



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Miguel Silva Granja

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Parkinson: mecanismos de neurodegeneração e a influência do género” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Diogo Moura e da Professora Doutora Carla Maria Nunes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Maria Miguel Silva Granja

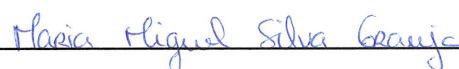
Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Parkinson: mecanismos de neurodegeneração e a influência do género” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Diogo Moura e da Professora Doutora Carla Maria Nunes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2020

Eu, Maria Miguel Silva Granja, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2016199282, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Parkinson: mecanismos de neurodegeneração e a influência do género” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 17 de julho de 2020.



(Maria Miguel Silva Granja)

AGRADECIMENTOS

Um enorme e sincero obrigada à Professora Doutora Carla Maria Nunes que, desde o início, foi uma ajuda incansável para a elaboração desta monografia.

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os docentes que contribuíram para a minha formação.

Agradeço, também, ao Dr. Diogo Moura e a toda a equipa técnica da Farmácia Moura por me acompanharem no estágio, partilhando comigo todos os seus conhecimentos.

A todos os amigos que sempre estiveram quando foi necessário.

Por último, e porque os últimos são sempre os primeiros, dedico esta passagem àqueles que, indubitavelmente, representam o meu pilar e o meu crescimento enquanto pessoa. Àqueles que me concederam o privilégio de aprender e me preparar para uma vida futura. São eles a garra, a alegria, a motivação e a força. Inspiram-me na forma de ser, estar e agir. Sempre. Para eles, um eterno obrigada. Aos meus pais e irmão.

ÍNDICE

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
1. INTRODUÇÃO: FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	3
2. CARACTERIZAÇÃO DA FARMÁCIA MOURA.....	3
3. ANÁLISE SWOT.....	4
3.1 Desempenho no estágio.....	4
3.1.1 Forças.....	4
3.1.2 Fraquezas.....	4
3.1.3 Oportunidades.....	5
3.1.4 Ameaças.....	5
3.2 Local de estágio.....	5
3.2.1 Forças.....	5
3.2.2 Fraquezas.....	8
3.2.3 Oportunidades.....	9
3.2.4 Ameaças.....	12
4. CASOS CLÍNICOS.....	12
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	13
6. BIBLIOGRAFIA.....	14
7. ANEXOS.....	15

PARTE II - “DOENÇA DE PARKINSON: MECANISMOS DE NEURODEGENERAÇÃO E A INFLUÊNCIA DO GÉNERO”

LISTA DE ABREVIATURAS.....	19
RESUMO.....	21
ABSTRACT.....	22
1. INTRODUÇÃO.....	23
2. DOENÇA DE PARKINSON.....	23
2.1 Enquadramento histórico.....	23
2.2 Epidemiologia.....	24
2.3 Etiologia e fatores de risco.....	25
2.4 Fisiopatologia.....	26
2.5 Mecanismos de neurodegeneração.....	27
2.5.1 Disfunção da mitocôndria.....	27
2.5.2 Stresse nitroxidativo.....	29
2.5.3 Neuroinflamação.....	31
2.6 Vulnerabilidade dos neurónios dopaminérgicos da <i>substantia nigra</i>	32
2.7 Sintomatologia.....	33
2.7.1 Sintomas motores.....	34
2.7.1.1 Bradicinesia.....	35
2.7.1.2 Tremor de repouso.....	35
2.7.1.3 Rigidez.....	35

2.7.2 Sintomas não motores.....	36
2.8 Terapêutica.....	36
2.8.1 Levodopa.....	37
2.8.2 Inibidores enzimáticos.....	37
2.8.3 Agonistas dopaminérgicos.....	38
2.8.4 Anticolinérgicos.....	38
2.8.5 Estimulação cerebral profunda.....	39
3. O PAPEL DO GÉNERO NA <i>DOENÇA DE PARKINSON</i>	39
3.1 O género e a epidemiologia da <i>doença de parkinson</i>	39
3.2 O género e os sintomas motores e não motores.....	40
3.3 Os estrogénios, o género e a <i>doença de parkinson</i>	41
3.3.1 Os estrogénios e a dopamina.....	41
3.3.2 Os estrogénios e a proteção dos neurónios dopaminérgicos.....	42
3.3.2.1 Os estrogénios e a mitocôndria.....	42
3.3.2.2 Os estrogénios e a microglia.....	43
3.3.2.3 Os estrogénios e o stresse oxidativo.....	43
3.3.2.4 Os estrogénios e os fatores neurotróficos.....	43
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
5. BIBLIOGRAFIA.....	45

PARTE I

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA
COMUNITÁRIA**

Orientação: Dr. Diogo Moura

LISTA DE ABREVIATURAS

FM	Farmácia Moura
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVF	Preço de Venda Faturado
PVP	Preço de Venda ao Público
SWOT	Do Inglês, <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

I. INTRODUÇÃO: FARMÁCIA COMUNITÁRIA

A profissão farmacêutica está enraizada na sociedade há séculos, sendo o medicamento o foco central da sua ação. Em associação com muitas outras áreas da saúde, a atividade farmacêutica desempenha um notório e imprescindível papel na comunidade.

A Farmácia Comunitária representa a face mais visível da profissão e é o primeiro lugar onde as pessoas recorrem em questões de saúde. O/A farmacêutico/a, dotado de um elevado domínio sobre o medicamento e acompanhado de uma extrema responsabilidade como agente de saúde pública, deve colocar o bem-estar e a saúde dos utentes como primeira prioridade. Com o passar do tempo e de forma crescente e gradual, o ato farmacêutico tem assumido funções que ultrapassam o seu papel como técnico do medicamento. O Aconselhamento Farmacêutico, assumindo como principal foco o utente, é o pilar estrutural da relação farmacêutico/a-utente e deve ser encarado com o máximo de responsabilidade, de forma a procurar a farmacoterapia mais indicada, com a segurança e efetividade exigidas.

Decorrido grande parte do curso, capaz de nos ceder as bases para este exercício, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) aproxima-se do término. Nesta última fase, concede-nos a oportunidade de entrar no mundo real do mercado de trabalho e de nos preparar como profissionais para o futuro.

No meu caso, realizei o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, contemplando a carga de 810 horas de serviço que tiveram início a 17 de setembro de 2019 e terminaram a 29 de fevereiro de 2020. Prontificados desde o início em me proporcionar o estágio curricular, a Farmácia Moura (FM) foi o local que escolhi para estagiar, sob a orientação do Dr. Diogo Moura, Farmacêutico Substituto.

O presente relatório será redigido e separado em duas análises SWOT: a primeira descreverá os pontos fortes (*Strengths*), fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) em relação ao meu desempenho durante o estágio curricular e a última uma análise destinada ao local de estágio.

2. CARACTERIZAÇÃO DA FARMÁCIA MOURA

Com presença centenária na vida dos Tondelenses, a Farmácia Moura acompanhou e interveio na saúde de várias gerações de utentes.

Situa-se na Praça do Comércio, espaço bastante movimentado da cidade. No lado oposto de um estabelecimento dos correios e de uma Escola Profissional, a farmácia posiciona-se num local estratégico, rodeado de vários serviços de comércio.

Ao longo dos anos, as instalações têm sofrido obras e remodelações, tornando o espaço maior, mais funcional e apelativo.

Atualmente possui duas salas reservadas, destinadas a consultas e outros cuidados de saúde. O espaço destinado ao atendimento público encontra-se amplo, com as gôndolas e lineares dispostos em harmonia.

Para o bom funcionamento da farmácia, contribui uma competente equipa técnica, constituída por sete elementos:

- Dr. Jorge Moura, Diretor Técnico e Proprietário;
- Dr. Diogo Moura, Farmacêutico Substituto;
- Dra. Cátia Correia, Farmacêutica;
- Mário Marques, Técnico de farmácia;
- Paulo Mendes, Técnico de farmácia;
- Luís Ferreira, Técnico de farmácia;
- Carina Dias, Técnica de farmácia.

3. ANÁLISE SWOT

3.1 DESEMPENHO NO ESTÁGIO

3.1.1 FORÇAS

- Capacidade de resiliência.
- Elevado sentido de responsabilidade e companheirismo perante o grupo.
- Boa capacidade de relacionamento com a equipa.
- Sentido de iniciativa própria.
- Facilidade na cativação do utente.

3.1.2 FRAQUEZAS

- Elevada dificuldade no autocontrolo emocional.
- Dificuldade em aceitar situações de injustiça.
- Forte dificuldade em lidar com falhas.
- Fraco grau de confiança.

3.1.3 OPORTUNIDADES

- Aplicação dos valores e princípios enquanto pessoa.
- Possibilidade de pôr em prática alguns dos conhecimentos teóricos.
- Inteirar-me do gosto pessoal com o próprio exercício de Farmacêutica Comunitária.
- Fortalecimento da postura perante situações mais difíceis de gerir.

3.1.4 AMEAÇAS

- Elevado número de horas de estágio.
- Público difícil e pouco flexível em dar oportunidade.

3.2 LOCAL DE ESTÁGIO

3.2.1 FORÇAS

- Remodelação e Expansão da farmácia

A FM sofreu obras e remodelações recentemente que a tornaram bastante mais ampla, apelativa e moderna. Transformou-se num espaço mais harmonioso, com uma nova disposição dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e dos produtos de saúde e bem-estar, facilitando a dinâmica com o utente e a atividade dos próprios profissionais. Permitiu a criação de espaços mais reservados, destinados aos diferentes serviços prestados pela farmácia.

- Equipa Técnica

A minha integração na equipa revelou-se bastante descomplicada e sem sacrifício. Juntamente com o espírito de responsabilidade e com as obrigações que competiam a cada um dos profissionais, o ambiente criado pela equipa era extremamente saudável e acolhedor. Desde o início, senti sempre uma elevada recetividade no esclarecimento das minhas dúvidas e uma grande disponibilidade para me ensinarem novos conhecimentos, incentivando-me a novos desafios e objetivos. Indubitavelmente, mostraram ser uma mais-valia para o meu desempenho.

- Backoffice

Quando refletimos sobre o trabalho exercido pelos farmacêuticos na farmácia comunitária remetemos o pensamento, de imediato, para o atendimento ao público, acompanhado do

aconselhamento farmacêutico. Contudo, existe uma panóplia de conhecimentos no *backoffice* que, forçosamente, têm de ser adquiridos e que são indispensáveis para um bom atendimento e uma resposta eficaz às necessidades dos utentes. Saber rececionar encomendas, proceder ao seu registo no sistema, retificar validades, Preço de Venda Faturado (PVF), Preço de Venda ao Público (PVP), margens comerciais e aplicar descontos, se necessário, bem como proceder ao armazenamento dos produtos/medicamentos nos devidos locais, são algumas das competências necessárias para exercer o ato farmacêutico na plenitude.

Como estagiária e tendo sido explicada a profunda necessidade em iniciar o trabalho na parte “não visível” da farmácia, fiquei responsável pelas seguintes tarefas, recebendo auxílio da equipa, sempre que surgiam dúvidas:

- receção de encomendas, com interpretação das faturas ou guias de remessa correspondentes;
- análise da integridade das embalagens rececionadas, retificação do número de embalagens inseridas na fatura e as realmente recebidas, do prazo de validade, do Preço Impresso na Cartonagem (PIC);
- armazenamento de produtos no frio, logo que possível, nos casos em que se aplicava;
- arquivo das faturas;
- verificação, controlo e recolha de prazos de validade a expirar.

Perto do término do estágio entendi na perfeição a necessidade primária do *backoffice*. Familiarizar-me com as diferentes cartonagens para um mesmo medicamento, com os vários nomes comerciais para um mesmo princípio ativo, conhecer os vários produtos existentes na farmácia, bem como o lugar do seu armazenamento, permite agilizar o momento do atendimento e, conseqüentemente, agradar o utente no que diz respeito ao tempo de espera.

- Protocolos

✓ VALORMED

Com um enorme contributo para a preservação do ambiente e para a proteção da saúde pública, o Valormed® consiste num sistema de gestão, sem fins lucrativos, que se compromete a recolher e a tratar os resíduos de medicamentos fora de prazo, bem como das embalagens vazias.

