

ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE PESSOAS COM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS NA CIDADE DE CUBATÃO, SÃO PAULO

Jeferson Pedroso Neres¹; Larissa Dantas dos Santos¹; Milena Viana de Oliveira¹; Dra. Marta Ferreira Bastos² (orientadora). jpedrosoNERES@gmail.com

¹USJT

²PROGRAD CIÊNCIAS ENVELHECIMENTO USJT

RESUMO: Cubatão, no Estado de São Paulo, foi amplamente reconhecida nas décadas de 1970 e 1980 como uma das cidades mais poluídas do mundo, fato já superado e associado a diversos impactos ambientais e potenciais riscos à saúde. Evidências recentes indicam que a poluição atmosférica pode contribuir para doenças neurodegenerativas, visto que a exposição crônica ao material particulado e a gases tóxicos provoca estresse oxidativo, inflamação sistêmica e alterações metabólicas no sistema nervoso central. Este estudo analisou 113 prontuários da farmácia de alto custo do município, identificando usuários com diagnóstico de síndromes demenciais, como Alzheimer e Parkinson. A coleta de dados baseou-se em formulário padronizado contendo informações sobre medicamentos utilizados e CID correspondente. O objetivo é oferecer uma análise transversal da frequência dessas doenças, sem estabelecer nexo causal, mas contribuindo para o entendimento epidemiológico local. Os resultados podem subsidiar futuras pesquisas e ações públicas voltadas ao cuidado da população exposta por décadas a altos níveis de poluição.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças neurodegenerativas, Poluição do ar, Cubatão.

INTRODUÇÃO: De acordo com o levantamento estatístico da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 91% da população mundial reside em locais onde a quantidade de poluentes no ar excede os limites sugeridos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), ao mesmo passo que, a exposição aos poluentes atmosféricos é a causa de 8% das mortes no planeta (Silva; Suemoto; Gouveia, 2019). A poluição atmosférica pode ser definida como a suspensão de poluentes que modificam a qualidade do ar, como o material particulado (PM) de variados diâmetros (PM 2.5µm e PM 10µm), ozônio (O₃), óxidos de enxofre (SO_x), óxidos de carbono (CO_x), óxidos de nitrogênio (NO_x) e metais pesados (Block; Calderón-Garcidueñas, 2009). Consoante o

relatório Global Burden of Disease, a poluição do ar está associada à ocorrência de muitas doenças agudas e crônicas. As partículas ultrafinas, o ozônio e os óxidos de nitrogênio suspensos no ar poluído detêm uma grande capacidade danosa ao organismo, a depender da concentração dos poluentes, tempo de exposição e comorbidades do indivíduo, os quais são diretamente proporcionais à dimensão dos efeitos nocivos (Silva; Suemoto; Gouveia, 2019). Analogamente, os materiais particulados têm uma grande relação superfície-volume que os capacita a penetrar facilmente nas membranas celulares, assim como o PM 2.5 μm que invade a mucosa do epitélio nasal podendo agredir as vias aéreas, os alvéolos pulmonares ou atravessar a barreira hematoencefálica, causando processos inflamatórios e estresse oxidativo (Cristaldi et al., 2022). O município de Cubatão, situado a cerca de 60 Km da capital do Estado de São Paulo, possui relevância no cenário internacional no que tange a poluição atmosférica, visto que na década de 80 foi considerada a cidade mais poluída do mundo de acordo com a OMS. Durante o final dos anos 50, a cidade recebeu pujantes fomentos governamentais para instaurar indústrias de base no território devido a sua proximidade geográfica com a cidade de Santos, a qual possui o maior porto da América-Latina. Sendo assim, não demorou muito para que Cubatão se tornasse um grande polo industrial e, por conseguinte, uma área de matas danificadas pela ação da chuva ácida, um espaço de rios eutrofizados pelo acúmulo de dejetos e um local emitindo 363 mil toneladas/ano de material particulado, segundo dados da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB, 1980). Além desses desastres ambientais, a poluição atmosférica de Cubatão foi associada à suspeita da elevada frequência de recém-nascidos mortos, anencéfalos ou portadores de outras anomalias. Diante disso, o médico e mestre em genética pela Universidade de São Paulo (USP), Roque Monteleone Neto, contratado pelo governo realizou uma pesquisa, a qual avaliou prospectivamente as malformações em 10.000 nascimentos correspondentes a 3 maternidades de Cubatão, sob a regência das normas de trabalho retiradas do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas). Em suma, apesar dos resultados apontarem uma taxa de prevalência acima do esperado para polidactilia pós-axial, provavelmente resultante da maior proporção de ascendência racial negra na amostra observada, as taxas para luxação congênita do quadril e para bebês com múltiplas doenças congênitas foram abaixo do esperado em comparação com os demais países da América do Sul (Monteleone; Castilla, 1986). Portanto, esse estudo não sustentou a suspeita de uma importante taxa de prevalência para anencefalia e outras malformações congênitas na cidade mais poluída do mundo. No entanto, discute-se um enviesamento do estudo em

