growth generates a constant demand on natural resources, causing ecological loss and irreversible damage to the environment. One of the consequences of this process, which has been taking on large proportions, is the emission of toxic substances into the atmosphere, which have a damaging character and can cause serious long-term consequences. The main pollutants listed as harmful to the organism are: particulate matter, nitrogen dioxide, ozone, sulfur dioxide and carbon monoxide. The dispersion of these contaminants in the atmosphere in contact with the human body can effectively contribute to the development of diseases that go beyond the respiratory disorders commonly associated with pollution. The present study aimed to analyze the main pollutants found in the atmosphere capable of interacting with the human body and the toxicological impacts on the central nervous system, associated with Alzheimer's and Parkinson's diseases. A database search was conducted across the digital libraries ScienceDirect, PubMed, and SciELO, in addition to the analysis of books and academic journals related to the topic, with inclusion criteria for publications from the last 15 years, available in English and Portuguese. Thus, evidence suggests that exposure to air pollutants has an influence on Alzheimer's disease, as they morphologically alter the TAU protein and contribute to the production of beta-amyloid plaques, and in Parkinson's disease, with the incorrect folding of the alpha-synuclein protein. Therefore, the association between air pollutants with the development and aggravation of neurodegenerative diseases is reinforced.

KEYWORDS: Alzheimer; Particulate Matter; NO₂; Parkinson; Pollutants.

INTRODUÇÃO

A humanidade está consumindo os recursos naturais em uma velocidade 1,7 vezes superior à capacidade de recuperação dos ecossistemas¹. O crescimento urbano exacerbado e desordenado tem gerado uma demanda constante sobre os recursos naturais, causando um impacto tão severo no meio ambiente, ao ponto de justificar o desenvolvimento de um termo para fundamentar a nova era geológica, o Antropoceno, caracterizado pela perda da estabilidade ambiental em razão da interferência humana². As mudanças ambientais passaram a causar um impacto social ainda mais significativo a partir da Revolução Industrial, um marco histórico que ocorreu no século XVIII e que gerou consequências que perduram até os dias atuais, contribuindo significativamente para o desequilíbrio ambiental de caráter irreversível ao planeta. Nota-se que, de todas as formas de poluição, a atmosférica é a mais alarmante, visto que a poluição do ar ocupou o segundo lugar no ranking dos fatores de risco de morte em 2021, com 8,1 milhões de fatalidades ao redor do mundo³.

Grande parte desse cenário se deve aos inúmeros fatores que contribuem para a emissão de poluentes atmosféricos, como a ação antropogênica: uso de motores de combustão, atividades agrícolas, queima de combustíveis fósseis e biomassa, usinas termoelétricas, e até mesmo a degradação ambiental⁴. Essas fontes são responsáveis por processos que contribuem com a poluição, uma vez que resultam na liberação de fumaças, gases e partículas no ambiente. A dispersão desses contaminantes na atmosfera em contato com o organismo humano pode contribuir efetivamente para o desenvolvimento de doenças que vão além dos distúrbios respiratórios comumente associados à poluição, visto que, concomitantemente, é capaz de afetar o sistema cardiorrespiratório⁵, aumentar o risco de neoplasias⁶ e influenciar no desenvolvimento de doenças neurológicas⁷.

Entre as principais doenças do sistema nervoso central (SNC) destacam-se a Doença de Alzheimer (DA) e a Doença de Parkinson (DP), ambas neurodegenerativas e multifatoriais, nas quais a idade avançada, o gênero e a predisposição genética influenciam na progressão dessas doenças. Tão importante quanto, os fatores ambientais também possuem um impacto significativo na etiologia da DA e DP. A DA é caracterizada pela degeneração de neurônios colinérgicos, principalmente em áreas do cérebro relacionadas à memória⁸, enquanto na DP há um comprometimento de neurônios dopaminérgicos da substância negra localizada no mesencéfalo, comprometendo o controle dos movimentos voluntários. Ambas as doenças apresentam um caráter

neuroinflamatório e, substâncias atmosféricas tóxicas, como material particulado (MP) e o dióxido de nitrogênio (NO₂), contribuem diretamente para o desenvolvimento dessa inflamação no SNC⁹.

Substâncias tóxicas presentes na atmosfera contribuem ainda com o estresse oxidativo, o que causa danos celulares e aumentam as chances do aparecimento de doenças do SNC, impactando de forma negativa no desempenho cognitivo do indivíduo¹⁰. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar os principais poluentes encontrados na atmosfera capazes de interagir com o organismo humano e os impactos toxicológicos no SNC, associados às DA e DP. Como metodologia foi realizada uma revisão narrativa da literatura, utilizando as bases de dados das bibliotecas digitais Science Direct, PubMed e SciELO, além de livros e revistas acadêmicas relacionadas ao tema. Para a seleção do material foram estabelecidos como critérios de inclusão publicações dos últimos 15 anos, disponíveis nos idiomas inglês e português. Os artigos fora do corte temporal ou com temática desalinhada ao tema proposto foram excluídos.

REVISÃO DA LITERATURA

Poluentes atmosféricos

Define-se poluente atmosférico como qualquer substância presente no ar que contribui para uma modificação prejudicial no ambiente, podendo afetar direta ou indiretamente a saúde de seres vivos e influenciar na qualidade de vida (Figura 1)¹¹. Diversas fontes de emissão contribuem para a dispersão de poluentes na atmosfera, tanto de origem natural quanto antrópica. De acordo com os relatórios anuais da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), em 2023, as emissões veiculares foram identificadas como a principal causa dos problemas relacionados à qualidade do ar, na Região Metropolitana de São Paulo. Embora possuam a capacidade de se dissipar no ambiente, evidências sugerem que a população residente próxima às estradas com maior movimento, pode justificar a maior incidência de doenças neurológicas, visto que a concentração e o contato com esses poluentes serão maiores nessas áreas¹².

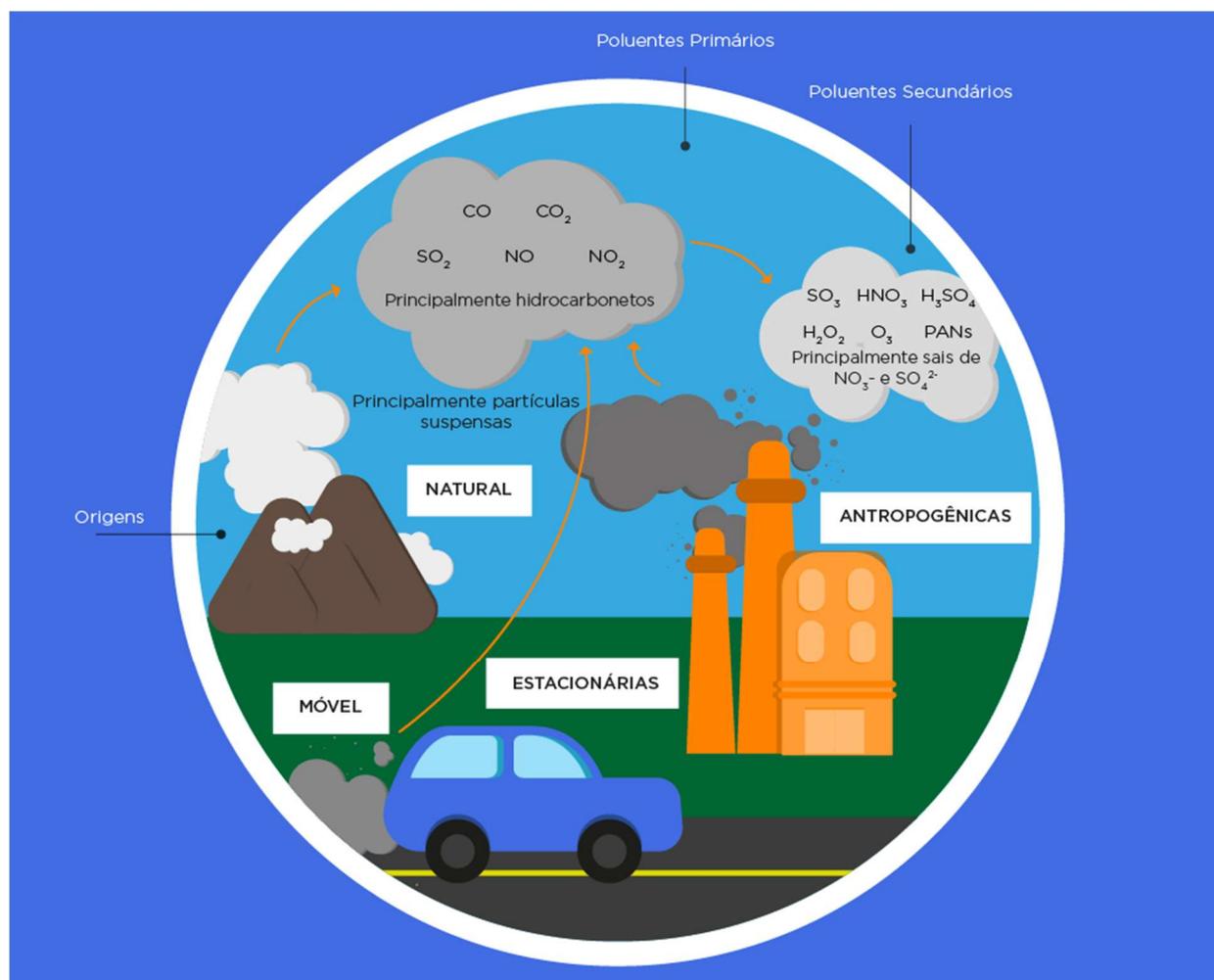
Figura 1. Infográfico com a representação do estado global da qualidade do ar em 2024 e os impactos gerados na saúde da população.