Durante o estágio, sempre que possível, preparava a devolução do contentor, assim que este se encontrava repleto. Procedia ao registo no Sifarma, introduzindo o código específico,

e solicitava a assinatura do comprovativo ao farmacêutico presente, bem como à pessoa responsável no momento da recolha.

Constatei que o público mais idoso, principalmente os portadores de várias patologias crónicas e, conseqüentemente, os mais assíduos na “visita” à farmácia, apresentava um notório compromisso relativamente a esta sensibilização.

✓ **Cartão Saúde**

Este cartão possibilita ao utente acumular pontos por cada compra que realize em produtos de saúde e bem-estar, MNSRM e serviços farmacêuticos. Por sua vez, estes pontos podem ser trocados diretamente por produtos existentes no catálogo de pontos ou podem ser transformados em vales de dinheiro possíveis de serem abatidos na conta da farmácia.

A FM, tal como muitas outras farmácias que decidiram fazer parte do grupo das Farmácias Portuguesas, aderiu ao cartão Saúde. Ao longo do estágio deparei-me com diferentes opiniões em relação ao mesmo, tendo prevalecido a satisfação do público no que diz respeito ao seu uso.

- Consultas (Nutrição, Podologia)

A vertente das consultas permite uma troca de conhecimentos entre grupos multidisciplinares, assim como privilegia o papel do farmacêutico na relação entre o utente e o profissional de saúde em questão. No desempenhar do seu papel diário, o farmacêutico é detentor de um melhor conhecimento do utente, facilitando o seu elo de ligação com o profissional.

Por outro lado, possibilita um benefício mútuo, no sentido em que proporciona um aumento das vendas dos produtos relacionados com a área específica, um escoamento dos mesmos por parte da farmácia e oportunidades de *cross-selling*.

- Metodologia Kaizen

O conceito *Kaizen* permite às diferentes empresas, neste caso específico às farmácias, utilizar uma metodologia capaz de proporcionar uma melhoria contínua e, conseqüentemente, obter o máximo de eficiência do trabalho executado.

Durante o estágio tive oportunidade de assistir a diversas reuniões entre a equipa e o consultor que visita a FM, o Dr. Néilson Santos. Estas reuniões possibilitavam reunir o feedback dos vários elementos da equipa no que diz respeito a mudanças introduzidas e aos resultados observados.

Passo a citar alguns métodos adotados pela FM no seguimento desta filosofia:

- Criação de divisões com diferentes cores na parede, destinando um tópico a cada uma: campanhas (Anexo I), indicadores, tarefas atribuídas a cada elemento da equipa;
- Divisão da bancada por cores com o objetivo de proporcionar um maior controlo dos stocks no momento da reposição nas gavetas (Anexo 2);
- Identificação das gavetas para uma maior organização do material (Anexo 3);
- Divisão do frigorífico por cores, destinando cada prateleira a um grupo específico de medicamentos (Anexo 4);
- Criação de um espaço com maior visibilidade para dispor os produtos com o prazo de validade perto do término, permitindo aumentar a possibilidade de venda;
- Envio de mensagem aos utentes com o intuito de divulgar campanhas e rastreios.

Sem dúvida, este elo de ligação entre a farmácia e os serviços de consultoria permitiram-me ter noção que, neste tipo de serviço, existem inúmeras especificidades indispensáveis para o seu sucesso, especificidades essas que ultrapassam o atendimento ao público e o trabalho desempenhado na linha da frente.

- Estupefacientes e psicotrópicos

Estes medicamentos possuem uma legislação apropriada e obrigam a um controlo muito exigente e uma verificação muito rigorosa. Durante a dispensa, e na posterior faturação, ocorrem um conjunto de procedimentos obrigatórios e de extrema importância. No ato da dispensa, os dados recolhidos incluem a apresentação obrigatória da identificação do utente que está a adquirir os medicamentos e o nome do utente para quem eles são dirigidos. Procede-se à assinatura dos documentos, sendo estes, posteriormente, arquivados em local adequado.

3.2.2 FRAQUEZAS

- Falta de estacionamento perto da farmácia

De facto, cada vez é mais perceptível o ritmo alucinante e stressante do quotidiano das pessoas. Incontestavelmente, a falta de estacionamento perto da farmácia coloca a mesma numa situação de desvantagem. Ao longo do estágio, diversos foram os momentos em que a equipa técnica sentiu necessidade de gerir e contornar situações desencadeadas por este fator limitante. Para além de poder contribuir para uma redução do número de utentes que se dirigem à farmácia, também se torna um fator desestabilizador no trabalho dos profissionais.

- Reduzida entrega ao domicílio

Apesar da FM demonstrar interesse por iniciar as entregas ao domicílio, alguns obstáculos dificultam e atrasam esta decisão. No entanto, durante o estágio assisti a diversos momentos em que elementos da equipa se aperceberam da necessidade de ajuda neste sentido e se comprometeram a entregar os medicamentos. Certamente, a não prestação deste serviço pode colocar a farmácia em desvantagem em relação às restantes existentes nas proximidades. Uma das muitas razões possíveis para a necessidade deste serviço por parte dos utentes prende-se pelo facto de muitos não conseguirem sair de casa, nem terem alguém que os auxilie.

- Ceticismo dos utentes em relação ao estagiário

Na elevada heterogeneidade do público que recorre à farmácia, deparei-me com uma grande diversidade de reações. Desde pessoas que se mostravam prontas a colaborar com o meu trabalho e que me deixavam mais tranquila no atendimento, a utentes que demonstravam enorme desconfiança e que, mesmo não exigindo, preferiam ser atendidos por outro profissional. Senti uma certa falta de tolerância e dificuldade por parte dos utentes em conceder oportunidade de aprender. Contudo, quero realçar, que a faixa etária dos idosos se distinguiu das demais neste voto de confiança.

- Perfil dos utentes

Sendo a FM uma das farmácias mais antigas da cidade, a grande maioria dos utentes pertence à classe mais idosa, à qual estão associadas, predominantemente, as patologias crónicas e, por sua vez, uma medicação regular. Perante este cenário e tendo em conta os interesses de compra deste grupo populacional, a conquista de clientes mais jovens, capazes de revelar interesse pelos mais diversos produtos que a farmácia pode oferecer, torna-se crucial na manutenção da rentabilidade da mesma.

3.2.3 OPORTUNIDADES

- Formações

Sem dúvida, a oportunidade de assistir a diversas formações durante o estágio, internas e externas à farmácia, proporcionou-me a aquisição de novos conhecimentos e permitiu a aproximação com várias marcas de produtos, com forte presença ao nível da farmácia comunitária. A FM possibilitou-me acompanhar a equipa técnica nas diferentes formações, enriquecendo os meus conhecimentos teóricos e alargando novas perspetivas.

Adicionalmente, a interação com diversos profissionais, dotados de inúmeras competências, fomenta o nosso espírito crítico e solidifica a nossa postura enquanto jovens iniciadores no mercado de trabalho.

Assisti a formações externas à farmácia da *Arkopharma* e da *Perrigo*. Nas instalações da FM tive oportunidade de assistir a uma reunião sobre a gama da *Avène* e outra sobre produtos veterinários, estando a cargo da *Globalvet*.

De forma a fomentar a interação entre a equipa técnica e de aumentar os conhecimentos relativamente a várias temáticas, a farmácia, habitualmente, propõe aos elementos da equipa para desenvolverem uma breve apresentação sobre um produto ou tema à escolha. Sendo assim, e tendo oportunidade de participar nesta atividade recorrente da farmácia, desenvolvi um *powerpoint* sobre a temática “Conjuntivite”. A escolha deste tema baseou-se no facto de me aperceber que os MNSRM da secção da oftalmologia suscitavam algumas dúvidas nos aconselhamentos farmacêuticos durante o atendimento.

- Dinamismo da farmácia

Ao longo deste período, desenvolveram-se várias iniciativas no sentido de fomentar o interesse do público pela farmácia e de criar um ambiente acolhedor e apelativo, capaz de incentivar à aquisição de produtos. O lema da farmácia centrou-se na criatividade e inovação focando, sempre, um único objetivo: cativar os utentes e satisfazê-los.

Destinámos um fim de semana, o qual intitulámos de *Black Weekend*, a promoções bastante atrativas em diversas gamas a nível da dermocosmética e outros produtos, decorando a farmácia (gôndolas, lineares, balcões e montras) de acordo com a temática (Anexo 5). Como forma de nos destacarmos pela diferença, reservámos a nossa bata usual de trabalho durante os três dias de campanha, substituindo-a por uma t-shirt preta, alusiva ao tema. Durante a época natalícia, o espaço foi decorado a rigor, proporcionando um ambiente de entreajuda entre os elementos da equipa e de satisfação com os utentes (Anexo 6).

- Serviços farmacêuticos

Há algum tempo que a farmácia comunitária não se dedica meramente à dispensa de medicamentos, venda de MNSRM e outros produtos. De forma assídua, a farmácia é vista como um local de referência onde os utentes podem solicitar conselhos de saúde e controlar determinados parâmetros essenciais ao próprio bem-estar. De entre os inúmeros indicadores possíveis de controlar, pude experienciar os seguintes ao longo do estágio: determinação do peso corporal, pressão arterial e determinação dos parâmetros bioquímicos, nomeadamente, glicémia, colesterol total, triglicéridos, HDL e LDL. Com uma maior periodicidade

relativamente a todos os serviços, os utentes procuravam medir a pressão arterial, tendo sido neste que eu mais intervim. De maneira a não falsear os resultados, pedia aos utentes que relaxassem durante algum tempo na cadeira que estava ao dispor e, posteriormente, procedia à medição na sala reservada para o fim.

- Preparação de manipulados

Durante o estágio assisti à preparação de um manipulado constituído por pomada Dermovate® e vaselina salicilada.

- Preparação Individualizada de Medicação (PIM)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em cada dois cidadãos sujeitos a terapêutica crónica, um deles não toma de forma correta a medicação. Sendo uma das funções centrais do farmacêutico proporcionar e assegurar uma correta, segura e efetiva utilização do medicamento, foi redigida uma Norma Geral que auxilia os farmacêuticos que prestam ou pretendem iniciar a prestação do serviço de PIM, previsto por Lei na Portaria nº 97/2018.

Tendo um protocolo estabelecido com o Lar *Boa Esperança* (Caramulo) a FM, semanalmente, procedia à PIM de todos os idosos residentes no lar. Adicionalmente, e com o objetivo de, futuramente, alargar o serviço, a farmácia prestava PIM a alguns utentes.

Estando ciente do enorme contributo desta tarefa para o enriquecimento do meu estágio demonstrei, desde o início, grande entusiasmo e curiosidade para a sua execução.

O principal objetivo deste serviço reflete-se no aumento da adesão à terapêutica e na redução de possíveis erros na sua administração, obrigando ao profissional que o executa um elevado grau de concentração e responsabilidade. De forma a minimizar os erros e por se tratar de um processo que exige o máximo de rigor, no final da preparação da medicação, procedia-se a uma segunda verificação que ficava à responsabilidade de outro elemento da equipa. (Anexo 7). Estando ciente da exigência desta tarefa, não tenho dúvidas da mais-valia desta experiência no decorrer do estágio. Fomentou a minha entrega e estimulou o meu nível de compromisso.

- Revisão de receitas manuais

Apesar de serem cada vez menos usadas em detrimento das receitas eletrónicas, as receitas manuais ainda são uma ferramenta de trabalho para muitos médicos, tornando-se essencial a aprendizagem de uma correta análise das mesmas. Com a ajuda dos elementos da equipa conferi o receituário manual efetuando, caso necessário, as devidas correções.

3.2.4 AMEAÇAS

- Rutura nos stocks

Diversos foram os momentos de insatisfação por parte dos utentes desencadeados pela situação atual de *stocks* esgotados nos distribuidores. Para as pessoas que necessitam de determinado medicamento, torna-se difícil compreender alguns dos momentos de impasse da farmácia criados pela indisponibilidade do mesmo. Inevitavelmente, esta situação origina inúmeros constrangimentos para ambos, farmácia e utente. Por outro lado, prejudica, em muito, a fidelização dos utentes.