virtude do contexto sociopolítico vigente, a ditadura militar, que mantinha sob controle estatal as informações produzidas pela sociedade civil. Hodiernamente, embora ainda as discussões científicas da relação entre poluição atmosférica e efeitos neurológicos nocivos estejam incipientes, já existem associações positivas dessa correlação. Um estudo de coorte efetuado na China concluiu que a exposição prolongada a material particulado, mesmo em concentrações baixas, prejudicou os testes cognitivos, principalmente, de homens mais velhos e menos escolarizados (Zhang; Chen; Zhang, 2018). Outros apontam que a exposição de indivíduos a PM 2.5 corroborou para um declínio precoce da memória livre imediata e da capacidade cognitiva, indicando fatores de risco aumentado para Doença de Alzheimer (DA) (Cristaldi et al., 2022). Inclusive, pesquisadores na Inglaterra coletaram uma amostra de 130.978 pessoas entre 50 e 79 anos em 75 clínicas médicas na capital Londres e catalogaram que, de 2005 a 2013, 2181 idosos desta amostra foram diagnosticados com demência; sendo 39% com Alzheimer, 29% com demência vascular e 32% sem um diagnóstico específico de demências (Budson, 2020). Essas pesquisas ratificam as novas evidências que sugerem uma associação positiva entre a poluição atmosférica e doenças neurodegenerativas. Isso porque, as partículas finas, como o PM 2.5, podem entrar diretamente no sistema nervoso central através da corrente sanguínea ou do sistema olfativo. Por conseguinte, o material particulado afeta o metabolismo de células, visto que reduz a disponibilidade de oxigênio e interfere nas vias de sinalização das espécies reativas de oxigênio, propiciando um ambiente pró-oxidante e, ocasionalmente, ao estresse oxidativo (Block; Calderón-Garcidueñas, 2009). Ademais, os poluentes podem interferir indiretamente na saúde do cérebro por meio de mecanismos sistêmicos, como a partir da liberação de citocinas pró-inflamatórias nos pulmões afetados pela poluição, o que pode enfraquecer a barreira hematoencefálica e levar a lesões neuronais. (Cristaldi et al., 2022). Os primeiros estudos realizados para comprovar essa associação positiva avaliou, por microscopia óptica e eletrônica e imuno-histoquímica, a expressão do fator nuclear kappa-beta (NF-kappaB) e da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) em mucosas respiratórias e nasais olfativas, do bulbo olfatório e de estruturas corticais e subcorticais de 32 cães residentes no sudoeste da região metropolitana da Cidade do México, uma região altamente poluída. Vale ressaltar que, o NF-kappaB é uma proteína responsável pela regulação da resposta inflamatória e da ativação de genes vinculados à resposta imune, já a iNOS é uma enzima envolvida na produção de óxido nítrico que atua na modulação de processos inflamatórios. Os resultados foram comparados com 8 cães de outra cidade considerada como controle por ser menos poluída e concluíram que a expressão do

NF-KappaB e da iNOS em células endoteliais corticais dos cães da cidade do México teve início entre 2 e 4 semanas de idade (Calderón-Garcidueñas et al., 2002). Ou seja, o surgimento precoce desses marcadores apontam para a correlação diretamente proporcional entre a concentração de poluentes atmosféricos e processos neuroinflamatórios; outros danos encontrados incluíram, alterações na barreira hematoencefálica, apoptose de células da gliais da substância branca, emaranhados neurofibrilares e neurônios do córtex degenerados (Sram et. al., 2017). Outro caso-controle realizou uma análise imuno-histoquímica e imunorreatividade de marcadores associados à patogênese da doença de Alzheimer em tecidos neurais de camundongos expostos a PM 2.5 por 9 meses em comparação a outro grupo submetido ao ar filtrado (Cristaldi et al., 2022). Foi observado níveis aumentados de beta amiloide cerebral 1–40 (A β 1–40), uma redução da proteína precursora de amiloide (APP) e um aumento na proteína BACE, marcadores que precedem o aparecimento de placas neuríticas e emaranhados fibrilares, características da doença de Alzheimer nos animais expostos a PM2.5 (Bhatt et al., 2015). Sendo assim, as evidências científicas supracitadas aprovam a associação entre a poluição atmosférica e doenças neurodegenerativas, visto que essa exposição implica em processos neuroinflamatórios, inflamação sistêmica, alterações na barreira hematoencefálica e toxicidade direta mediada após o contato com o poluente (Sermin et al., 2012). Sobretudo, produzir ciência parte do pressuposto basilar da pergunta, a indagação pertinente que nos cabe frente a essa introdução é referente aos efeitos crônicos, provavelmente prejudiciais, da poluição atmosférica na cidade já considerada a mais poluída do mundo. Além disso, projeções para 2030 afirmam que 63% da população mundial com demências residirão em países de capitalismo periférico, caso do Brasil, que apresenta um aumento da expectativa de vida em coadunação a elevada emissão de poluentes atmosféricos (Silva; Suemoto; Gouveia, 2019). Portanto, um levantamento de dados epidemiológicos acerca da associação entre poluição atmosférica e doenças neurodegenerativas em Cubatão é de fundamental importância a fim de conhecermos melhor o processo saúde-doença dessa população, principalmente, daqueles que conviveram compulsoriamente com a emissão de 30 mil toneladas por mês de material particulado lançado nos ares. (CETESB, 1980).