Fonte: Adaptado de State of Global Air³.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os principais poluentes que apresentam maior risco e preocupação para a saúde humana são os materiais particulados (MPs), ozônio (O_3), dióxido de nitrogênio (NO_2), dióxido de enxofre (SO_2) e o monóxido de carbono (CO). Tais poluentes se dividem em dois grandes grupos classificados em primários ou secundários (Figura 2). O ar poluído é constituído por uma mistura de partículas e gases, nos quais os gases emitidos diretamente para a atmosfera, como o CO, NO_2 e SO_2 são categorizados como primários, enquanto os gases que dependem dos primários como precursores, são classificados como secundários, como o O_3 ⁴, SO_3 , HNO_3 , H_3SO_4 e NO_3 ¹³.

Figura 2. Fontes dos principais poluentes atmosféricos.

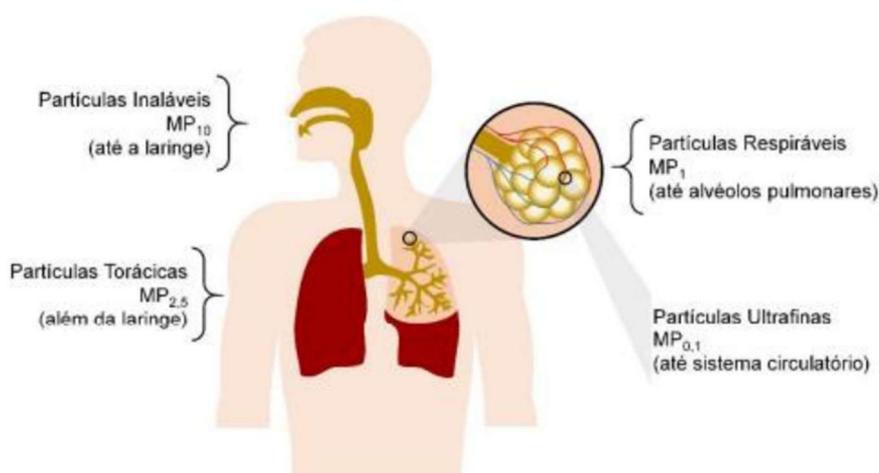


Fonte: Oliveira et al¹³.

Os MPs podem ser classificados em ambos os grupos de poluentes, primário ou secundário, devido à sua composição química variável, dependente da sua fonte de emissão. Essas partículas

podem ser originadas pela combustão incompleta de combustíveis fósseis ou, de forma indireta, por meio de reações químicas com outros gases presentes na atmosfera⁴. Além disso, sua toxicidade varia de acordo com o tamanho da partícula, visto que seu diâmetro aerodinâmico pode variar entre 10 μm (partícula inalável), 2,5 μm (partículas torácicas), 1 μm (partículas respiráveis) e 0,1 μm (partícula ultrafina). As partículas de menor tamanho, além de permanecerem suspensas no ar por mais tempo, também possuem maior capacidade de alcance no organismo humano. Todos possuem caráter inalável, mas enquanto o MP 10 μm possui capacidade de adentrar o sistema respiratório apenas à nível brônquico, o MP 2,5 μm e MP 0,1 μm conseguem atingir os bronquíolos, os alvéolos e ir além das vias respiratórias, alcançando também a circulação sistêmica (Figura 3)¹⁵.

Figura 3. Disposição das partículas atmosféricas no sistema respiratório de acordo com o diâmetro aerodinâmico.



Fonte: Brito; Sodré; Almeida¹⁴.

Os óxidos de nitrogênio são poluentes formados por reações de oxidação atmosféricas do nitrogênio durante a combustão. Sua presença na atmosfera pode contribuir para a formação de ácido nítrico e nitratos, que posteriormente podem gerar MP¹⁵⁻¹⁶. Seus efeitos tóxicos estão relacionados ao potencial oxidante e a capacidade de atingir porções periféricas dos pulmões, devido a sua lipofilicidade, facilitando a difusão pelas membranas do organismo¹⁵. A emissão de combustíveis fósseis por veículos é uma das principais fontes de emissão de NO₂. Em 2019, grande porcentagem da população chinesa foi exposta a níveis superiores aos recomendados pela OMS, e

aproximadamente 406 mil mortes na China foram atribuídas à exposição a curto e longo prazo desse poluente¹⁷.

O SO₂ tem origem tanto natural, na qual a substância é liberada para a atmosfera por gases vulcânicos, quanto antropogênica, onde destacam-se as atividades industriais que processam materiais contendo enxofre, como na fabricação de fertilizantes e na fundição de aço e alumínio, ou na emissão veicular como resultado da queima de combustíveis fósseis. A presença desse poluente na atmosfera contribui para a formação de chuva ácida e de sulfatos, um dos principais componentes das partículas inaláveis. Os efeitos adversos da exposição a altas concentrações incluem agravamento das doenças respiratórias e cardiovasculares¹⁸.

Por fim, o O₃, um poluente secundário, é formado a partir de reações químicas complexas entre compostos orgânicos voláteis (COVs) e óxidos de nitrogênio (NOx), na presença da luz solar e alta temperatura. Isso justifica maiores índices atmosféricos de O₃ em dias ensolarados e altas temperaturas. As principais fontes de emissão de COVs e NO₂¹⁹ ocorrem por veículos automotores, indústrias químicas e atividades que utilizam solventes. A exposição excessiva a esse agente oxidante pode ocasionar lesão no tecido epitelial de revestimento das vias aéreas, provocando inflamação e obstrução, danificando o sistema respiratório, além de atingirem o sistema nervoso central, o sistema cardíaco e ocular²⁰.

Mecanismo dos poluentes em organismos

Cerca de 91% da população mundial está exposta a níveis de poluição atmosférica que infringem o limite definido pela OMS²¹, tornando as pessoas cada vez mais vulneráveis às consequências dessa exposição. Uma vez que os poluentes entram em contato com o epitélio respiratório, podem provocar danos ao organismo com o aumento da formação de radicais livres (RL), devido a ação pró-oxidante de contaminantes como o MP de diversos tamanhos, ozônio e óxidos de nitrogênio⁴.

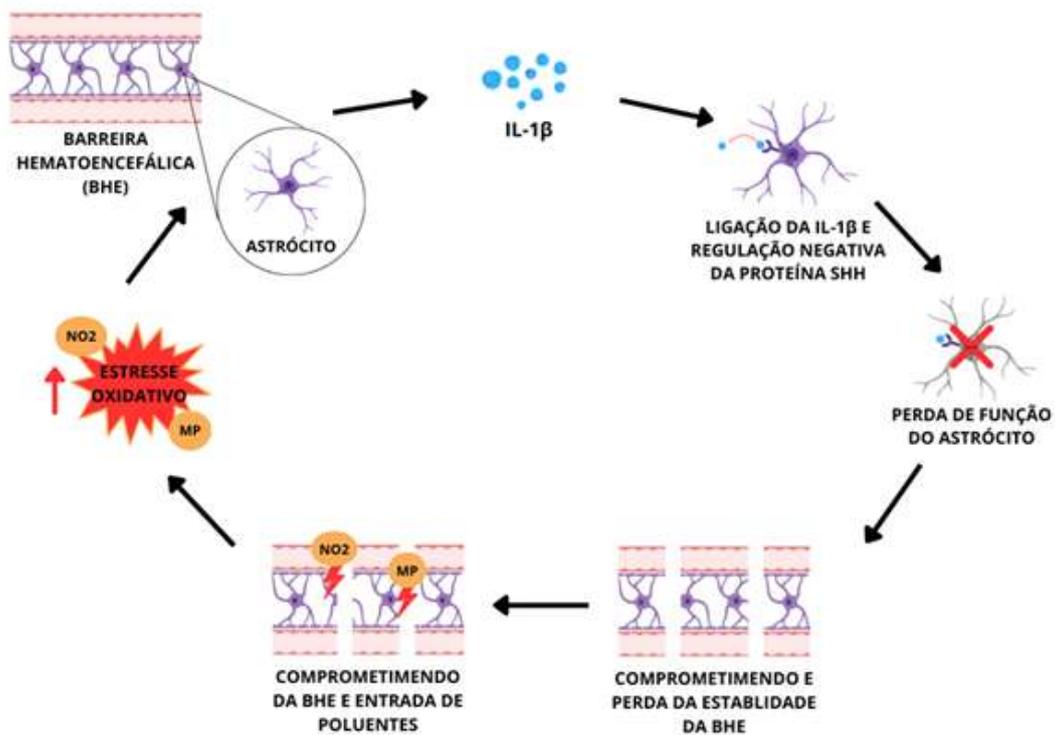
Os radicais livres são moléculas instáveis que podem ser originadas de processos metabólicos, como a respiração celular mitocondrial²². No entanto, fatores externos, como a poluição atmosférica, podem aumentar significativamente o número de RL no organismo. Quando em excesso, esses radicais têm o potencial de causar danos às células devido ao desequilíbrio causado entre agentes oxidantes e antioxidantes²³. Dentre os principais antioxidantes, a enzima glutatona S-transferase (GST), age como primeira linha de defesa contra xenobióticos na camada