- Pedidos de MSRM sem receita

Assisti a alguns pedidos de dispensa de MSRM, nomeadamente antibióticos. São situações que requerem uma boa gestão no diálogo com o utente, em tom de aconselhamento, com o intuito de o sensibilizar e consciencializar para o perigo da dispensa de antibióticos. Este cenário pode deixar em desvantagem a farmácia, uma vez que, na maioria das vezes, os utentes não percebem a nossa tentativa de sensibilização e optam por se dirigir a uma farmácia concorrente, tentando adquirir o medicamento sem receita médica.

4. CASOS CLÍNICOS

Caso Clínico 1

L.G., sexo feminino, 24 anos, deslocou-se à farmácia e exprimiu que, ultimamente, passava o tempo todo na casa de banho, urinando pouco de cada vez. Quando questionada, a jovem afirmou sentir “ardor” a urinar. Pela descrição, explicou-se à utente que se trataria de uma infeção urinária. Antes de qualquer aconselhamento da nossa parte, a utente mencionou que preferia uma solução “mais natural”. Na sequência do pedido, aconselhou-se um suplemento de arando vermelho e recomendou-se a ingestão diária de água. Aconselhou-se a utente a dirigir-se ao médico, caso os sintomas persistissem por mais de três dias.

Caso Clínico 2

J.G., sexo masculino, 41 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de mau estar, dores de garganta e congestão nasal. Questionou-se relativamente a medicação habitual e o utente respondeu negativamente. Referiu não conseguir engolir comprimidos. Aconselhou-se Griponal[®], comprimidos efervescentes (paracetamol 500 mg + 4 mg clorofenamina), 3 vezes ao dia de 6 em 6 horas, durante 3 dias, sugerindo-se pastilhas para as dores de garganta,

Streptfen® com ação anti-inflamatória e analgésica. Como medidas não farmacológicas aconselhou-se a toma de chás de limão com mel para suavizar a garganta e evitar espaços excessivamente quentes. Alertou-se para a necessidade de se dirigir ao médico caso os sintomas persistissem por mais de três dias.

Caso Clínico 3

C.S., sexo feminino, 33 anos, dirigiu-se à farmácia e queixou-se de uma tosse seca irritante que não lhe permitia descansar devidamente. Questionou-se se tinha tido febre ou constipação recentemente, respondendo que sim, na semana anterior. Voltou-se a questionar sobre a presença de expetoração difícil de expulsar e a senhora referiu que, na verdade, sentia alguma coisa. Aconselhou-se o Exxelir® (acetilcisteína 600 mg), um comprimido por dia, de preferência à noite, para fluidificar a expetoração e facilitar a sua expulsão. Alertou-se para o aumento de tosse nos primeiros dias, informando que seria normal. Caso a tosse persistisse por mais de três dias devia dirigir-se ao médico.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um estágio curricular, independentemente da área de aplicação, possui como princípio básico integrar-nos num meio o mais semelhante possível com o mercado de trabalho. Digamos que nos oferece um “empurrão” e uma pequena amostra do que o futuro nos reserva. Proporciona-nos a oportunidade de amadurecer e consolidar as nossas competências, não só como alunos e aprendizes, mas também como cidadãos e agentes cívicos, e possibilita-nos colocar em prática alguns conhecimentos teóricos adquiridos na formação académica.

Estou ciente que esta etapa diz respeito a uma pequena porção da minha evolução enquanto profissional e que não revela, por completo, todas as minhas aptidões e qualidades. Trata-se de uma experiência construtiva, como muitas outras que espero ter ao longo da vida.

Destaco, ainda, a contribuição de toda a equipa técnica da Farmácia Moura e agradeço toda a dedicação e empenho nesta fase tão significativa do meu percurso académico.

6. BIBLIOGRAFIA

FARMÁCIAS PORTUGUESAS – [Acedido a 22-06-2020]. Disponível na internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>

GLINTT – [Acedido a 23-06-2020]. Disponível na internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/CGF.aspx>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – [Acedido a 24-06-2020]. Norma Geral para a Preparação Individualizada de Medicação

VALORMED – [Acedido a 22-06-2020]. Disponível na internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>

ANEXOS

ANEXO 1 - Divisão da parede por cores



ANEXO 2 - Divisão da bancada por cores consoante os stocks



ANEXO 3 - Identificação das gavetas



ANEXO 4 - Divisão do frigorífico por cores



ANEXO 5 - Decoração da ilha para a temática *Black Weekend*



ANEXO 6 - Decoração da farmácia para a Época Natalícia



ANEXO 7 - Preparação Individualizada da Medicação (PIM)



PARTE II

“DOENÇA DE PARKINSON: MECANISMOS DE NEURODEGENERAÇÃO E A INFLUÊNCIA DO GÊNERO”

Orientação: Professora Doutora Carla Nunes

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE	Anti-inflamatório não esteróide
ATP	Adenosina 5'-trifosfato
BDNF	Fator Neurotrófico derivado do Cérebro, do Inglês <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BHE	Barreira hematoencefálica
Ca ²⁺	Cálcio
COMT	Catecol-O-metil-transferase
COMTIs	Inibidores da Catecol-O-metil-transferase
COX-2	Ciclooxigenase-2
DA	Agonistas da dopamina, do Inglês, <i>Dopamine agonist</i>
DAT	Transportadores da dopamina, do Inglês, <i>Dopamine Transporter</i>
DBS	Estimulação cerebral profunda, do Inglês, <i>Deep brain stimulation</i>
DOPAL	3,4-dihidroxifenilacetaldeído
DP	Doença de Parkinson
GNDF	Fator Neurotrófico derivado da Glia, do Inglês, <i>Glial Cell-derived Neurotrophic Factor</i>
GPx	Glutatioão Peroxidase
GSH	Glutatioão na forma reduzida
GWAS	Do Inglês, <i>Genome wide association studies</i>
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogénio
IFN	Interferon
IL	Interleucina
iNOS	Sintase do óxido nítrico indutível, do Inglês, <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MAO	Monoamina oxidase
MPDP+	1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridínio
MPP+	1-metil-4-fenilpiridínio

MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
mtDNA	DNA mitocondrial
mtNOS	Sintase do óxido nítrico mitocondrial, do Inglês, <i>Mitochondrial nitric oxide synthase</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
•NO	Óxido Nítrico
NOS	Sintase do óxido nítrico, do Inglês, <i>Nitric oxide synthase</i>
O ₂	Oxigénio Molecular
O ₂ •-	Radical anião superóxido
OH•	Radical hidroxilo
6-OHDA	6-hidroxi-dopamina
ONOO ⁻	Peroxinitrito
RNS	Espécies Reativas de Nitrogénio, do Inglês, <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio, do Inglês, <i>Reactive Oxygen Species</i>
α-sin	α-sinucleína
SN	<i>Substantia nigra</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNpc	<i>Substantia nigra pars compacta</i>
SOD	Superóxido Dismutase
TH	Tirosina hidroxilase
TNF	Fator de Necrose Tumoral, do Inglês, <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VTA	Área tegmental ventral, do Inglês, <i>Ventral tegmental area</i>

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. Trata-se de uma doença extremamente incapacitante devido, principalmente, ao grave comprometimento motor, tendo um tremendo impacto negativo, não só, na qualidade de vida dos doentes, mas também, dos seus familiares e cuidadores.

Apesar da intensiva investigação que tem sido realizada no âmbito da DP, a sua etiologia permanece essencialmente desconhecida. No entanto, nos dias de hoje, é amplamente aceite que a maior parte dos casos se deve a um complexo *interplay* envolvendo o envelhecimento, fatores genéticos e ambientais. Além do mais, a disfunção mitocondrial, o stresse nitroxidativo e a neuroinflamação têm sido apontados como mecanismos centrais na neurodegeneração.

Não existe ainda uma cura para a DP, sendo que as estratégias terapêuticas atualmente utilizadas visam apenas controlar a sintomatologia e proporcionar uma melhor adaptação do doente à condição patológica.

Atualmente, é sabido que o género influencia de forma crítica a incidência e o fenótipo da DP, bem como a resposta à terapêutica.

O principal objetivo desta monografia é elucidar, não só, o papel de alguns mecanismos moleculares na degeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos, como também, a influência do género no desenvolvimento e decurso da DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, disfunção mitocondrial, stresse nitroxidativo, neuroinflamação, terapêutica, género.

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. It is an extremely disabling disease due to the severe motor impairment, which negatively impact not only in the patients' life quality, but also of their relatives and caregivers.

Despite the research that has been developed in the PD field, its aetiology remains essentially unknown. However, currently, it is widely accepted that the majority of the cases are due to a complex interplay involving ageing, genetic and environmental factors. Moreover, mitochondrial dysfunction, nitroxidative stress and neuroinflammation are considered central mechanisms in neurodegeneration.

PD has no cure yet and the current therapeutic strategies only intent to control the symptomatology and to provide a better adaptation of the patient to his/her pathological condition.

Currently, it is known that the gender critically influences the incidence and the phenotype of the PD, as well as the treatment response.

The main goal of this monography is to highlight not only the role of some molecular mechanisms in the degeneration and death of the dopaminergic neurons, but also the importance of gender in the progression of the PD.

Keywords: Parkinson's Disease, mitochondrial dysfunction, nitroxidative stress, neuroinflammation, treatment, gender.

I. INTRODUÇÃO

As doenças neurológicas são uma das principais causas de incapacidade a nível mundial. Neste contexto, importa referir que a doença de Parkinson (DP) foi a doença neurológica que, entre 1990 e 2016, mais cresceu em termos de prevalência, incapacidade e mortalidade (Ray Dorsey *et al.*, 2018). Este crescimento tem sido atribuído, fundamentalmente, à evolução dos métodos de deteção e diagnóstico da doença, ao envelhecimento da população, aumento da esperança média de vida e ao presente cenário de industrialização que, possivelmente, influenciou e favoreceu a exposição a determinados fatores ambientais (Armstrong and Okun, 2020).

A DP é uma doença neurodegenerativa que se caracteriza, essencialmente, pelo aparecimento de sintomas motores, os quais ocorrem devido à degeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos na *substantia nigra pars compacta* (SNpc), desencadeando o aparecimento de sintomas motores característicos desta patologia (Wakabayashi *et al.*, 2013).

Embora a causa da morte neuronal na DP permaneça ainda enigmática, é atualmente aceite que a etiologia da maior parte dos casos envolve uma complexa interação entre o envelhecimento, fatores ambientais e suscetibilidade genética, da qual resultam mecanismos disfuncionais, tais como disfunção mitocondrial, stresse nitroxidativo e neuroinflamação, os quais desempenham um papel chave na neurodegeneração (Pang *et al.*, 2019).

2. DOENÇA DE PARKINSON

2.1 Enquadramento histórico

James Parkinson foi um médico inglês. Para além da Medicina, Parkinson nutria um grande interesse por áreas como a Geologia e a Paleontologia e era, também, um ativista político. Assistindo à demolição da sua própria casa por razões políticas (Figura 1), Parkinson ficou de tal modo desiludido com a política, que decidiu dedicar-se inteiramente à Medicina, publicando diversos trabalhos médicos (Goedert e Compston, 2018). Em 1817, publicou um dos seus estudos mais importantes, “*Essay on the Shaking Palsy*” (Figura 2), o qual marcou o início do reconhecimento da patologia que viria a ser designada pelo seu próprio nome: *Doença de Parkinson* (Parkinson, 2002).

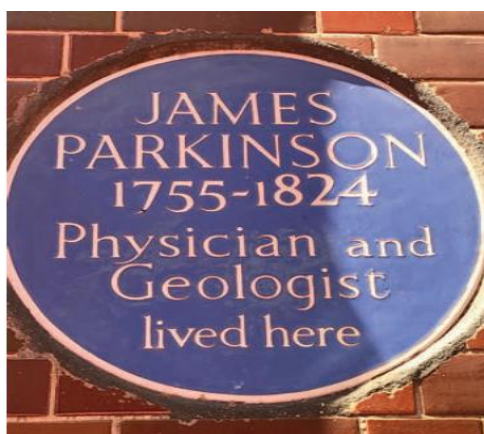


Figura 1. Placa de homenagem a James Parkinson onde outrora fora a sua casa (Hoxton Square, Londres) (retirado de Goedert e Compston, 2018).