MÉTODO: Aspectos éticos e tipos de estudo: O projeto foi aprovado no Comitê de Ética da Universidade São Judas Tadeu, sob o nº 7.037.406 e trata-se de em estudo descritivo-exploratório iniciado com a análise de prontuários da farmácia de alto custo em Cubatão que focou em indivíduos acima de 40 anos diagnosticados com Alzheimer ou

Parkinson, utilizando um questionário semiestruturado para coleta de dados em <https://docs.google.com/forms/d/1_W_JA79avaUjOwGmMaZ2hGHFo20cFNnU_htvrO>.

Crêterios de inclusão e exclusão: Foram incluídos no presente estudo, prontuário de indivíduos acima de 40 anos, residentes do município de Cubatão e que receberam diagnóstico de demências, tais como Alzheimer, Parkinson, entre outras e que fazem tratamento com medicamentos de alto custo. Excluíram-se os prontuários que não tinham as informações completas. **Questionários para coleta de dados:** Foi utilizado um questionário semiestruturado para coleta de dados a partir 113 prontuários que permitiram a caracterização quantitativa da população do estudo, com intuito de caracterizar os participantes e avaliar a frequência de doenças neurodegenerativas. O objetivo foi coletar informações sobre o diagnóstico do paciente, bem como o CID. Além de dados sociodemográficos, para caracterização da população do estudo quanto aos aspectos econ micos que compõem idade, g nero, estado civil, cor ou raça, ocupação durante maior parte da vida, escolaridade, outros. **Análise dos dados:** Ao finalizar a coleta de dados foi realizado uma análise estatística descritiva, sendo as variáveis numéricas apresentadas como m dia e desvio-padrão, ou mediana e valores de mínimo e máximo, enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem. Foi realizado o teste de normalidade de Shapiro Wilk que permitirá a escolha da correlação de Pearson ou Spearman para avaliar possíveis associações entre o diagnóstico de doença neurodegenerativa e os demais dados coletados. Todos os dados são analisados usando o software GraphPad Prism (versão 10.0) e as diferenças são consideradas significativas quando $p < 0,05$. **Riscos e benefícios:** Não apresenta riscos aos participantes, pois o presente estudo se baseia numa consulta de prontuários, preservando a identidade pessoal, e extraindo somente o diagnóstico de demência, comorbidades associadas, fatores socioecon micos e dentre outros determinantes sociais da saúde (raça, etnia, g nero, localização geográfica) dos usuários da farmácia de alto custo do município. Os benefícios são ancorados numa perspectiva epidemiológica que visa esse levantamento da frequência de doenças neurodegenerativas no município e, conseqüentemente, propiciando dados para possíveis implementações de políticas públicas.

RESULTADOS E DISCUSSÕES: A presente análise, baseada em 113 prontuários de pacientes em uso de medicamentos para doenças neurodegenerativas atendidos por uma farmácia de alto custo no município de Cubatão, revelou que a Doença de Alzheimer (DA) foi a condição predominante, correspondendo a 72,5% (n=82) dos casos, enquanto a