de revestimento do epitélio respiratório⁴. Todavia, quando não conseguem neutralizar os RL e há uma demasia de agentes oxidantes, ocorre o estado de estresse oxidativo, na qual ocasiona perda de função celular²⁴.

Esse processo não se limita ao sistema respiratório, pois ao alcançar o cérebro, o estresse oxidativo, advindo dos poluentes, produz agentes oxidantes que interagem com a barreira hematoencefálica (BHE)²⁵. Essa desregulação ativa células de defesa, como os macrófagos, que produzem citocinas pró-inflamatórias, sendo a interleucina IL-1 β uma das mais relevantes²⁶.

Sob condições de estresse, essa proteína sinalizadora também pode ser encontrada nos astrócitos, células presentes em cerca de 40% de todo o tecido cerebral. Já em condições fisiológicas, os astrócitos possuem diversas funções, dentre elas, suporte metabólico, assistência na formação da BHE e regulação dos neurotransmissores²⁷. Contudo, há uma perda de funcionalidade dessas células com a manifestação do estresse oxidativo. Isso ocorre porque a IL-1 β regula negativamente a proteína sonic hedgehog (SHH), um regulador essencial para a integridade e o funcionamento dos astrócitos²⁸. Dessa forma, quando temos a modulação nessas células da glia, temos concomitantemente a alteração na forma e na estabilidade da BHE, uma vez que os astrócitos são os responsáveis pela manutenção de sua integridade (Figura 4)²⁹. Portanto, com a intensificação do estresse oxidativo provocado pelos poluentes atmosféricos, observa-se um aumento na produção de IL-1 β , tanto pelos macrófagos do sistema imunológico quanto pelos astrócitos, o que resulta em uma maior capacidade dos poluentes em comprometer a BHE e alcançar o parênquima cerebral, potencializando seus efeitos nocivos.

Figura 4. Fluxograma da ação dos poluentes do cérebro.

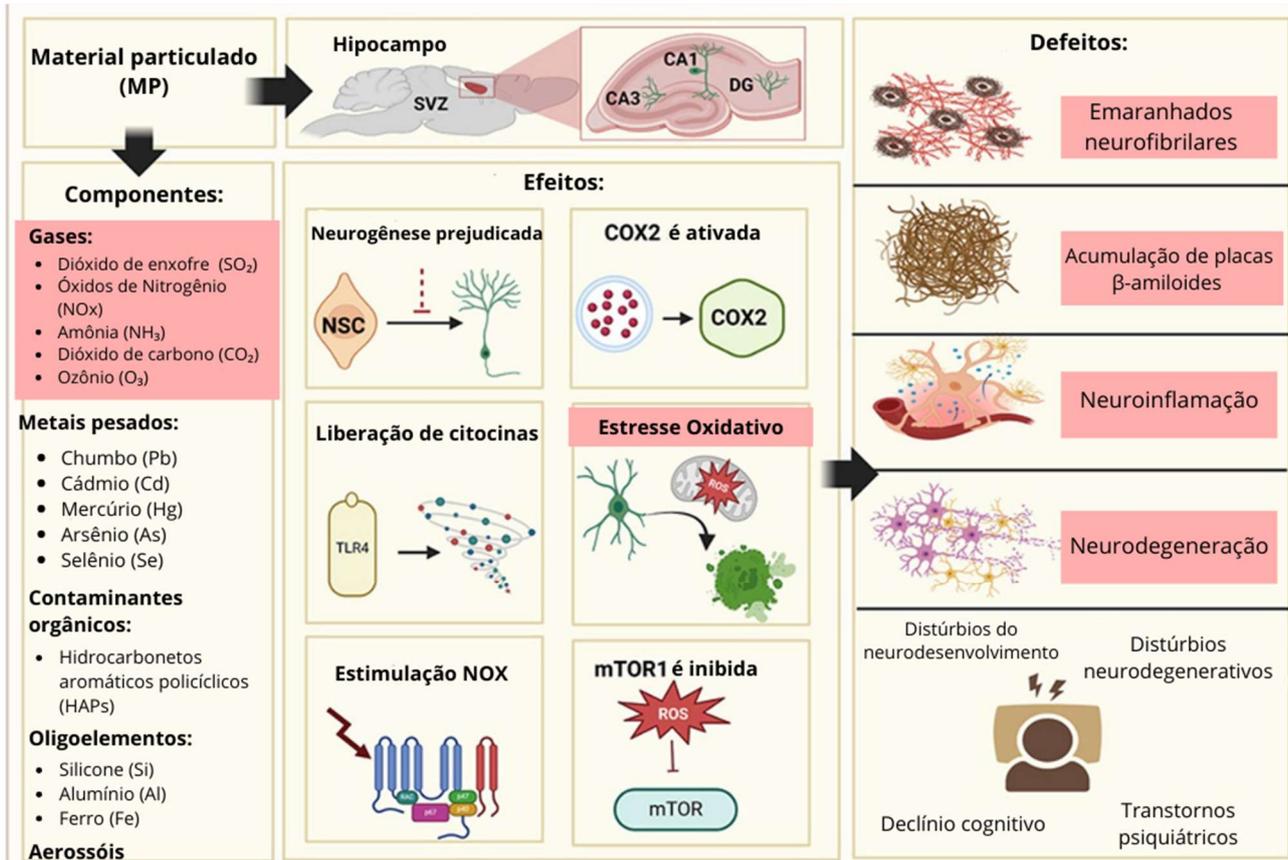


Fonte: Autoria própria.

Uma das áreas do cérebro mais afetadas é o hipocampo, possivelmente devido à grande atividade metabólica desta região e pela presença de células piramidais e granulares, que apresentam maior sensibilidade ao estresse oxidativo. Além disso, por ser responsável pela regulação da neurogênese, alterações nessa região podem contribuir para o comprometimento cognitivo e/ou motor²³.

Por fim, essa neuroinflamação decorrente do estresse oxidativo, torna-se um fator facilitador para o desenvolvimento de doenças neurológicas (Figura 5). No caso da DA, a resposta inflamatória crônica influencia na formação de placas β -amiloides ($\text{A}\beta$), componente essencial para o desenvolvimento da doença³⁰. Já na DP, essa reação está associada à indução da produção da alfa-sinucleína, responsável pela formação do corpúsculo de Lewy, que está diretamente relacionado ao curso e à fisiopatologia da doença³¹.

Figura 5. Efeitos do material particulado no cérebro.



Fonte: Adaptado de Jaiswal e Singh²⁹.