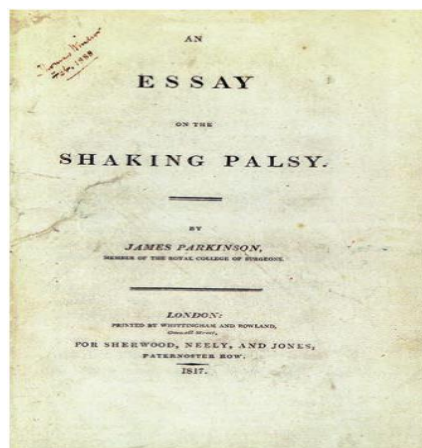


Figura 2. Capa da publicação “Essay on the Shaking Palsy” (Goedert e Compston, 2018).

Este estudo englobou um universo de seis indivíduos que, segundo Parkinson, evidenciavam sintomas de natureza degenerativa: “Movimento involuntário trémulo, com força muscular diminuída, em partes não ativas, mesmo quando suportadas; com uma propensão de curvatura do tronco para a frente e aceleração do ritmo da caminhada; com sentidos e intelecto permanecendo ilesos” (Parkinson, 2002).

Embora, só recentemente, seja amplamente reconhecido que os doentes de Parkinson, além de sintomas motores apresentam, também, importantes sintomas não motores (desregulação do sono, disfunção cognitiva, distúrbios no humor, disfunção gastrointestinal e dor), os quais causam um grande impacto negativo na sua qualidade de vida, Parkinson, já tinha reconhecido no seu estudo alguns destes sintomas não motores (“*sleep becomes disturbed*” e “*torpid bowels*”), o que enaltece ainda mais o seu trabalho.

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde, em homenagem a James Parkinson, estabeleceu o dia 11 de abril, dia do seu nascimento, como “O Dia Mundial da Doença de Parkinson”. Em 1980, um floricultor holandês portador da DP, desenvolveu uma tulipa vermelha e branca, a qual foi intitulada de tulipa James Parkinson. A 11 de abril de 2005, na IX Conferência do dia mundial da DP no Luxemburgo, esta tulpina passou a ser considerada o símbolo mundial da DP (Goedert and Compston, 2018).

2.2 Epidemiologia

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ficando apenas atrás da doença de Alzheimer (Poewe *et al.*, 2017).

Estima-se que a nível mundial a incidência da DP possa variar entre 5 a >35 novos casos por 100 000 indivíduos por ano. Esta doença raramente se manifesta antes dos 50 anos. No

entanto, entre a sexta e a nona década de vida a sua incidência aumenta cerca de 5 a 10 vezes (Poewe *et al.*, 2017).

A prevalência desta doença encontra-se, também, relacionada com a idade, afetando aproximadamente 1-3% da população acima dos 65 anos, percentagem que aumenta para cerca de 5% nos indivíduos com mais de 85 anos (Cerri, Mus, and Blandini, 2019). Apesar da DP estar presente em todo o mundo, estudos demonstram menores taxas de prevalência em países asiáticos e africanos (Gasser, Wichmann e DeLong, 2015).

A esperança média de vida dos doentes de Parkinson é cerca de 15 anos após o início dos sintomas. Embora na primeira década após o início da doença não se verifique um aumento da mortalidade, após este período de tempo, este indicador parece duplicar comparativamente à população geral (Poewe *et al.*, 2017). A mortalidade resulta essencialmente de infeções respiratórias, embolismo pulmonar e complicações associadas a quedas (Torsney and Forsyth, 2017).

Interessantemente, a DP é duas vezes mais comum nos homens do que nas mulheres. Este predomínio nos homens, tal como será discutido no capítulo 3, pode dever-se, entre outros mecanismos, ao efeito protetor das hormonas sexuais femininas (Poewe *et al.*, 2017).

2.3 Etiologia e Fatores de Risco

Apesar da vasta investigação realizada no âmbito da DP, a sua etiologia permanece essencialmente por esclarecer. Efetivamente, a maior parte dos casos de DP são idiopáticos (DP esporádica), sendo que apenas 5-10% dos casos estão associados a mutações em determinados genes (DP familiar) (Balestrino and Schapira, 2020; Fernagut, 2016).

Atualmente, a hipótese mais consensual entre a comunidade científica é a de que a maior parte dos casos de DP resulta de uma complexa interação entre fatores ambientais, suscetibilidade genética e envelhecimento (Fernagut, 2016).

O envelhecimento representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de DP, não se encontrando, no entanto, o seu papel ainda bem esclarecido (Bennett *et al.*, 1996). Com o envelhecimento verifica-se uma diminuição do volume da SN em humanos e primatas (Chu *et al.*, 2006). Estima-se, também, que o número de neurónios na SN em indivíduos saudáveis diminua cerca de 7-9% por década (Ma *et al.*, 1999). Além do mais, o processo normal de envelhecimento envolve uma desregulação de diversos mecanismos, tais como disfunção mitocondrial, stresse oxidativo e neuroinflamação, os quais estão envolvidos na neurodegenerescência (Vanni *et al.*, 2020).

A primeira associação entre fatores ambientais e a DP surgiu quando se constatou o desenvolvimento de sintomas parkinsonianos em toxicod dependentes após administração endovenosa de heroína sintética contaminada com o composto 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (Figura 3) (Langston *et al.*, 1983). Esta revelação foi extremamente marcante e permitiu, posteriormente, a descoberta de outras toxinas ambientais potencialmente envolvidas na etiologia da DP esporádica. Atualmente, diversos estudos têm apontado a exposição ocupacional a herbicidas, pesticidas, solventes e metais, usualmente utilizados em diferentes setores industriais, como fatores de risco para o desenvolvimento de DP (Cerri, Mus, and Blandini, 2019). Efetivamente, alguns estudos epidemiológicos demonstram que trabalhadores agrícolas expostos ao paraquato (herbicida) e à rotenona (pesticida) apresentam um maior risco de desenvolver esta doença neurodegenerativa (Tanner *et al.*, 2009; Tanner *et al.*, 2011). Adicionalmente, a administração de paraquato e rotenona (Figura 3) a ratos e a macacos resultam numa perda significativa de neurónios dopaminérgicos na SNpc e em sintomas parkinsonianos, sendo amplamente utilizados como modelos animais da DP (Zeng, Geng e Jia, 2018). Por outro lado, o tabaco e o consumo de café têm sido associados a um menor risco de desenvolver DP (Liu *et al.*, 2012).

Estudos de associação genética (*Genome wide association studies* - GWAS), sugerem que polimorfismos nos genes envolvidos na DP familiar, nomeadamente nos genes SNCA, MAPT e LRRK2, aumentam o risco de desenvolvimento da DP (Parkinson e Genomics, 2011; Satake *et al.*, 2009).

Interessantemente, o sexo masculino é considerado um proeminente fator de risco no desenvolvimento da DP em todas as faixas etárias e nacionalidades estudadas, sendo que os homens sofrem duas vezes mais da doença comparativamente às mulheres (Gillies *et al.*, 2014).

É importante referir que o envelhecimento, os fatores ambientais e a genética, só por si não são suficientes para causar a doença.

2.4. Fisiopatologia

Os gânglios da base são estruturas cerebrais responsáveis pelo controlo do movimento voluntário, dos quais fazem parte a *substantia nigra* (SN) (Magrinelli *et al.*, 2016).

A DP é uma doença neurodegenerativa que se caracteriza, essencialmente, pela progressiva degeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos na SNpc. Consequentemente, ocorre a diminuição dos níveis de dopamina no estriado, o que leva ao aparecimento de sintomas motores característicos da doença, tais como tremor, bradicinésia, rigidez muscular e comprometimento postural e da marcha (Sonne, Reddy e Beato, 2020).

Comumente, e com a progressão da doença, a neurodegeneração estende-se a outras áreas cerebrais, nomeadamente, áreas envolvidas na memória e cognição. Tal facto, esclarece a razão pela qual muitos doentes com Parkinson com o evoluir da doença apresentam demência e um grave comprometimento cognitivo. (McGregor and Nelson, 2019).

Uma outra característica da DP é a presença de agregados proteicos anormais no citoplasma dos neurónios dopaminérgicos, os corpos de Lewy, sendo o seu principal componente a proteína α -sinucleína (α -sin) (Balestrino and Schapira, 2020). A α -sin é uma proteína que está presente nos terminais pré-sinápticos em associação com as vesículas sinápticas, regulando a sua reciclagem, bem como a libertação dos neurotransmissores, a plasticidade sináptica (fundamental para a aprendizagem e a memória) e o armazenamento da dopamina (Simmons, 2012).

2.5. Mecanismos de neurodegeneração

Embora, atualmente, a patogénese da DP permaneça muito pouco esclarecida, nos últimos anos têm surgido importantes avanços relativamente ao conhecimento dos mecanismos subjacentes à degeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos que ocorrem nesta doença. Neste contexto, é importante realçar que, apesar das formas hereditárias da DP representarem apenas uma pequena percentagem do número total de casos (5-10%), estas têm fornecido informações extremamente relevantes relativamente aos potenciais mecanismos responsáveis pela neuropatologia da doença (Zeng *et al.*, 2018).

Entre os vários mecanismos que têm vindo a ser propostos, a disfunção mitocondrial, o stresse nitroxidativo e a neuroinflamação, têm sido considerados mecanismos centrais na neurodegenerescência (Wang, Liu, and Zhou, 2015; Zeng *et al.*, 2018). Tais mecanismos serão discutidos de seguida.

2.5.1. Disfunção da mitocôndria

A disfunção mitocondrial parece desempenhar um papel chave na neurodegeneração associada à DP.

A associação entre a DP e a disfunção mitocondrial foi estabelecida, pela primeira vez, com a descoberta de que o MPTP causa degeneração dos neurónios dopaminérgicos e induz parkinsonismo em humanos (Langston *et al.*, 1983). Esta neurotoxina atravessa a barreira hematoencefálica (BHE), sendo convertida pela monoamina oxidase (MAO) B das células gliais, a l -metil-4-fenil-2,3-dihidropiridínio (MPDP+), o qual é espontaneamente oxidado a l -metil-

4-fenilpiridínio (MPP+). O MPP+ sofre *uptake* pelos neurónios dopaminérgicos, através dos transportadores da dopamina, acumulando-se na mitocôndria, onde vai inibir o complexo I mitocondrial (Schapira, 2007; Tapias, Mastroberardino, and Maio, 2020).

À semelhança do MPTP verificou-se, também, que pesticidas, como o paraquato e a rotenona, são capazes de, igualmente, inibir o complexo I e provocar parkinsonismo (Schapira, 2007).

Posteriormente, diversos estudos revelaram que os doentes de Parkinson apresentam uma significativa diminuição da atividade do complexo I mitocondrial não apenas na SN, mas também no córtex frontal e tecidos periféricos (Tapias, Mastroberardino, and Maio, 2020).

Diversos estudos demonstraram, ainda, a acumulação de mutações pontuais e deleções no DNA mitocondrial (mtDNA) de doentes de Parkinson (Hauser and Hastings, 2013; Tapias, Mastroberardino, and Maio, 2020). Dado o mtDNA codificar peptídeos que fazem parte dos vários complexos da cadeia transportadora de eletrões (7 subunidades do complexo I, 1 subunidade do complexo III e 3 subunidades do complexo IV), bem como da ATP sintetase (2 subunidades), estas alterações do mtDNA poderão contribuir para o comprometimento da função da cadeia respiratória mitocondrial (Surmeier *et al.*, 2011).

A α -sin alterada parece ter também um impacto significativo na função mitocondrial (Liu *et al.*, 2009; Yu *et al.*, 2007). Neste contexto, um estudo com células de levedura que expressam altos níveis de α -sin (*alfa-sinucleína HiTox*) mostrou que as mitocôndrias destas leveduras sofreram fragmentação, dilatação e produziram espécies reativas de oxigénio (ROS) (Auluck, Caraveo e Lindquist, 2010; Su *et al.*, 2010).

A disfunção mitocondrial resulta numa diminuição da síntese de adenosina 5'-trifosfato (ATP), levando a uma falha energética, o que afeta de forma crítica a função neuronal. Uma falha energética pode, por exemplo, resultar na dissipação do potencial de membrana mitocondrial, abertura do poro de permeabilidade transitória, libertação de fatores apoptogénicos, nomeadamente do citocromo c, ativação de caspases e morte celular (Bondi *et al.*, 2016).