Doença de Parkinson (DP) representou 27,4% (n=31). Esses achados estão em consonância com a literatura epidemiológica, que aponta a DA como a principal causa de demência em pessoas idosas, sendo responsável por aproximadamente 60 a 80% dos casos globais (Prince et al., 2015), enquanto a DP, embora menos prevalente, é a segunda doença neurodegenerativa mais diagnosticada (Tanner; Goldman, 2017). Os medicamentos mais prescritos foram Donepezila e Memantina, indicados para o manejo da DA, e Pramipexol, comumente utilizado no tratamento da DP. Além desses fármacos, observou-se a prescrição frequente de antipsicóticos, grupo farmacológico amplamente utilizado para o controle de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com demência e Parkinson. No entanto, o uso desses medicamentos deve ser analisado com cautela, pois está associado a riscos significativos, como sedação excessiva, piora cognitiva, aumento do risco de quedas e eventos cardiovasculares adversos (Ballard et al., 2009; Mazanec; Klancar, 2021). Estudos demonstram que antipsicóticos, especialmente os de primeira geração, elevam o risco de mortalidade em pacientes com DA e DP, levando a recomendações restritivas para seu uso, especialmente em idosos frágeis (Konsak et al., 2019; Schneider et al., 2005). Outro fator preocupante identificado na análise foi a possível prescrição de associações medicamentosas potencialmente perigosas, incluindo o uso concomitante de anticolinesterásicos (como Donepezila) e fármacos com ação anticolinérgica (como alguns antipsicóticos), o que pode resultar em efeitos adversos significativos. A literatura descreve que a exposição prolongada a anticolinérgicos está associada ao declínio cognitivo acelerado e a um aumento da mortalidade em pacientes com doenças neurodegenerativas (Campbell et al., 2020; Fox et al., 2011). Assim, a presença de tais prescrições reforça a necessidade de uma avaliação rigorosa da terapia medicamentosa e da capacitação de profissionais de saúde na prescrição segura para essa população. Ademais, identificou-se uma limitação substancial na qualidade dos prontuários analisados, com lacunas importantes na documentação clínica, dificultando a obtenção de informações detalhadas sobre comorbidades, progressão da doença, reações adversas e monitoramento terapêutico. A incompletude dos dados compromete não apenas o acompanhamento individual dos pacientes, mas também a formulação de políticas públicas baseadas em evidências epidemiológicas (Morley; Anker; Vellas, 2016). Sem um registro detalhado e padronizado, há um risco de subestimação da prevalência das doenças neurodegenerativas, bem como da magnitude dos impactos adversos da polifarmácia nessa população (Finkel, 2018).

CONCLUSÕES: Os achados do presente estudo ressaltam a elevada prevalência de DA e DP entre os pacientes que fazem uso de medicamentos fornecidos por uma farmácia de alto custo em Cubatão, destacando a importância da farmacovigilância e da qualificação do manejo terapêutico dessas condições. A detecção de interações medicamentosas potencialmente prejudiciais evidencia a necessidade de protocolos clínicos atualizados e intervenções multiprofissionais para otimizar a segurança dos tratamentos prescritos. Além disso, a deficiência na qualidade dos registros clínicos reforça a urgência da implementação de estratégias para aprimorar a documentação nos prontuários médicos, garantindo um melhor controle sobre o perfil epidemiológico da população acometida por doenças neurodegenerativas. A continuidade dessa pesquisa permitirá aprofundar a compreensão sobre os impactos dessas doenças e contribuir para a formulação de políticas públicas que aprimorem o cuidado e o acesso a terapias seguras para essa população vulnerável.

REFERÊNCIAS:

- ABBASZADEH, S. et al. Air pollution and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurological Sciences*, 2021 Oct;42(10):4063-4072. doi: 10.1007/s10072-021-05508-4. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34341860.
- BALLARD, C. et al. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, p. CD003476, 2009. Bhatt DP, Puig KL, Gorr MW, Wold LE, Combs CK. A pilot study to assess effects of long-term inhalation of airborne particulate matter on early Alzheimer-like changes in the mouse brain. *PLoS One*. 2015 May 20;10(5):e0127102. doi: 10.1371/journal.pone.0127102. PMID: 25992783; PMCID: PMC4439054.
- BLOCK, M. L.; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. Poluição do ar: mecanismos de neuroinflamação e doenças do SNC. *Tendências em Neurociências*, setembro de 2009; 32(9):506-16. doi: 10.1016/j.tins.2009.05.009. Epub 2009, 26 de agosto. PMID: 19716187; PMCID: PMC2743793. BUDSON, Andrew E. Does air pollution cause Alzheimer's disease? July 23, 2020. Harvard Health Publishing, Contributor; Editorial Advisory Board Member. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/blog/does-air-pollution-cause-alzheimers-disease-2020-072320627>
- CRISTALDI, Antonio et al. Possible association between PM2.5 and neurodegenerative diseases: A systematic review. *Environmental Research*, Volume 208, 2022, p. 112581.

ISSN 0013-9351. DOI: 10.1016/j.envres.2021.112581. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112581>.

DAPPER, SN; SPOHR, C; ZANINI, RR. Poluição do ar como fator de risco para a saúde: uma revisão sistemática no estado de São Paulo. Estudos [Internet]. 2016 Janeiro;30(86):83–97. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142016.001>