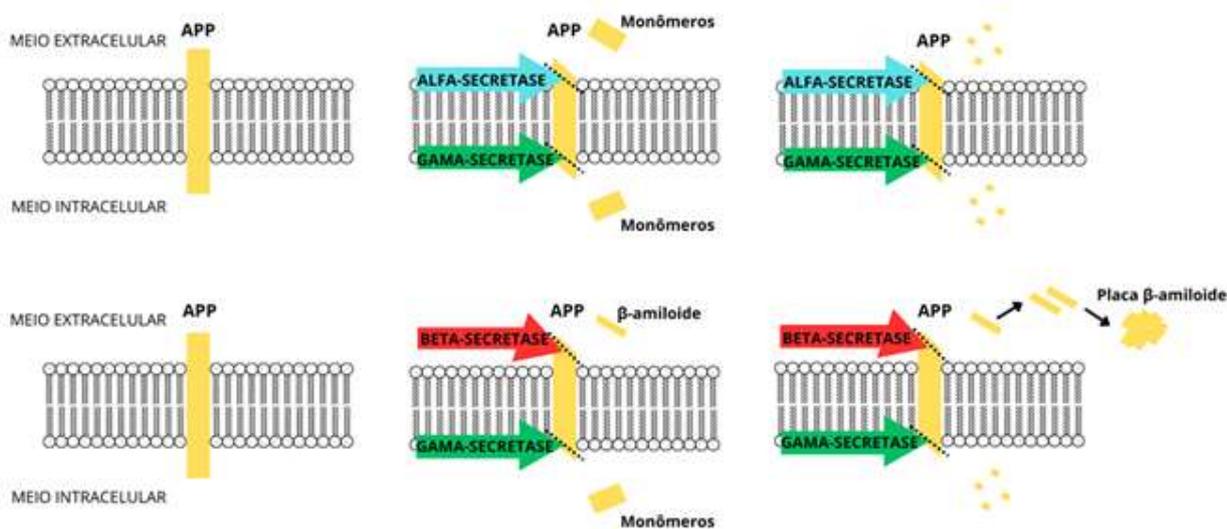
A influência dos poluentes atmosféricos na Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer é neurodegenerativa e uma das doenças mais prevalentes no mundo, com projeção de 13,8 milhões de casos até 2060³². Trata-se de uma doença desencadeada pelo acúmulo das placas beta-amiloides nos tecidos cerebrais, diminuição da depuração de agentes nocivos e influência de fatores genéticos. Com isso, resultam em alterações homeostáticas que levam ao colapso neuronal, na perda das células do cérebro e em sua atrofia, culminam em sintomas como a demência e perda dos aspectos cognitivos, como linguagem e motricidade, ao longo dos anos³³.

Sob uma perspectiva microscópica, na membrana do corpo neuronal é possível observar a presença da proteína precursora de amiloide (APP), uma macromolécula que possui domínios transmembranares, havendo extremidades voltadas para o meio intra e extracelulares, e é responsável por auxiliar o neurônio na maturação e reparação subsequente a uma lesão³⁴. Após realizar sua função, a APP é degradada e seus fragmentos extracelulares por serem solúveis são

reciclados pelo organismo. Comumente a clivagem proteolítica é realizada pelas enzimas alfa e gama-secretase, entretanto, quando essa quebra ocorre por motivos ainda desconhecidos por uma beta e uma gama-secretase, os subprodutos do meio extracelular apresentam propriedades intrínsecas distintas, tornando-se insolúveis e não sendo reciclados pelo meio³⁵. Esses monômeros resultantes, conhecidos como beta-amiloide, são quimicamente propensos à agregação e dão origem às placas beta-amiloides (Figura 6)³⁶.

Figura 6. Atividade das proteínas precursoras de amiloide e formação da placa beta-amiloide.



Fonte: Autoria própria.

Os agregados beta-amiloides são prejudiciais para as células do sistema nervoso, visto que estão relacionados a uma série de eventos adversos. As placas A β podem se formar entre os neurônios, interferindo nas sinapses nervosas e conseqüentemente interrompendo a comunicação e a transmissão elétrica e química entre eles³⁷. Quando esse processo é interrompido, há um comprometimento na capacidade cerebral de processar informações, tendo como conseqüência a diminuição das funções cognitivas³⁸.

Do ponto de vista microscópico, com foco na morfologia dos neurônios, destaca-se a presença do citoesqueleto. Dentre suas principais estruturas encontram-se os microtúbulos, polímeros de tubulina essenciais para o transporte de moléculas e nutrientes ao longo da célula³⁹. Esses microtúbulos são sustentados pela proteína TAU, essencial para a estabilidade e funcionamento adequado das células nervosas⁴⁰. Na DA as placas beta-amiloide presentes no

espaço extracelular ativam enzimas quinases, por motivos ainda desconhecidos, no interior dos neurônios, que irão transferir grupos fosfato para a proteína TAU e gerando mudanças na sua conformação⁴¹. Com a hiperfosforilação há um comprometimento na capacidade de se ligar aos microtúbulos, que ficam livres no citoplasma. Embora a proteína TAU seja normalmente solúvel, nesse processo torna-se insolúvel e agrupando-se e formando emaranhados neurofibrilares, que comprometem a comunicação entre os neurônios, visto que afeta o transporte axonal⁴². Sem a proteína TAU funcional, os microtúbulos perdem a estabilidade, prejudicando o sistema de transporte neuronal. Essa instabilidade impede a chegada eficiente de nutrientes, resultando em desnutrição celular. Como consequência, sua capacidade funcional é diminuída, o que pode levar à sua degeneração e morte celular ao longo do tempo⁸.

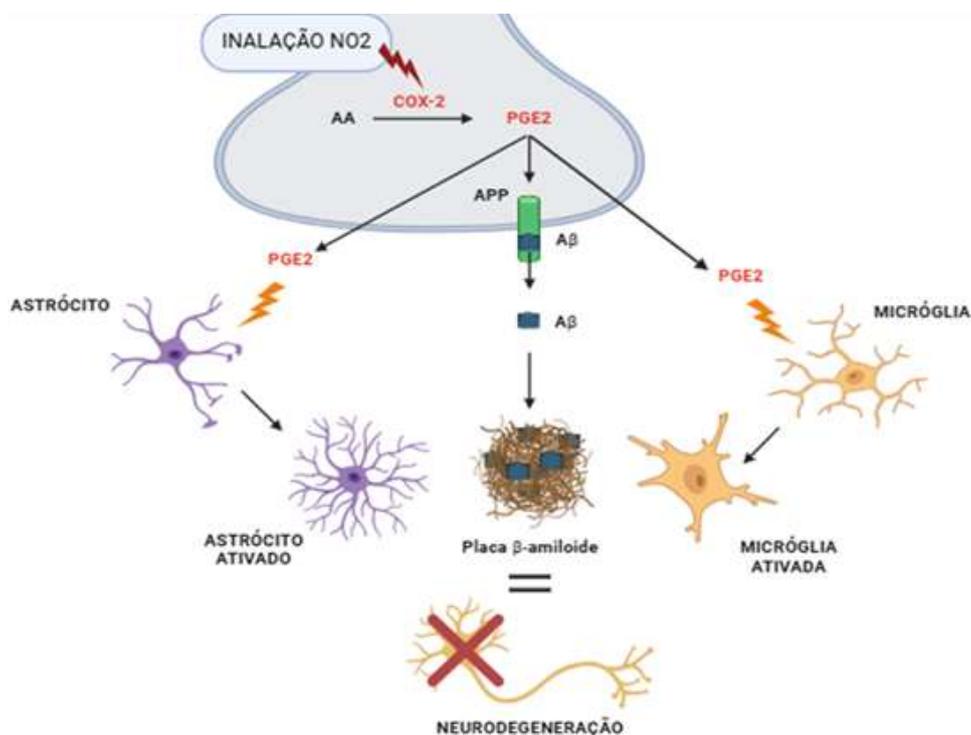
O hipocampo, região que desempenha um papel fundamental na formação da memória, é uma das principais áreas afetadas e dessa forma, com o tempo a deterioração faz com que as funções relacionadas com essa região fiquem comprometidas, justificando a amnésia como um dos principais sintomas associados à DA⁴³. No cérebro adulto a microglia hipocampal representa uma das vias mais imunologicamente ativas, exercendo uma função ampliada na depuração de agentes potencialmente nocivos⁴⁴.

Somado a esses fatores, a poluição atmosférica tem sido amplamente associada com o agravamento da DA, dado as suas implicações no SNC⁴⁵. O contato com poluentes como MP, NO₂ e O₃ tem um papel fortemente vinculado ao início da ação do estresse oxidativo e neuroinflamação, fenômenos biológicos responsáveis por desencadear a cascata de eventos relacionados com o desdobramento da doença. Embora ambos os poluentes induzam esses processos, suas ações no organismo são distintas⁴⁶.

O MP desencadeia o estresse oxidativo, que gera uma neuroinflamação e, conseqüentemente, provoca uma resposta imune com a ativação dos macrófagos. Com a constante exposição ao poluente a inflamação torna-se persistente. A microglia, em particular, é uma das células mais afetadas pela cronificação dessa inflamação, pois entra em um estado de “*priming*”, na qual torna-se hiper-reativa, induzindo uma resposta exacerbada e mais sensível aos estímulos⁴⁷. Essas mudanças acarretam uma alteração fisiológica, aumentando a síntese de mediadores pró-inflamatórios⁴⁸ e morfológica, com a disfunção da eliminação de resíduos tóxicos, como proteínas mal dobradas e agregados proteicos⁴⁹. Dessa forma, essa reação desencadeada pela microglia corrobora para o acúmulo de componentes característicos da DA⁵⁰.