Tal como será discutido de seguida, uma outra consequência da disfunção mitocondrial é o aumento da produção de ROS, o que poderá conduzir a uma situação de stresse nitroxidativo (Akbar *et al.*, 2016).

2.5.2 Stresse nitroxidativo

A disfunção mitocondrial encontra-se intimamente ligada ao stresse nitroxidativo. A mitocôndria é a principal fonte de ROS na célula (Mailloux, 2020; Venditti, Stefano, Di e Meo, Di, 2013).

Em condições fisiológicas, uma pequena quantidade de oxigénio molecular (O_2) usado pela cadeia transportadora de eletrões mitocondrial é reduzido a radical anião superóxido ($O_2^{\cdot-}$). Este radical livre, por ação da enzima superóxido dismutase (SOD), é dismutado a peróxido de hidrogénio (H_2O_2), o qual, por sua vez, é reduzido a água por ação de enzimas, tais como a catalase e as glutatião peroxidases (GPx) (Figura 3-A) (Turrens e Boveris, 1980).

Até recentemente, as ROS, devido à sua capacidade oxidante, foram consideradas espécies exclusivamente tóxicas. Atualmente é sabido que, quando em baixa concentração na célula, estas espécies reativas atuam como moduladores de vias de sinalização redox, participando na regulação de diversas funções celulares (Sies e Jones, 2020).

No entanto, em condições em que a mitocôndria se encontra disfuncional, como é o caso da DP, a quantidade de ROS produzida por este organito celular aumenta significativamente, levando a uma situação de stresse nitroxidativo com alterações estruturais e funcionais de biomoléculas e desregulação de vias de sinalização, o que pode causar danos irreversíveis para a célula (Akbar *et al.*, 2016; Tapias, Mastroberardino, and Maio, 2020).

O H_2O_2 pode reagir com o Fe^{2+} , originando o radical hidroxilo (OH^{\cdot}) (Figura 3-B), provavelmente o radical livre mais reativo *in vivo* (Tapias, Mastroberardino, and Maio, 2020), o qual oxida várias biomoléculas, nomeadamente ácidos nucleicos, proteínas e lípidos (Darden, 2007).

Paralelamente à produção de ROS, a mitocôndria produz, igualmente, espécies reativas de nitrogénio (RNS), nomeadamente o óxido nítrico ($\cdot NO$). O $\cdot NO$ é produzido pela enzima sintase do óxido nítrico (NOS). Este radical livre pode ser produzido na mitocôndria por uma isoforma da NOS, a NOS mitocondrial (mtNOS), mas também pode ser produzido noutros locais celulares ou até noutras células e difundir até este organito celular. Em condições fisiológicas, o $\cdot NO$ é um importante mediador fisiológico, estando envolvido na regulação de diversos processos fisiológicos, tais como a neurotransmissão, acoplamento neurovascular, entre outros. No entanto, quando produzido de forma excessiva ou inapropriada, pode tornar-se tóxico. Neste contexto, existem fortes evidências de que na DP, ocorre um aumento da produção de $\cdot NO$, nomeadamente pela isoforma indutível da NOS (iNOS) na microglia ativada. O $O_2^{\cdot-}$ e o $\cdot NO$ reagem muito rapidamente, formando-se peroxinitrito ($ONOO^-$), uma RNS muito reativa e, portanto, nefasta para a célula, capaz de oxidar e nitrar

várias biomoléculas, alterando a sua função celular. Na mitocôndria, o ONOO^- inativa várias proteínas, incluindo o complexo I mitocondrial, agravando ainda mais a disfunção mitocondrial (Akbar *et al.*, 2016; Gao *et al.*, 2003; Whitton, 2007).

O stresse nitroxidativo poderá, também, promover a oxidação e nitração da α -sin, induzindo a sua agregação (Akbar *et al.*, 2016).

É ainda importante realçar que o próprio metabolismo da dopamina pode contribuir para um aumento da concentração celular de espécies reativas e conseqüente desenvolvimento de stresse oxidativo. Efetivamente, da desaminação oxidativa da dopamina pela MAO, localizada na membrana externa mitocondrial, resulta não só na formação do 3,4-dihidroxifenilacetaldeído (DOPAL), mas também de H_2O_2 (Figura 3-B) (Masato *et al.*, 2019). Do grupo das catecolaminas, a dopamina é a que apresenta maior predisposição para sofrer auto-oxidação, da qual resulta a formação de semiquinonas, quinonas, $\text{O}_2^{\cdot-}$ e H_2O_2 (Figura 3). A dopamina quinona e a dopamina semi-quinona formam aductos com o glutatião reduzido (GSH), um antioxidante celular extremamente relevante, e, também, com resíduos de cisteína em proteínas, alterando a sua funcionalidade (Danielson e Andersen, 2008). Demonstrou-se, ainda, que estes aductos podem inibir o complexo I mitocondrial. Vários estudos evidenciam a presença destes aductos na SN de doentes com Parkinson (Danielson and Andersen, 2008).

Interessantemente, uma específica e significativa depleção de GSH é a alteração bioquímica que mais cedo é possível observar na SN dos doentes de Parkinson. A sua depleção poderá, pois, estar associada ao desenvolvimento de stresse nitroxidativo. Além do mais, a depleção de GSH tem sido associada a uma inibição da atividade do complexo I nas células neuronais (Danielson and Andersen, 2008), bem como a uma diminuição do conteúdo intracelular da proteína anti-apoptótica Bcl-2 (Maiti *et al.*, 2017).

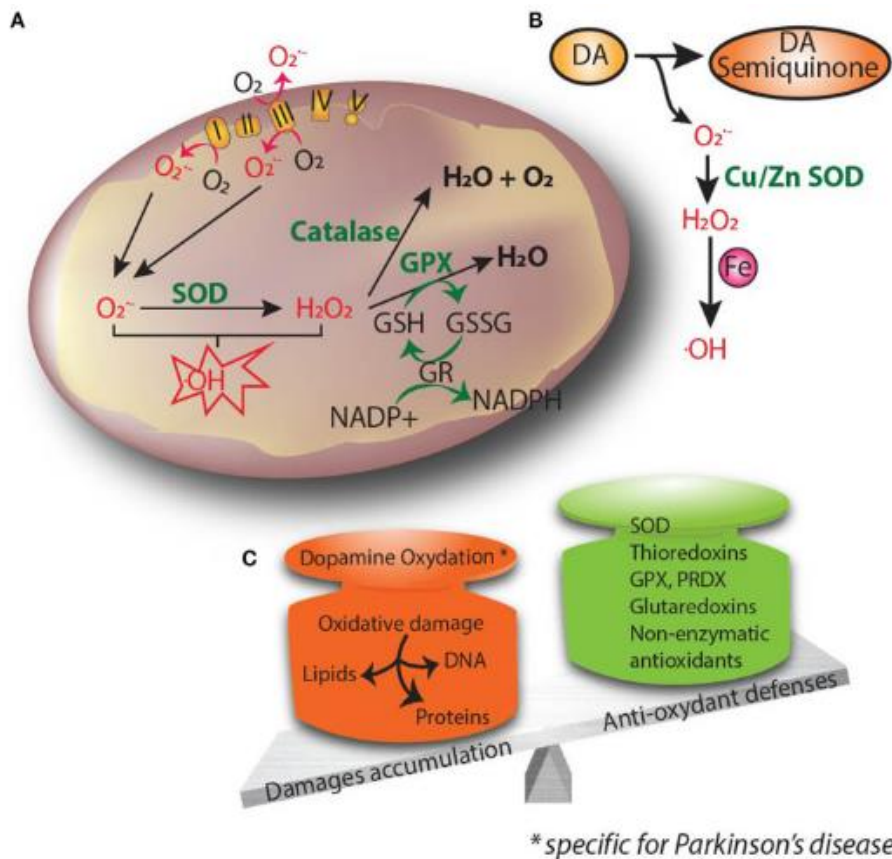


Figura 3. A - Produção de ROS na mitocôndria e ação de enzimas antioxidantes; **B** - Compostos resultantes do metabolismo da dopamina; **C** - Desequilíbrio entre os danos do stresse oxidativo e os mecanismos de defesa antioxidante na DP (Retirado de Tapias, Mastroberardino, and Maio, 2020).

2.5.3 Neuroinflamação

A inflamação é, normalmente, um mecanismo de defesa complexo, desenvolvido pelo organismo, em resposta à perturbação da sua homeostasia. A neuroinflamação diz respeito a processos inflamatórios que ocorrem no sistema nervoso central (SNC) e que envolvem quer a imunidade inata quer a imunidade adaptativa. Embora, normalmente, a neuroinflamação tenha como objetivo restaurar a homeostasia cerebral, em determinadas circunstâncias, pode tornar-se exacerbada e descontrolada, causando danos neuronais irreversíveis (Gelders, Baekelandt, and Van der Perren, 2018).

Inúmeros estudos *post-mortem* e estudos experimentais em animais têm revelado que a neuroinflamação é uma característica marcante na DP (Poewe *et al.*, 2017).

Este mecanismo neurodegenerativo envolve uma série de eventos, na qual se inclui a ativação da microglia, conjunto de células que representam a primeira linha de defesa do SNC (Gelders, Baekelandt, and Van der Perren, 2018; Yilmaz *et al.*, 2019).

As células microgliais são as principais células imunitárias do SNC e, na presença de estímulos nocivos, tais como microorganismos, danos tecidulares, entre outros, estas células sofrem rapidamente ativação, a qual envolve uma alteração da sua morfologia, indução de enzimas inflamatórias (iNOS e ciclooxigenase-2, COX-2), ativação da NADPH oxidase e produção de mediadores inflamatórios, como citocinas inflamatórias, fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucinas (IL)- 1 β , 2 e 6, quimiocinas, O₂⁻e •NO (Gelders, Baekelandt, and Van der Perren, 2018; Wang, Liu, and Zhou, 2015). Em condições normais, a ativação da microglia, e a consequente resposta inflamatória, será transitória e neutralizará o estímulo nocivo, permitindo o retorno à homeostasia. No entanto, uma ativação persistente da microglia resultará numa produção excessiva de citocinas inflamatórias e ROS/RNS, o que terá um tremendo impacto negativo nas células neuronais, podendo levar à sua degeneração e morte. Neste contexto, alguns estudos evidenciam uma intensa ativação da microglia na SN dos doentes de Parkinson, a qual parece coincidir com a disfunção neuronal e ocorrer antes da morte dos neurónios dopaminérgicos, o que atribui à microglia e à neuroinflamação um papel crucial na patogénese da DP (Whitton, 2007). Existem ainda outras observações que sugerem o envolvimento da neuroinflamação na DP, sendo de referir que:

- Utilizadores crónicos de anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) ou inibidores da COX apresentam uma menor incidência de DP idiopática (Yilmaz *et al.*, 2019);
- Níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ e ROS) foram detetados no mesencéfalo, sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com DP (Wang, Liu, and Zhou, 2015).

2.6 Vulnerabilidade dos neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta*

Tal como já referido, os sintomas motores apresentados pelos doentes de Parkinson devem-se à degeneração e morte seletiva dos neurónios dopaminérgicos na SNpc. Os neurónios dopaminérgicos na SNpc, comparativamente aos neurónios dopaminérgicos da área tegmental ventral (VTA) e a outros tipos de neurónios, parecem ser particularmente sensíveis ao stresse oxidativo, disfunção mitocondrial e neuroinflamação (Pissadaki and Bolam, 2013). Tal dever-se-á, pelo menos, em parte, às suas características únicas. Estes neurónios, comparativamente a outros tipos de neurónios, possuem axónios muito mais longos e não mielinizados e com um número muito superior de sinapses. Esta arquitetura axonal requer uma maior quantidade de energia para a normal função neuronal, manutenção do potencial de repouso, propagação dos potenciais de ação e transmissão sináptica, o que torna estes

neurónios muito mais vulneráveis aos mecanismos de degeneração referidos (Bolam and Pissadaki, 2012; Poewe *et al.*, 2017). Neste contexto, importa ainda referir que os neurónios da SNpc, relativamente aos neurónios dopaminérgicos da VTA, apresentam uma maior velocidade de consumo de oxigénio e um aumento da produção de ROS (Bolam and Pissadaki, 2012).