Concomitante, no que tange a exposição prolongada ao NO₂, também pode-se constatar uma contribuição para o processo inflamatório no organismo, afetando o SNC e conseqüentemente agravando o quadro de DA⁵¹. Esse gás tóxico é capaz de aumentar a ativação da ciclooxigenase-2 (COX-2), uma enzima que normalmente é estimulada durante processos inflamatórios. A COX-2 catalisa a conversão do ácido araquidônico (AA) em prostaglandinas, com destaque para a prostaglandina E2 (PGE2), que desempenha um papel crucial na mediação da inflamação. Essa molécula lipídica induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias e ativa células do sistema imunológico, porém com sua síntese aumentada devido a super ativação da COX-2, esse processo intensifica a neuroinflamação e, conseqüentemente, acelera o dano neuronal⁵² (Figura 7)⁵³.

Figura 7. Mecanismo de ação do NO₂ na progressão da Doença de Alzheimer.



Fonte: Adaptado de Yan et al.⁵³

A exposição crônica ao O₃, mesmo que em baixas concentrações, também é responsável por causar um estado de estresse oxidativo no organismo, desencadeando neurodegeneração progressiva, disfunção mitocondrial e destruição celular⁵³. Este poluente possui um grande potencial oxidante e induz alterações estruturais e funcionais, impactando no desenvolvimento da DA, ao estimular a formação das placas beta-amiloides⁵⁴⁻⁵⁵. A alteração ocorre porque o O₃ provoca

uma mudança quantitativa nas enzimas responsáveis pela clivagem da APP, resultando no aumento da atividade da Presenilina 2 (PSEN2), componente do complexo gama-secretase, e na redução da atividade da ADAM10, enzima associada à função de alfa-secretase. Esse desequilíbrio enzimático favorece a clivagem da APP pela via amiloidogênica, ou seja, pela ação da beta-secretase, levando à formação de um subproduto insolúvel que originam as placas beta-amiloides⁵⁶⁻⁵⁷. Além disso, as placas formadas nessas condições são compostas predominantemente por peptídeos β A42, que possuem 42 aminoácidos em sua estrutura e, em comparação aos peptídeos A β 40, mais frequentes na DA, os β A42 são mais propensos à agregação e conseqüentemente, mais tóxicos por favorecer danos nos neurônios⁵⁸.

Assim, os mecanismos de ação do MP, NO₂ e O₃ convergem para a intensificação da progressão da DA⁴⁶, como o acúmulo de placas A β e emaranhados neurofibrilares, exacerbando os processos patológicos e acelerando a progressão da doença (Tabela 1)^{50,52-53}.

Tabela 1. Principais conseqüências da exposição aos poluentes atmosféricos em comparação com a não exposição.

Aspectos	Sem exposição aos poluentes	Com exposição aos poluentes
Estresse oxidativo	Moderado e de origens diversas ²⁴	Elevado devido à ação pró-oxidante dos poluentes ⁴
Neuroinflamação	Advinda de uma resposta imunológica normal ⁴⁷	Intensa e crônica ⁵³
Placas A β	Remoção eficiente pela microglia ³⁷	Acúmulo de placas ⁵⁴
Progressão da DA	Lenta e gradual ³³	Rápida e intensa ⁴⁷

Por fim, além de influenciar diretamente no desenvolvimento da DA, os poluentes atmosféricos podem interagir com predisposições genéticas, potencializando os riscos associados⁵⁸. O gene da Apolipoproteína E (ApoE) localizado no cromossomo 19, desempenha um papel fundamental no SNC ao mediar o transporte de lipídios entre as células. Existem três isoformas do gene ApoE, ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4, sendo a isoforma ϵ 4 a mais associada ao desenvolvimento da DA, uma vez que reduz a eficiência do transporte lipídico, prejudicando a eliminação de placas beta-amiloides⁵⁹. Embora todas as variantes do APOE interajam com a proteína beta-amiloide durante seu acúmulo

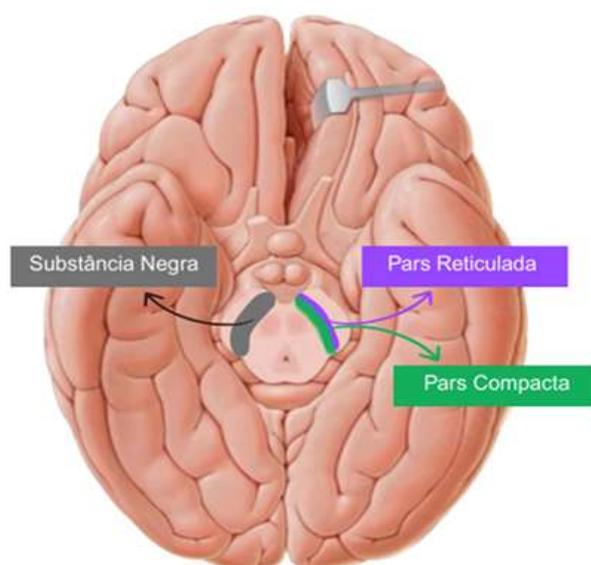
inicial, a isoforma $\epsilon 4$ acelera significativamente o acúmulo dessas placas, além de aumentar a formação de emaranhados neurofibrilares TAU e intensificar a neuroinflamação⁶⁰.

A influência dos poluentes atmosféricos na Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurológico progressivo e de crescimento acelerado, que afeta 10 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum⁶¹⁻⁶². Está relacionada à perda de neurônios dopaminérgicos em uma região específica do cérebro, a substância negra, localizada no mesencéfalo, na qual geram impactos principalmente na coordenação motora do indivíduo⁶³⁻⁶⁴. Os critérios atuais definem que a DP é caracterizada pela presença de bradicinesia combinada com tremor de repouso, rigidez ou ambos, contudo, a manifestação clínica é multifacetada e inclui uma gama de sintomas não motores⁶⁵.

A substância negra tem como principal função a produção de dopamina, um neurotransmissor essencial para a motricidade somática, funções cognitivas e atividade límbica⁶⁶. Essa estrutura divide-se em duas partes, a pars reticulata, porção ventrolateral com neurônios GABAérgicos inibitórios, que participam do processamento motor, e a pars compacta, que é majoritariamente composta por neurônios dopaminérgicos e conseqüentemente, a principal região afetada na DP⁶⁷ (Figura 8).

Figura 8. Neuroanatomia do mesencéfalo e regiões afetadas pela Doença de Parkinson.



Fonte: Adaptado de Kenhub⁶⁸.

Uma das principais características atreladas à DP é a presença de inclusões nos neurônios da substância negra, os Corpúsculos de Lewy, estruturas intraneuronais formadas pelo acúmulo anormal de α -syn, proteínas que se tornam mal dobradas por conta de mutações genéticas e condições ambientais, principalmente⁶⁹. Esses agregados implicam no funcionamento anormal da célula, uma vez que a α -syn desempenha um papel essencial na plasticidade sináptica e no transporte de vesículas. Desse modo, o acúmulo da proteína ocasiona perda de função, afetando especialmente a produção e liberação de dopamina, visto que o tráfego de neurotransmissores é prejudicado. Como resultado, contribui para a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos⁷⁰.

A redução na liberação de dopamina compromete o equilíbrio entre as duas vias moduladas por esse neurotransmissor, a via direta que facilita o movimento e a indireta que inibe o movimento. Assim, ocorre um desequilíbrio, gerando dificuldades na iniciação e no controle dos movimentos, o que resulta nos sintomas motores clássicos da DP⁷¹.

A poluição ambiental e a inalação de poluentes tóxicos podem estar relacionadas com a doença, visto que há evidências que níveis mais altos de poluentes, como MP 2.5 μ m, NO₂ e O₃, impactam diretamente no desenvolvimento e progressão da DP, devido ao estresse oxidativo gerado por esses poluentes no organismo⁷². A substância negra tende a ser uma área mais suscetível ao estresse oxidativo, visto que o próprio metabolismo dopaminérgico é um processo oxidativo⁷³.

O dano tecidual causado pelos radicais livres gerados pelos poluentes inicia um processo de neuroinflamação crônica, que agrava ainda mais a degeneração neuronal. O ambiente intracelular alterado favorece o dobramento incorreto da α -syn⁷⁴. A proteína mal dobrada perde sua função e ainda prejudica o transporte de dopamina na membrana plasmática, afetando tanto a síntese quanto a recaptção desse neurotransmissor⁷⁵. Além disso, esses agregados também apresentam um comportamento similar ao de príons, ou seja, são capazes de corromper outras α -syn induzindo-as a se dobrarem incorretamente, o que perpetua um efeito cascata de disfunção neuronal⁶⁹.

Paralelamente, os poluentes também comprometem o funcionamento das mitocôndrias, visto que a α -syn se acumula nessas organelas causando um comprometimento na biogênese mitocondrial⁷⁶. Sua associação causa efeitos deletérios, ao passo que interfere em funções essenciais do complexo I, grupo de enzimas responsáveis por parte do processo da respiração celular mitocondrial. Com a sua deficiência, há uma diminuição da produção de ATP e a cadeia respiratória começa a funcionar de forma ineficiente, facilitando a liberação de elétrons para que

estes possam reagir com o oxigênio e formar espécies reativas de oxigênio, e conseqüentemente gerar um estresse oxidativo⁷⁷.

Com a instabilidade da mitocôndria devido às conseqüências do acúmulo de α -syn, a organela entra em um estado disfuncional, exigindo a sua eliminação. Assim, inicia-se o processo organizado de morte celular, a mitofagia, na qual as mitocôndrias defeituosas serão identificadas e degradadas⁷⁸. No entanto, quando esse mecanismo é insuficiente devido a um acúmulo progressivo de disfunções mitocondriais, estresse oxidativo e agregados proteicos, geram um ciclo vicioso de neurodegeneração⁷⁹.

Fatores genéticos, ambientais e celulares convergem para a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos, demonstrando o papel da poluição atmosférica como um elemento agravante e possivelmente desencadeador da DP⁸⁰, inferindo em processos inflamatórios sistêmicos, estresse oxidativo e toxicidade direta após contato com o SNC⁸¹.

CONCLUSÃO

O impacto dos poluentes dispersos na atmosfera é inegável. Com base nos dados levantados, os principais agentes de risco à saúde humana são o material particulado (MP), o ozônio (O₃), o dióxido de nitrogênio (NO₂), o dióxido de enxofre (SO₂) e o monóxido de carbono (CO). Contudo, destaca-se o MP, o NO₂ e o O₃, que são os poluentes com maior número de relatos sobre as suas interações com os sistemas fisiológicos do corpo. Observa-se que essa associação está principalmente relacionada à ação do estresse oxidativo. O processo tem início quando os poluentes entram em contato com o organismo, elevando a quantidade de radicais livres e desencadeando uma resposta inflamatória. Assim, ao afetar o sistema nervoso central, o estresse oxidativo provocado pelos poluentes inicia reações que influenciam no desenvolvimento da doença de Alzheimer, ao passo que alteram morfológicamente a proteína TAU e contribuem para a produção de placas beta-amiloides, e na doença de Parkinson, com o dobramento incorreto da proteína alfa-sinucleína. Portanto, reforça-se a associação entre os poluentes atmosféricos com o desenvolvimento e agravamento de doenças neurodegenerativas.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não é apenas fruto do nosso esforço, mas também do apoio e incentivo de uma ampla rede de apoio, os mesmos que estiveram ao nosso lado ao longo de toda a graduação.

À nossa família, que nos proporcionaram uma oportunidade única em prol da nossa educação, priorizando sempre o melhor para o nosso futuro e sempre acreditando no nosso potencial de nos tornarmos profissionais de excelência. A vocês, Marcio Giardini, Luciana Giardini, Gustavo Giardini, Gustavo Raymundo, Marcela Raymundo e Lucas Raymundo, que nunca mediram esforços para nos verem felizes, fazendo o possível e o impossível por nós. Agradecer não é o suficiente, esperamos um dia devolver tudo à altura e honrar cada gesto com as nossas conquistas. Ao Gabriel Pelisson, que nunca passou um dia sem acreditar em mim, seu apoio foi fundamental para trazer leveza à graduação e a longa distância, sou grata por cada dia compartilhado com você.

Às nossas amigas que conhecemos nessa jornada e dividimos os últimos quatro anos de graduação, Marina Martines, Laura Domiquili, Giovanna Tamarindo, Ana Carolina Scatone e Gabrielli Terra, obrigada por nos acolherem com tanto carinho e se tornarem nossa segunda família, fazendo-nos sentir como se estivéssemos em casa. À Brenda Alencar, que esteve ao meu lado e conviveu comigo todos os dias nos últimos três anos, fortalecendo ainda mais uma história de quase dez anos - e que, com todo amor, posso dizer que é minha história favorita. À Gabriela Azevedo, que mesmo com a distância entre estados, nunca deixou de estar presente e me incentivar em cada etapa do caminho. À Beatriz Cherobin e Marcella Giardini, que tive a sorte em dobro de ter não apenas como amigas, mas também como família, nada se compara com o sentimento de ter crescido e dividido a vida com vocês. À Guilhermina Ciribelli Hauck e Louise Bentancor, que me apoiaram e estiveram ao meu lado desde o dia da minha aprovação até o último instante da graduação. Sempre acreditaram em mim e na pessoa que eu poderia me tornar. Mesmo à distância, estiveram presentes em cada conquista e desafio desse ciclo, me dando forças para continuar e chegar até aqui. E à Maria Clara Lukaisus, que, mesmo com nossa amizade de longa data, foi minha primeira amiga longe de casa, que me ajudou a encarar essa aventura e compartilhou comigo os melhores momentos dos últimos anos, tornando todo o processo mais leve e especial.

À Amanda Martins Viel, nossa professora e orientadora, deixamos nosso agradecimento por todo o suporte, atenção e conhecimento compartilhado, além de todas as (várias) reuniões que fizemos ao longo do caminho. Em um momento tão difícil como a reta final da faculdade, não

poderíamos ter escolhido um docente melhor para nos acompanhar, guardaremos com muito carinho as lembranças dessa fase.

Ao Centro Universitário São Camilo, instituição que nos proporcionou uma excelente base teórica e prática, tanto para a escrita e desenvolvimento deste trabalho acadêmico, quanto para a vida e o nosso futuro profissional.

Por fim, agradecemos uma à outra, pela parceria e apoio, não somente durante a escrita do trabalho, mas também por todos os momentos desde o primeiro semestre da faculdade. A escolha da dupla faz toda a diferença para essa etapa e a nossa harmonia foi excepcional.

REFERÊNCIAS

1. Global Footprint Network [Internet]. c2016 [citado 18 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.footprintnetwork.org/>
2. Viola E, Basso L. O sistema internacional no antropoceno. Rev. Bras. Ciênc. Sociais [Internet]. 2016 [citado 18 de novembro de 2024];31(92):01. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcsoc/a/N4LVLLhsfppqP64MhB5KXZj/>
3. State of Global Air Report 2024 [Internet]. c2024 [citado 18 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.stateofglobalair.org/resources/report/state-global-air-report-2024>
4. Arbex MA, Santos UP, Martins LC, Saldiva PHN, Pereira LAA, Braga ALF. A poluição do ar e o sistema respiratório. J Bras Pneumol [Internet]. 2012 [citado 21 de novembro de 2024];38(5):643-655. <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/sD3cLkXqQwmDFpgzsyj7gBm/?format=pdf>
5. Lombardi E, Prado G, Filho M, Santos U. Poluição do ar e efeitos cardiorrespiratórios: a importância na prática clínica. Artigo de Revisão. USP.br [Internet]. 2010 [citado 21 de novembro de 2024]. Disponível em: https://midia.atp.usp.br/plc/plc0502/impressos/plc0502_extra_Poluicao_REV.pdf
6. Bernardo DL, Barros KA, Silva RC, Pavão AC. Carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. Quim Nova [Internet]. 2016 [citado 21 de novembro de 2024];39(7):789–94. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/43Vt3dWWNL3jdcCz6ND38rG/?lang=pt>
7. Krzyzanowski B, Searles Nielsen S, Turner JR, Racette BA. Fine particulate matter and Parkinson disease risk among Medicare beneficiaries. Neurology [Internet]. 2023 [citado 21

- de novembro de 2024];101(21):e2058–67. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000207871>
8. Falco AD, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Alzheimer's disease: Etiological hypotheses and treatment perspectives. *Quim Nova* [Internet]. 2015 [citado 25 de novembro de 2024];39(1):63–80. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP>
 9. Vasconcellos PRO, Rizzotto MLF, Taglietti M. Morbidade hospitalar e mortalidade por Doença de Parkinson no Brasil de 2008 a 2020. *Saúde em Debate* [Internet]. 2023 [citado 25 de novembro de 2024];47(137):196–206. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/4MhycVSTSmjXW3kMKr4n35L/>
 10. Machado APR, Carvalho IO, Sobrinho HMR. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Militar de Ciências, Goiás*, v.6, n.14, 2020.
 11. Guimarães C. *Controle e Monitoramento de Poluentes Atmosféricos*. 1ª ed. Rio de Janeiro. Elsevier Brasil; 2017. 232 p.
 12. Yuchi W, Sbihi H, Davies H, Tamburic L, Brauer M. Road proximity, air pollution, noise, green space and neurologic disease incidence: a population-based cohort study. *Environ Health* [Internet]. 2020 [citado 25 de novembro de 2024];19(1):8. Disponível em: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-020-0565-4>
 13. Oliveira AD, Júnior HCR, Scalize PS, Cruvinel KAS, Hora KER, Bezerra NR, Pfeiffer SC, Fleury GCE, Baracho RO, Carvallho RV, Júnior SFS, Cuba RMF, Reis RPA. *Saneamento Básico Rural*. Ufg C. [Internet]. 2020 [citado 25 de novembro de 2024]. Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/688/o/Saneamento_Basico_Rural.pdf
 14. Brito, GFS, Sodr e FF, Almeida FV. *O Impacto do Material Particulado na Qualidade do Ar*. RVq, São Paulo, 2018;10(5):1-20.
 15. Oga AS, Camargo MM, O.Batistuzzo JA. *Fundamentos de Toxicologia*. 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2022. 704 p.
 16. Zhu R, Luo W, Grieneisen ML, Zuoqiu S, Zhan Y, Yang F. A novel approach to deriving the fine-scale daily NO₂ dataset during 2005-2020 in China: Improving spatial resolution and temporal coverage to advance exposure assessment. *Environ Res* [Internet]. 2024 [citado 26 de novembro de 2024];249(118381):118381. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935124002858?via%3Dihub>