Além do mais, os neurónios dopaminérgicos da SNpc, contrariamente à maioria dos outros tipos neuronais, são autonomamente ativos, sendo capazes de gerar potenciais de ação na ausência de um *input* sináptico (Surmeier *et al.*, 2011). Para tal, estes neurónios possuem um tipo de canais de cálcio relativamente raro no cérebro, os canais de cálcio Cav1.3, os quais abrem com a membrana relativamente hiperpolarizada, permitindo um grande influxo de cálcio (Ca^{2+}). O envolvimento do Ca^{2+} em variadíssimos processos celulares, que vão desde a regulação da ativação de enzimas até à morte celular, implica que os seus níveis intracelulares tenham de ser altamente regulados. Assim, quando o Ca^{2+} entra nos neurónios, este é rapidamente sequestrado ou bombeado para fora da célula através de complexos enzimáticos dependentes de ATP. Para a maioria dos neurónios, tal não constitui um problema porque a abertura dos canais de cálcio ocorre durante potenciais de ação muito breves, mas para os neurónios dopaminérgicos da SNpc, nos quais a abertura dos canais de cálcio Cav1.3 ocorre durante um maior período de tempo e o influxo de Ca^{2+} é maior, tal acarreta um grande custo energético para estes neurónios (Surmeier *et al.*, 2011).

Concluindo, a diferente arquitetura axonal dos neurónios dopaminérgicos da SNpc e a presença de canais de cálcio Cav1.3 nestes neurónios parecem contribuir para a sua maior vulnerabilidade.

2.7 Sintomatologia

A DP engloba uma grande diversidade de sintomas motores e não motores (Tabela I). Para um possível diagnóstico de DP, os doentes devem apresentar as principais características clínicas e responder positivamente à levodopa (Balestrino and Schapira, 2020). O aparecimento unilateral dos sintomas, a presença de tremor em repouso e a resposta à medicação dopaminérgica favorecem fortemente o diagnóstico da patologia (Gasser, Wichmann, and DeLong, 2015).

Tabela I. Sintomas motores e não motores da doença de Parkinson (Adaptada de Armstrong and Okun, 2020 e Balestrino and Schapira, 2020)

SINTOMAS MOTORES	SINTOMAS NÃO MOTORES
Bradicinésia/Acinésia/Hipocinésia	Perda de olfato
Rigidez	Perturbação do sono
Tremor em repouso	Distúrbios psíquicos (<i>depressão, ansiedade, psicoses</i>)
Instabilidade postural	Défice cognitivo
Anomalias posturais (<i>camptocormia, Síndrome de Pisa</i>)	Hiposmia
Distúrbios na marcha	Sintomas genitourinários
Alterações nos movimentos dos olhos	Sintomas gastrointestinais
Hipomímia	Disfagia

O curso clínico durante a progressão da doença varia de doente para doente, podendo ser bastante heterogéneo. Estende-se desde uma lenta evolução e menor grau de incapacidade acompanhados pelo predomínio de tremores, até casos de doentes nos quais se verifica uma rápida progressão associada a instabilidade postural, dificuldade na marcha e declínio cognitivo (Balestrino and Schapira, 2020; Gasser, Wichmann, and DeLong, 2015).

2.7.1 Sintomas motores

Por norma, os sintomas motores característicos da DP surgem apenas após a morte de cerca de 50% dos neurónios dopaminérgicos (Cheng, Ulane e Burke, 2010; Darden, 2007; Lang, Lozano, 1998).

Os sintomas motores mais característicos da DP incluem a bradicinésia, o tremor de repouso e a rigidez muscular. Contudo, podem não estar presentes os três em simultâneo. A instabilidade postural, apesar de ser um importante sintoma da DP pode, ao mesmo tempo, ser sugestiva de outras patologias (Davie, 2008).

2.7.1.1 Bradicinesia

A bradicinesia consiste na diminuição progressiva da velocidade do movimento, sendo passível de ser observada pedindo ao doente para fazer movimentos alternados e repetidos, da forma mais rápida possível (ex. bater com o polegar e o indicador, abrir e fechar a mão) (Ferri-de-Barros, 2012).

Provavelmente é dos sintomas mais incapacitantes da DP, interferindo com muitas atividades do quotidiano. Efetivamente, são manifestações de bradicinesia o discurso/voz com menor volume (hipofonia/hipofonese), a caligrafia mais pequena e, por vezes, impercetível (micrografia), dificuldades em elevar objetos como uma cadeira, e até mesmo dificuldade em caminhar e vestir. Outras manifestações da bradicinesia passam pela interrupção completa do movimento - *freezing* - e hipomimia (face inexpressiva ou imóvel) (Ferri-de-Barros, 2012; Gasser, Wichmann, and DeLong, 2015).

Juntamente com a bradicinesia, a acinesia (ausência da realização de movimento) e a hipocinesia (movimentos mais lentos e curtos) também contribuem para a limitação motora que ocorre nesta doença (Berardelli *et al.*, 2001).

2.7.1.2 Tremor de repouso

O tremor de repouso é um movimento involuntário e rítmico característico da DP, verificando-se em cerca de 80% dos doentes. Observa-se quando o doente está em repouso, com os membros relaxados e apoiados numa superfície e, geralmente, diminui ou desaparece com os movimentos voluntários. Apresenta-se unilateral nos dedos e mão, ascendendo gradualmente para porções mais proximais do braço. As extremidades inferiores, por vezes, também podem ser afetadas. O tremor na cabeça é excecionalmente raro na DP e deve colocar o diagnóstico em dúvida. Este sintoma tendencialmente intensifica-se com momentos de stresse e excitação (Ferri-de-Barros, 2012; Gasser, Wichmann, and DeLong, 2015). Durante o sono encontra-se ausente (Simmons, 2012).

2.7.1.3 Rigidez

A rigidez define-se como um aumento involuntário do tónus muscular em repouso e caracteriza-se pela resistência ao movimento passivo de um membro. Identifica-se, por exemplo, avaliando a flexão e extensão do cotovelo, punho ou joelho. A velocidade do movimento não altera a rigidez e esta aumenta com a movimentação ativa simultânea de outro membro (Ferri-de-Barros, 2012).

2.7.2 Sintomas não motores

Ainda que a DP seja considerada essencialmente uma doença motora, os sintomas não motores são bastante relevantes no seu quadro clínico (Balestrino and Schapira, 2020). Os sintomas não motores mais frequentes incluem a perda de olfato, disfunção gastrointestinal, diminuição do tempo de esvaziamento gástrico, distúrbios do sono e depressão (Gasser, Wichmann e DeLong, 2015).

Alguns destes sintomas podem preceder em vários anos o aparecimento das alterações motoras, sendo, muitas vezes, desvalorizados pelos próprios portadores da doença. Para esta subvalorização contribuem fatores como o constrangimento do doente, maior tendência em menosprezar os sintomas não motores durante as consultas e desconhecimento por parte do doente da relação destes sintomas com a DP (Armstrong and Okun, 2020).

Ultimamente, estes sintomas têm adquirido uma maior relevância na DP, dado o enorme impacto negativo que demonstram ter na qualidade de vida dos doentes (Ferri-de-Barros, 2012). Com a progressão da doença, os sintomas não motores tendem a intensificar-se (Davie, 2008).

2.8 Terapêutica

Atualmente, o tratamento utilizado na DP restringe-se a atenuar o quadro sintomatológico do doente, não contribuindo para a sua cura, nem para limitar a progressão da doença (Lees, Hardy, and Revesz, 2009).

Na última metade do século, enormes progressos foram feitos no tratamento da DP. Contudo, a levodopa permanece o medicamento mais potente no controlo dos sintomas, apesar de, atualmente, existirem outros medicamentos no mercado para esse fim (Figura 4): agonistas da dopamina (DA), inibidores da enzima catecol-O-metil-transferase (COMTIs), inibidores da enzima MAO e agentes terapêuticos não dopaminérgicos (Simmons, 2012).

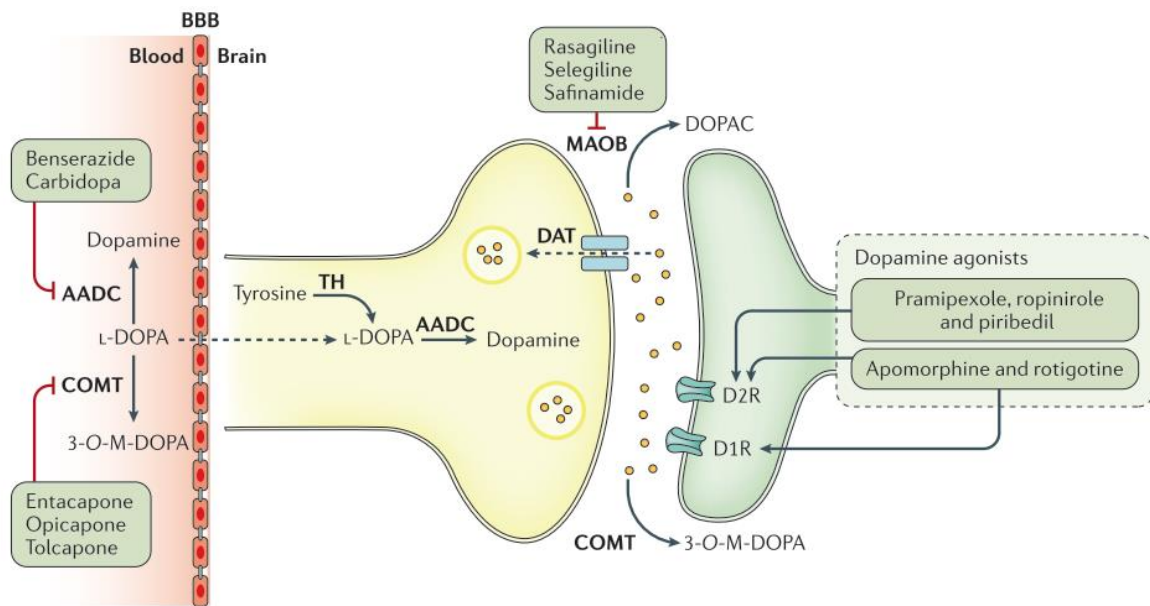


Figura 4. Alvos terapêuticos da medicação dopaminérgica (Retirado de Poewe *et al.*, 2017).

2.8.1 Levodopa

A levodopa é um precursor da dopamina que atravessa a BHE. Normalmente associa-se à carbidopa, um inibidor periférico da DOPA-descarboxilase, de modo a impedir a descarboxilação da levodopa nos tecidos periféricos. Assim, a quantidade de levodopa disponível para ser transportada para o cérebro é maior, aumentando os benefícios terapêuticos da mesma e diminuindo as doses necessárias para diminuir a sintomatologia (Ellis and Fell, 2017; Simmons, 2012).

2.8.2 Inibidores enzimáticos

A catecol-O-metil-transferase (COMT) e a MAO-B são enzimas envolvidas nas principais vias responsáveis pela degradação da dopamina (Figura 5).

Este grupo terapêutico tem como alvo as referidas enzimas, inibindo-as. Consequentemente, ocorre uma diminuição do metabolismo da dopamina, o que permite aumentar as suas concentrações no cérebro. Atualmente, utilizam-se como COMTIs a entacapona e tolcapona e como inibidores da MAO a selegilina e a rasegilina (Ellis and Fell, 2017; Simmons, 2012).