17. Li X, Wang P, Wang W, Zhang H, Shi S, Xue T, Lin J, Zhang Y, Liu M, Chen R, Kan H, Meng Xia. Carga de mortalidade devido à poluição ambiental por dióxido de nitrogênio na China: aplicação de modelos de alta resolução. Meio ambiental Internacional [citado 27 de novembro de 2024]. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412023002404#b0130>
18. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo [Internet]. São Paulo: Companhia Ambiental do Estado de São Paulo; c2024 [citado 02 de dezembro de 2024]. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/laboratorios/wp-content/uploads/sites/24/2020/07/Dio%CC%81xido-de-enxofre.pdf>
19. Lima M, Felix E, Cardoso A. Aplicações e implicações do ozônio na indústria, ambiente e saúde. Quim. Nova. [citado 02 de dezembro de 2024]. 2021;44(9):1151-8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/C8CDZCz4tnLqVr6Hr8LsYsd/>
20. Anvisa. Nota técnica nº 108/2020/SEI/COSAN/GHCOS/DIRE3/ANVISA. Processo nº 25351.920692/2020-15. Ementa: o uso do ozônio como produto desinfetante durante a pandemia causada pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2) [Internet]. São Paulo: Anvisa; c2020 [citado 03 de dezembro de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-esclarece-sobre-uso-de-ozonio-como-desinfetante/sei_anvisa-1168587-nota-tecnica-ozonio-ghcos.pdf
21. Dominski FH, Branco JHL, Buonanno G, Stabile L, Silva MG, Andrade A. Effects of air pollution on health: A mapping review of systematic reviews and meta-analyses. Environ Res [Internet]. 2021 [citado 03 de dezembro de 2024];201:11148. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935121007817>
22. Silva WJM, Ferrari CKB. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. Rev Bras Geriatr Gerontol. [Internet]. 2011 [citado 05 de dezembro de 2024];14(3):441-51. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbgg/a/WDTfDQWP8pKswVmLMFLwQQr/?format=pdf&utm_source
23. Araújo JMDSD, Fernandes MN de F, Feitosa M de O, Santos FS, Silva R de A e., Sousa HR de, et al. Protagonismo da enfermagem no município de Imperatriz-MA: Recorte histórico. Em: Perspectivas integradas em Saúde, bem-estar e qualidade de vida. Atena Editora; 2024. p. 1-17.

24. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas R de CG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Rev Nutr [Internet]. 2010 [citado 03 de dezembro de 2024];23(4):629-43. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/Fvg4wkYjZPgsFs95f4chVjx>
25. Silva PDEJCD. A Conexão Entre Exposição Prolongada A Poluentes Climáticos E Transtornos Do Neurodesenvolvimento: Evidências E Perspectivas. IOSR J Bus Manag [Internet]. 2024 [citado 10 de dezembro de 2024];26(12):36–45. Disponível em: <https://www.iosrjournals.org/iosr-jbm/papers/Vol26-issue12/Ser-3/F2612033645.pdf>
26. Oliveira CMB de, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e Dor. Rev Bras Anesthesiol [citado 10 de dezembro de 2024]. 2011;61(2):260-5. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/xZBcm3rwxnknt94Gz9yq5Lq/>
27. Xie X, Liu J. New role of astrocytes in neuroprotective mechanisms after ischemic stroke. Arq Neuro-Psiquiatr [citado 10 de dezembro de 2024]. 2023;81(8):748-55. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/wbGdQLh5bFWD8vLkNRfhhhv/?lang=en>
28. Hill SA, Fu M, Garcia ADR. Sonic hedgehog signaling in astrocytes. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2021 [citado 21 de janeiro de 2025];78(4):1393-403. Disponível em: <http://www.link.springer.com/article/10.1007/s00018-020-03668-8>
29. Singh AK, Jaiswal C. Particulate matter exposure and its consequences on hippocampal neurogenesis and cognitive function in experimental models. Environmental Pollution. 2024 [citado 02 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749124019924#bib96>
30. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer’s disease. Redox Biol [Internet]. 2018 [15 de fevereiro de 2025];14:450-64. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231717307267?via%3Dihub>
31. Dash UC, Bhol NK, Swain SK, Samal RR, Nayak PK, Raina V, et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications. Acta Pharm Sin B [Internet]. 2025 [18 de fevereiro de 2025];15(1):15-34. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383524004040?via%3Dihub>
32. Asamu MO, Oladipo OO, Abayomi OA, Adebayo AA. Alzheimer’s disease: The role of T lymphocytes in neuroinflammation and neurodegeneration. Brain Res [Internet]. 2023 [11

- de março de 2025];1821:148589. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899323003608?via%3Dihub>
33. Schilling LP, Balthazar MLF, Radanovic M, Forlenza OV, Silagi ML, Smid J, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2022 [citado 18 de março de 2025];16(3 Suppl 1):25-39. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/DYTTzwYjKYZV6KWKpBqyfXH/>
34. Bamford RA, Widagdo J, Takamura N, Eve M, Anggono V, Oguro-Ando A. The interaction between Contactin and amyloid precursor protein and its role in Alzheimer's disease. *Neuroscience* [Internet]. 2020;424:184-202. Disponível em: [http://www.ibroneuroscience.org/article/S0306-4522\(19\)30692-X/abstract](http://www.ibroneuroscience.org/article/S0306-4522(19)30692-X/abstract)
35. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado 26 de março de 2025];26(10):5481-503. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01249-0>
36. Prajapati BG, Chellappan DK, e N.Kendre P. Alzheimer's Disease and Advanced Drug Delivery Strategies. 1ª ed., Academic Press; 2023. 490 p.
37. Rao YL, Ganaraja B, Murlimanju BV, Joy T, Krishnamurthy A, Agrawal A. Hipocampo e seu desenvolvimento na doença de Alzheimer: uma revisão. *3 Biotecnologia* [citado 09 de abril de 2025]. 2022. Disponível em: <https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/articles/PMC8807768/? x tr sl=en& x tr tl=pt& x tr hl=pt& x tr pt o=tc>
38. Taddei RN, E Duff K. Synapse vulnerability and resilience underlying Alzheimer's disease. *EBioMedicine* [Internet]. 2025 [citado 09 de abril de 2025];112:105557. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(25\)00001-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(25)00001-5/fulltext)
39. Kelliher MT, Saunders HA, Wildonger J. Microtubule control of functional architecture in neurons. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2019 [citado 09 de abril de 2025]; 57:39–45. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438818302745?via%3Dihub>

40. Jiménez JS. Macromolecular structures and proteins interacting with the microtubule associated tau protein. *Neuroscience* [Internet]. 2023[citado 09 de abril de 2025]; 518:70–82. Disponível em: [https://www.ibroneuroscience.org/article/S0306-4522\(22\)00263-9/abstract](https://www.ibroneuroscience.org/article/S0306-4522(22)00263-9/abstract)
41. Zaater MA, El Kerdawy AM, Mahmoud WR, Abou-Seri SM. Going beyond ATP binding site as a novel inhibitor design strategy for tau protein kinases in the treatment of Alzheimer's disease: A review. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2025[citado 09 de abril de 2025];307(Pt 3):142141. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813025026935?via%3Dihub>
42. Sighencea MG, Popescu R Ștefania, Trifu SC. From fundamentals to innovation in Alzheimer's disease: Molecular findings and revolutionary therapies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 [citado 09 de abril de 2025]; 25(22). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/22/12311>
43. Voss JL, Bridge DJ, Cohen NJ, Walker JA. A closer look at the hippocampus and memory. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2017 [citado 09 de abril de 2025];21(8):577–88. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1364661317301092>
44. Grabert K, Michael T, Karavolos MH, Clohisey S, Baillie JK, Stevens MP, et al. Microglial brain region-dependent diversity and selective regional sensitivities to aging. *Nat Neurosci* [Internet]. 2016;19(3):504-16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780511/>
45. Oudin A, Forsberg B, Adolfsson AN, Lind N, Modig L, Nordin M, et al. Traffic-related air pollution and dementia incidence in northern Sweden: a longitudinal study. *Environ Health Perspect* 2016 [citado 25 de abril de 2025];124:306-12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26305859/>
46. Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis* 2015 [citado 25 de abril de 2025]; 44:573-84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25310992/>
47. Lino LA, Mendes LMC, Ribeiro TAA, Gomes CVC, Esclavazini Filho EB, Silva IM, Silva LM, Emerik NB, Camilo ABPC, Fernandes JRPC, Coelho NS, Rezende GM. Neuroinflammation and neurodegenerative diseases: Mechanisms, biomarkers and therapeutic interventions. A literature review. *Research, Society and Development*. 2024 [citado 09 de abril de

- 2025];13(8):e46731. Disponível em:
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/46731>
48. Li J-W, Zong Y, Cao X-P, Tan L, Tan L. Microglial priming in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med* [Internet]. 2018 [citado 09 de abril de 2025];6(10):176. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5994530/>
49. Green TRF, Rowe RK. Quantifying microglial morphology: an insight into function. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2024 [citado 09 de abril de 2025];216(3):221-9. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38456795/>
50. Ghimire A, Rehman SA, Subhani A, Khan MA, Rahman Z, Iqbal MK, et al. Mechanism of microglia-mediated neuroinflammation, associated cognitive dysfunction, and therapeutic updates in Alzheimer's disease. *hLife* [Internet]. 2025 [citado 09 de abril de 2025]; Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949928324000968>
51. Jones A, Ali MU, Mayhew A, Aryal K, Correia RH, Dash D, et al. Environmental risk factors for all-cause dementia, Alzheimer's disease dementia, vascular dementia, and mild cognitive impairment: An umbrella review and meta-analysis. *Environ Res* [Internet]. 2025 [citado 11 de abril de 2025];270:121007. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935125002580>
52. Yan W, Yun Y, Ku T, Li G, Sang N. NO₂ inhalation promotes Alzheimer's disease-like progression: cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 modulation and monoacylglycerol lipase inhibition-targeted medication. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 11 de abril de 2025];6(1):22429. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4772479/#b22>
53. Singh S A, Suresh S, Singh A, Chandran L, Vellapandian C. Perspectives of ozone induced neuropathology and memory decline in Alzheimer's disease: A systematic review of preclinical evidences. *Environ Pollut* [Internet]. 2022 [citado 11 de abril de 2025];313:120136. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749122013501>
54. Rodriguez P, López-Landa A, Romo-Parra H, Rubio-Osornio M, Rubio C. Unraveling the ozone impact and oxidative stress on the nervous system. *Toxicology* [Internet]. 2024 [citado 11 de abril de 2025]; 509:153973. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X24002543>

55. Li K, Ye H, Dong Z, Amujilite, Zhao M, Xu Q, et al. The health and economic burden of ozone pollution on Alzheimer 's disease and mild cognitive impairment in China. *Environ Res* [Internet]. 2024 [citado 11 de abril de 2025]; 259:119506. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935124014117>
56. Hernández-Zimbrón LF, Rivas-Arancibia S. Oxidative stress caused by ozone exposure induces β -amyloid 1-42 overproduction and mitochondrial accumulation by activating the amyloidogenic pathway. *Neuroscience* [Internet]. 2015 [citado 11 de abril de 2025]; 304:340-8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452215006181>
57. Cai Y, An SSA, Kim S. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2015 [citado 11 de abril de 2025];10:1163-72. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4507455/>
58. Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, Woodward N, Saffari A, Reyes J, et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado 11 de abril de 2025];7(1):e1022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5299391/>
59. Xia Z, Prescott EE, Urbanek A, Wareing HE, King MC, Olerinyova A, et al. Co-aggregation with Apolipoprotein E modulates the function of Amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nat Commun* [Internet]. 2024 [citado 11 de abril de 2025];15(1):4695. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-49028-z>
60. Kucicova L, Xiong X, Reinecke P, Madden J, Jackson E, Tappin O, et al. The effects of APOE ϵ 4 allele on cerebral structure, function, and related interactions with cognition in young adults. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2024 [citado 11 de abril de 2025]; 101:102510. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163724003283>
61. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. *Acta Med Port* [Internet]. 2019 [citado 12 de abril de 2025];32(10):661-70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625879/>
62. Tinazzi M, Gandolfi M, Artusi CA, Bannister K, Rukavina K, Brefel-Courbon C, et al. Advances in diagnosis, classification, and management of pain in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*

- [Internet]. 2025 [citado 12 de abril de 2025];24(4):331-47. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147444222500033X>
63. Xavier D, Felizardo V, Ferreira B, Zacarias H, Pourvahab M, Souza-Pereira L, et al. Voice analysis in Parkinson's disease - a systematic literature review. *Artif Intell Med* [Internet]. 2025 [citado 12 de abril de 2025];163:103109. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0933365725000442#b3>
64. Pereira VR, Oliveira LA, Pereira LA, Montibeller RAR, Pereira E, Ruiz CR, et al. *Anatomia humana básica: para estudantes na área da saúde*. 5ª ed., São Paulo: Editora Difusão; 2023. 248 p.
65. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's disease. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019 [citado 12 de abril de 2025];103(2):337–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704685/>
66. Dong H, Wang Z, Li Y. Genetically encoded dopamine sensors: principles, applications, and future directions. *Curr Opin Behav Sci* [Internet]. 2025 [citado 12 de abril de 2025];62:101489. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352154625000087>
67. Sonne J, Reddy V, Beato MR. *Neuroanatomy, Substantia Nigra*. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [citado em 12 de abril 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536995/>
68. Kenhub [Internet]. Núcleos da Base: Kenhub; c2024. [citado em 19 de abril 2025]. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/nucleos-da-base>
69. Negi S, Khurana N, Duggal N. The misfolding mystery: α -synuclein and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurochem Int* [Internet]. 2024 [citado em 19 de abril 2025];177:105760. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197018624000871>
70. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2018 [citado em 19 de abril 2025];109(Pt B):249–57. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969996117300803?via%3Dihub>
71. Monteiro EP, Wild LB, Martinez FG, Pagnussat A de S, Peyré-Tartaruga LA. Aspectos biomecânicos da locomoção de pessoas com doença de Parkinson: revisão narrativa. *Rev*

- Bras Ciênc Esporte [Internet]. 2017 [citado 19 de abril de 2025];39(4):450-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbce/a/GGgV4qtNCxBdKvQmZMT5PNm/>
72. Krzyzanowski B, Mullan AF, Turcano P, Camerucci E, Bower JH, Savica R. Air Pollution and Parkinson Disease in a Population-Based Study. *JAMA Netw Open*. 2024 [citado em 19 de abril 2025];7(9):e2433602. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2823518>
73. Kirrane EF, Bowman C, Davis JA, Hoppin JA, Blair A, Chen H, et al. Associations of ozone and PM2.5 concentrations with Parkinson's disease among participants in the agricultural health study. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2015 [citado em 19 de abril 2025];57(5):509-17. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4428683/#R17>
74. Heusinkveld HJ, Wahle T, Campbell A, Westerink RHS, Tran L, Johnston H, et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *Neurotoxicology* [Internet]. 2016 [citado em 19 de abril 2025];56:94-106. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X16301346>
75. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2013 [citado em 19 de abril 2025];3(4):461-91. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4135313/>
76. Prasuhn J, Davis RL, Kumar KR. Targeting mitochondrial impairment in Parkinson's disease: Challenges and opportunities. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020 [citado em 19 de abril 2025];8:615461. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7813753/>
77. Borsche M, Pereira SL, Klein C, Grünewald A. Mitochondria and Parkinson's disease: Clinical, molecular, and translational aspects. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2021 [citado em 19 de abril 2025];11(1):45-60. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7990451/#abstract1>
78. Liu J, Liu W, Li R, Yang H. Mitophagy in Parkinson's disease: From pathogenesis to treatment. *Cells* [Internet]. 2019 [citado em 19 de abril 2025];8(7):712. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6678174/>
79. Burbulla LF, Krüger R. Converging environmental and genetic pathways in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* [Internet]. 2011 [citado em 25 de abril 2025];306(1-2):1-8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X11001869>

80. Kline EM, Houser MC, Herrick MK, Seibler P, Klein C, West A, et al. Genetic and environmental factors in Parkinson's disease converge on immune function and inflammation. *Mov Disord* [Internet]. 2021 [citado em 26 de abril 2025];36(1):25–36. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33314312/>
81. M. Jankowska-Kieltyka, A. Roman, I. Nalepa. The air we breathe: air pollution as a prevalent proinflammatory stimulus contributing to neurodegeneration. *Front. Cell. Neurosci*, 2021;24:15:647643.