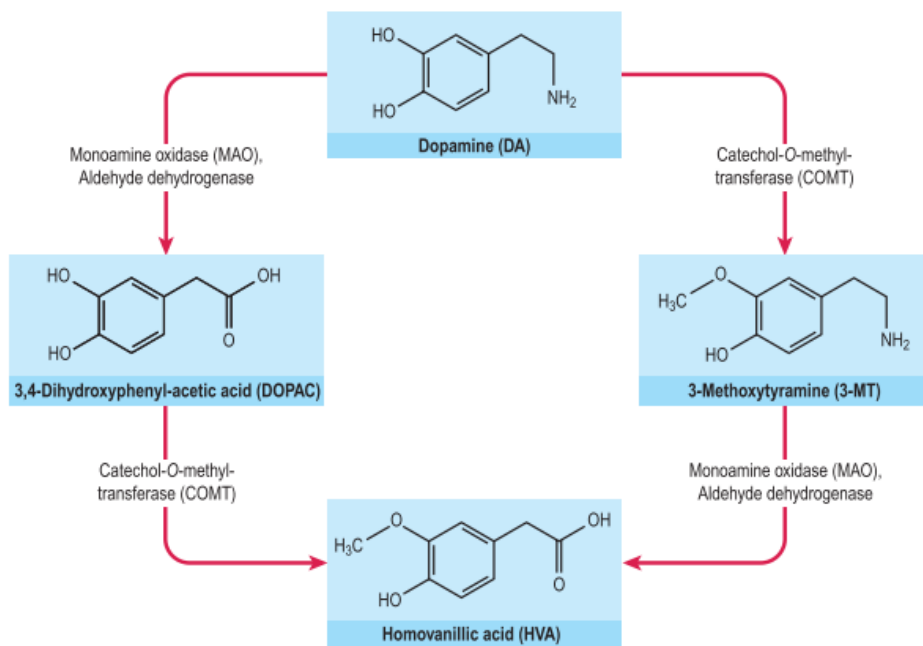


Figura 5. Principais vias de degradação enzimática da dopamina. A COMT e a MAO são as enzimas intervenientes (Retirado de Simmons,2012).

2.8.3 Agonistas dopaminérgicos

A possível neurotoxicidade da levodopa e o aparecimento de efeitos secundários, possivelmente relacionados com a duração do tratamento, são duas razões que levam muitos especialistas a recomendar o uso de agonistas dopaminérgicos. Não são tão efetivos como a levodopa, mas causam menos episódios de discinesias. Os agonistas dopaminérgicos exercem sua função farmacológica ativando diretamente os recetores dopaminérgicos, amplificando, desta forma, os efeitos da dopamina. A bromocriptina e a pergolida são os agonistas dopaminérgicos tradicionalmente usados (Ellis and Fell, 2017; Simmons, 2012).

2.8.4 Anticolinérgicos

Estes medicamentos antagonizam a ação da acetilcolina, que se encontra estimulada na DP devido à redução da dopamina, diminuindo o tremor observado nos doentes. Apesar de serem bastante eficazes, o seu uso deve ser limitado devido ao possível comprometimento cognitivo (Ellis and Fell, 2017; Pires, 2017; Simmons, 2012).

2.8.5 Estimulação cerebral profunda

A estimulação cerebral profunda (DBS) envolve a implantação de eléctrodos em determinadas áreas cerebrais, os quais são ligados a um neuroestimulador, de modo a estimular eletricamente essas regiões. A DBS tem-se revelado muito eficaz no controlo dos sintomas motores exibidos pelos doentes de Parkinson (Stoker, Torsney e Barker, 2018).

Apesar de se revelar um tratamento seguro, esta opção apenas é indicada a uma pequena fração de casos de DP, pois podem ocorrer efeitos adversos, com graves repercussões, nomeadamente, disfunção da fala e distúrbios psíquicos. Adicionalmente, trata-se de uma intervenção algo complexa, existindo sempre os riscos gerais associados a um procedimento neurocirúrgico (Stoker, Torsney, and Barker, 2018).

3. O PAPEL DO GÉNERO NA DOENÇA DE PARKINSON

Durante a última década o papel do género na DP, juntamente com fatores como a idade, genética, ambiente e estado imunológico, tem sido intensamente discutido (Cerri, Mus, and Blandini, 2019). Atualmente, o género é considerado um fator muito relevante no desenvolvimento desta doença neurodegenerativa, influenciando as suas características epidemiológicas, o seu fenótipo, nomeadamente, início, tipo e gravidade dos sintomas, e a resposta à terapêutica (Jurado-Coronel *et al.*, 2018).

Tal facto tem sido atribuído, sobretudo, a diferenças no sistema nigroestriatal dopaminérgico entre os dois sexos, as quais se devem a influências hormonais, ambientais e hereditárias. Adicionalmente, fatores socioeconómicos e a adoção de determinados comportamentos e estilos de vida estereotipados em função do sexo - dieta, exercício, fumar, consumo de cafeína - podem modificar o risco de desenvolver DP (Picillo *et al.*, 2017).

3.1 O género e a epidemiologia da doença de Parkinson

Tal como a idade, o sexo masculino é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DP (Vegeto *et al.*, 2019). Efetivamente, vários estudos evidenciam que o homem tem um risco duas vezes maior do que a mulher de contrair a doença (Baldereschi *et al.*, 2000; Solla *et al.*, 2012). Relativamente à idade de início da doença, embora não de uma forma consistente, tem-se observado que as mulheres têm tendência para desenvolver DP mais tardiamente. Embora na mulher a PD se inicie com um fenótipo mais benigno, a sua taxa de mortalidade é mais elevada e a progressão da doença mais rápida (Cerri, Mus, and Blandini,

2019) e, conseqüentemente, uma dependência mais precoce comparativamente ao sexo oposto (Picillo *et al.*, 2017).

3.2. O gênero e os sintomas motores e não motores

Atualmente, é amplamente reconhecido que a DP apresenta uma elevada heterogeneidade fenotípica relativamente aos sintomas motores e não motores da doença (Figura 6) (Szewczyk-Krolkowski *et al.*, 2014). Embora os estudos sejam limitados e por vezes controversos, existem evidências crescentes de que o gênero poderá contribuir para essa heterogeneidade (Song *et al.*, 2014). Neste contexto, e considerando que o diagnóstico da DP se baseia principalmente na presença de sintomas motores, a caracterização dos seus diferentes padrões entre os dois gêneros, poderá contribuir para um diagnóstico mais preciso e para a seleção de estratégias terapêuticas mais adequadas (Cerri, Mus, and Blandini, 2019) (Figura 6).

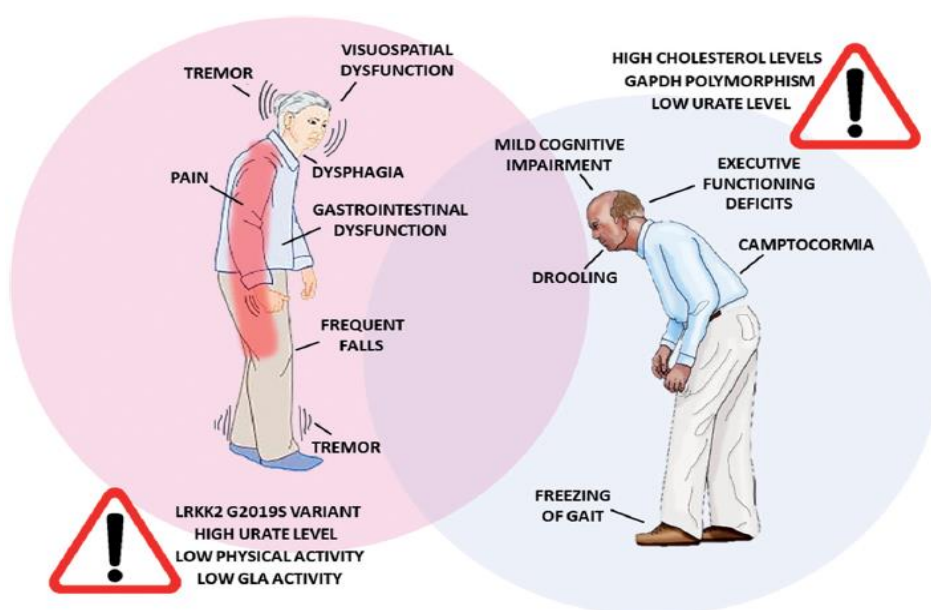


Figura 6. Diferenças nos sintomas apresentados entre o homem e a mulher com doença de Parkinson (Cerri, Mus e Blandini, 2019).

Vários estudos apontam para um aparecimento mais tardio dos sintomas motores no sexo feminino (Baba *et al.*, 2005; Colombo *et al.*, 2015; Haaxma *et al.*, 2007). Além do mais, estes estudos revelam que as mulheres comparativamente aos homens apresentam, mais frequentemente, tremor como sintoma inicial da patologia (Haaxma *et al.*, 2007), uma menor rigidez (Baba *et al.*, 2005), maior propensão para desenvolver instabilidade postural e sofrer

quedas, e um risco mais elevado de vir a desenvolver complicações motoras associadas à administração de levodopa (Colombo *et al.*, 2015).

Por outro lado, o grupo masculino está associado ao desenvolvimento da complicação motora mais incapacitante da DP, o congelamento da marcha (*freezing of gait*), o qual provoca a sensação de se estar colado ao chão, paralisado. O sexo masculino apresenta, igualmente, um maior risco de desenvolver camptocormia durante a progressão da doença.

Um estudo realizado por Szewczyk-Krolikowski e colaboradores relatou também alterações de simetria na face, braços e pescoço mais pronunciadas e com maior severidade nos homens. No mesmo estudo é, ainda, observada uma maior dificuldade por parte dos homens para determinadas atividades motoras do quotidiano, nomeadamente, mastigar, falar, engolir e escrever (Szewczyk-Krolikowski *et al.*, 2014).

Relativamente aos sintomas não motores, observam-se igualmente diferenças entre o homem e a mulher. Enquanto que o cansaço, depressão, tonturas, nervosismo, obstipação, dor, perda de paladar e olfato, transpiração excessiva e disfagia crítica são sintomas mais frequentes e graves nas mulheres, a perda de libido e disfunção sexual e sialorreia são mais pronunciados nos homens (Buhmann *et al.*, 2017; Martinez-Martin *et al.*, 2012; Solla *et al.*, 2012). Adicionalmente, o sexo masculino apresenta uma perda mais acentuada das capacidades cognitivas e um défice mais pronunciado na memória e capacidade de concentração (Cerri, Mus, and Blandini, 2019; Lin *et al.*, 2018).

3.3 Os estrogénios, o género e a doença de Parkinson

A maior prevalência da DP no sexo masculino aponta para uma possível proteção exercida pelos estrogénios relativamente à predisposição para desenvolver DP (Mayeux *et al.*, 1992; Sawada *et al.*, 2000). Além do mais, várias outras importantes observações corroboram um potencial papel protetor dos estrogénios na DP, sendo de referir, nomeadamente, o facto de a incidência da DP em mulheres na menopausa ser superior à verificada em mulheres na pré-menopausa da mesma idade e existir uma correlação inversa entre os níveis de estrogénios e a severidade dos sintomas da DP.

3.3.1 Os estrogénios e a dopamina

Estudos com animais e com células em cultura demonstram que os estrogénios modulam a síntese e a libertação da dopamina, bem como a expressão dos recetores e dos transportadores da dopamina. De facto, globalmente, estes estudos evidenciam que os

estrogénios estimulam a síntese de dopamina na SN através do aumento da expressão da tirosina hidroxilase (TH) (Ivanova e Beyer, 2003), diminuem os níveis de transportadores da dopamina (DAT) e inibem a COMT (Cyr *et al.*, 2002).

3.3.2 Os estrogénios e a proteção dos neurónios dopaminérgicos

Os estrogénios parecem ter um papel crucial na proteção dos neurónios dopaminérgicos.

Um importante estudo realizado por Leranthe e colaboradores, usando macacos, evidenciou que as fêmeas possuem uma maior densidade de células dopaminérgicas do que os machos. Além disso, este estudo demonstrou que nas fêmeas, 10 dias após uma ovariectomia, ocorre uma significativa diminuição do número de neurónios dopaminérgicos na SNpc, a qual é completamente revertida pela administração de estrogénio (Leranthe *et al.*, 2000). Curiosamente, o restauro mais tardio dos níveis de estrogénio (30 dias) não exerce qualquer efeito. Estas observações atribuem ao estrogénio um papel chave na sobrevivência dos neurónios dopaminérgicos na SNpc e evidenciam a sua capacidade de restaurar estas células quando administrado após um curto período de privação (Leranthe *et al.*, 2000).

Adicionalmente, estudos com modelos animais de DP, baseados na administração de MPTP e 6-hidroxidopamina (6-OHDA), mostraram que o pré-tratamento com estradiol protege os neurónios dopaminérgicos da morte induzida por estas neurotoxinas (Dluzen, McDermott e Liu, 1996; Dluzen, 1997; Dluzen, McDermott e Liu, 2002).

Vários mecanismos subjacentes a esta proteção neuronal exercida pelos estrogénios têm sido propostos.

3.3.2.1 Os estrogénios e a mitocôndria

Como já abordado anteriormente, a disfunção mitocondrial desempenha um importante papel na neurodegeneração que ocorre na DP.

A mitocôndria apresenta locais de ligação para o estrogénio e, além do mais, o recetor de estrogénio β também se localiza neste organito celular (Yang *et al.*, 2004; Zheng e Ramirez, 1999; Zheng e Ramirez, 1999b). Vários estudos evidenciam que os estrogénios podem exercer múltiplos efeitos na função mitocondrial. Efetivamente, os estrogénios, em mitocôndrias sujeitas a estímulos nocivos, mostraram preservar a síntese de ATP e o potencial membranar mitocondrial e prevenir a produção de ROS (DeRisi Joseph, Penland Lolita *et al.*, 1996; Nilsen e Brinton, 2003; Wang *et al.*, 2003). Além do mais, quando ocorre uma excessiva estimulação dos recetores do glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA), os estrogénios previnem um

influxo celular e mitocondrial exacerbado de Ca^{2+} (Brinton, 2001; Nilsen, Chen e Brinton, 2002; Wise *et al.*, 2001).

3.3.2.2 Os estrogénios e a microglia

A neuroinflamação desencadeada por uma ativação persistente da microglia constitui, também, tal como já referido, um mecanismo central na degeneração dos neurónios dopaminérgicos.

Vários estudos têm demonstrado que os estrogénios são capazes de prevenir a ativação da microglia desencadeada por diversos estímulos e, conseqüentemente, a produção de mediadores inflamatórios, protegendo, desta forma os neurónios. Este efeito protetor é bloqueado por antagonistas dos recetores de estrogénios (Vegeto *et al.*, 2003). Importaneamente, o estradiol preveniu a ativação da microglia em animais tratados com MPTP (Callier *et al.*, 2000; Dluzen, McDermott, and Liu, 2002).

3.3.2.3 Os estrogénios e o stresse oxidativo

Os neurónios dopaminérgicos, tal como anteriormente referido, são particularmente suscetíveis ao dano oxidativo. Os estrogénios parecem exercer um efeito antioxidante. No entanto, os mecanismos não estão ainda completamente esclarecidos. Hipotiza-se que a inibição dos recetores NMDA, e a própria estrutura fenólica dos estrogénios poderão ter um papel importante neste efeito antioxidante. O estradiol mostrou, por exemplo, intercalar na membrana e prevenir a peroxidação lipídica através de um ciclo redox, em que o estradiol sofre oxidação, sendo depois, novamente, regenerado através, por exemplo, do GSH (Liang *et al.*, 2001).

3.3.2.4 Os estrogénios e os fatores neurotróficos

Os fatores neurotróficos são proteínas com um papel crucial na regulação da sobrevivência e diferenciação neuronal (Callier *et al.*, 2000).

Os estrogénios regulam a expressão de alguns fatores neurotróficos, nomeadamente do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) (Callier *et al.*, 2000).

Concluindo, os estrogénios, através dos mecanismos acima discutidos, parecem exercer um papel protetor dos neurónios dopaminérgicos na SN, o que poderá explicar, pelo menos em parte, algumas das diferenças que ocorrem entre os géneros no desenvolvimento da DP.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação no âmbito da doença de Parkinson tem proporcionado a obtenção de importantes e novas descobertas relativas a esta doença neurodegenerativa.

Embora a sua etiologia permaneça enigmática, foram feitos avanços significativos no que diz respeito aos mecanismos moleculares subjacentes à degeneração dos neurónios dopaminérgicos, bem como, aos fatores de risco envolvidos no desenvolvimento desta doença.

Efetivamente, é sabido, atualmente, que a disfunção mitocondrial, o stresse nitroxidativo e a neuroinflamação constituem alguns dos mais importantes mecanismos de neurodegeneração.

Curiosamente, o género parece influenciar de forma significativa o desenvolvimento e progressão da DP.

Estes conhecimentos científicos acerca da DP contribuirão para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que, de forma eficaz e segura, sejam capazes de prevenir e/ou limitar a neurodegenerescência que ocorre nesta doença.

5. BIBLIOGRAFIA

- AKBAR, Mohammed *et al.* - Mitochondrial dysfunction and cell death in neurodegenerative diseases through nitroxidative stress. **Brain Research**. . ISSN 18726240. (2016) 34–55. doi: 10.1016/j.brainres.2016.02.016.
- ARMSTRONG, Melissa J.; OKUN, Michael S. - Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. . ISSN 15383598. 323:6 (2020) 548–560. doi: 10.1001/jama.2019.22360.
- BABA, Yasuhiko *et al.* - Gender and the Parkinson's disease phenotype. **Journal of Neurology**. . ISSN 03405354. 252:10 (2005) 1201–1205. doi: 10.1007/s00415-005-0835-7.
- BALDERESCHI, M. *et al.* - Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. **Neurology**. . ISSN 0028-3878. 55:9 (2000) 1358–63.
- BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. - Parkinson disease. **European Journal of Neurology**. . ISSN 14681331. 27:1 (2020) 27–42. doi: 10.1111/ene.14108.
- BENNETT, David A. *et al.* - Prevalence of Parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. **New England Journal of Medicine**. . ISSN 00284793. 334:2 (1996) 71–76. doi: 10.1056/NEJM199601113340202.
- BERARDELLI, Alfredo *et al.* - Pathophysiology of bradykinesia in parkinson's disease. **Brain**. . ISSN 00068950. 124:11 (2001) 2131–2146. doi: 10.1093/brain/124.11.2131.
- BOLAM, J. Paul; PISSADAKI, Eleftheria K. - Living on the edge with too many mouths to feed: Why dopamine neurons die. **Movement Disorders**. . ISSN 08853185. 27:12 (2012) 1478–1483. doi: 10.1002/mds.25135.
- BONDI, Heather *et al.* - Dopamine induces mitochondrial depolarization without activating PINK1-mediated mitophagy. **Journal of Neurochemistry**. . ISSN 14714159. 136:6 (2016) 1219–1231. doi: 10.1111/jnc.13506.
- BRINTON, R. D. - Cellular and molecular mechanisms of estrogen regulation of memory function and neuroprotection against Alzheimer's disease: Recent insights and remaining challenges. **Learning and Memory**. . ISSN 10720502. 8:3 (2001) 121–133. doi: 10.1101/lm.39601.

BUHMANN, C. *et al.* - The impact of Parkinson disease on patients' sexuality and relationship. **Journal of Neural Transmission**. . ISSN 14351463. 124:8 (2017) 983–996. doi: 10.1007/s00702-016-1649-8.

CALLIER, Sophie *et al.* - Stereospecific prevention by 17 β -estradiol of MPTP-induced dopamine depletion in mice. **Synapse**. . ISSN 08874476. 37:4 (2000) 245–251. doi: 10.1002/1098-2396(20000915)37:4<245::AID-SYNI>3.0.CO;2-5.

CERRI, Silvia; MUS, Liudmila; BLANDINI, Fabio - Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? **Journal of Parkinson's Disease**. . ISSN 18777171. 9:3 (2019) 501–515. doi: 10.3233/jpd-191683.

CHENG, Hsiao-Chun; ULANE, Christina M.; BURKE, Robert E. - Clinical Progression in Parkinson's Disease and the Neurobiology of Axons. **Annals of Neurology**. . ISSN 1307-8631. 67:6 (2010) 715–725. doi: 10.1002/ana.21995.

CHU, Yaping *et al.* - Nurr1 in Parkinson's disease and related disorders. **Journal of Comparative Neurology**. . ISSN 00219967. 494:3 (2006) 495–514. doi: 10.1002/cne.20828.

COLOMBO, Delia *et al.* - The «gender factor» in wearing-off among patients with parkinson's disease: A post hoc analysis of DEEP study. **Scientific World Journal**. . ISSN 1537744X. (2015). doi: 10.1155/2015/787451.

CYR, Michel *et al.* - Estrogenic modulation of brain activity: Implications for schizophrenia and Parkinson's disease. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**. . ISSN 11804882. 27:1 (2002) 12–27.

DANIELSON, Steven R.; ANDERSEN, Julie K. - Oxidative and nitrative protein modifications in Parkinson's disease. **Free Radical Biology and Medicine**. . ISSN 08915849. 44:10 (2008) 1787–1794. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.005.

DARDEN, Lindley - Mechanisms and models. **The Cambridge Companion to the Philosophy of Biology**. 39 (2007) 139–159. doi: 10.1017/CCOL9780521851282.008.

DAVIE, C. A. - A review of Parkinson's disease. **British Medical Bulletin**. . ISSN 00071420. 86:1 (2008) 109–127. doi: 10.1093/bmb/ldn013.

DERISI JOSEPH, PENLAND LOLITA, Brown Patrick O. *et al.* - © 1997 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturemedicine>. **Group**. . ISSN 1078-8956. 4 (1996) 303–308. doi: 10.1038/nm0798-822.

DLUZEN, Dean - Estrogen decreases corpus striatal neurotoxicity in response to 6-hydroxydopamine. **Brain Research**. . ISSN 00068993. 767:2 (1997) 340–344. doi: 10.1016/S0006-8993(97)00630-6.

DLUZEN, Dean E.; MCDERMOTT, Janet L.; LIU, Binjun - Estrogen as a neuroprotectant against MPTP-induced neurotoxicity in C57/BI mice. **Neurotoxicology and Teratology**. . ISSN 08920362. 18:5 (1996) 603–606. doi: 10.1016/0892-0362(96)00086-4.

DLUZEN, Dean E.; MCDERMOTT, Janet L.; LIU, Binjun - Estrogen Alters MPTP-Induced Neurotoxicity in Female Mice: Effects on Striatal Dopamine Concentrations and Release. **Journal of Neurochemistry**. . ISSN 0022-3042. 66:2 (2002) 658–666. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66020658.x.

ELLIS, J. Michael; FELL, Matthew J. - Current approaches to the treatment of Parkinson's Disease. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. . ISSN 14643405. 27:18 (2017) 4247–4255. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.07.075.

FERNAGUT, P. O. - Etiology and Progression of Parkinson's Disease: Cross-Talk Between Environmental Factors and Genetic Vulnerability. **Handbook of Behavioral Neuroscience**. . ISSN 15697339. 24 (2016) 803–819. doi: 10.1016/B978-0-12-802206-1.00040-4.

GAO, Hui Ming *et al.* - Novel anti-inflammatory therapy for Parkinson's disease. **Trends in Pharmacological Sciences**. . ISSN 01656147. 24:8 (2003) 395–401. doi: 10.1016/S0165-6147(03)00176-7.

GASSER, Thomas; WICHMANN, Thomas; DELONG, Mahlon R. - Parkinson Disease and Other Synucleinopathies. Em **Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders** [Em linha]. [S.l.] : Elsevier Inc., 2015. doi.org/10.1016/B978-0-12-398270-4.00019-7>. ISBN 9780123982803. p. 281–302.

GELDERS, Géraldine; BAEKELANDT, Veerle; PERREN, Anke VAN DER - Linking neuroinflammation and neurodegeneration in parkinson's disease. **Journal of Immunology Research**. . ISSN 23147156. 2018 (2018). doi: 10.1155/2018/4784268.

GILLIES, Glenda E. *et al.* - Sex differences in Parkinson's disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**. . ISSN 10956808. 35:3 (2014) 370–384. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.02.002.

GOEDERT, Michel; COMPSTON, Alastair - Parkinson's disease - The story of an eponym. **Nature Reviews Neurology**. . ISSN 17594766. 14:1 (2018) 57–63. doi:

10.1038/nrneurol.2017.165.

HAAXMA, Charlotte A. *et al.* - Gender differences in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. . ISSN 00223050. 78:8 (2007) 819–824. doi: 10.1136/jnnp.2006.103788.

HAUSER, David N.; HASTINGS, Teresa G. - Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. **Neurobiology of Disease**. . ISSN 09699961. 51 (2013) 35–42. doi: 10.1016/j.nbd.2012.10.011.

IVANOVA, Tatiana; BEYER, Cordian - Estrogen regulates tyrosine hydroxylase expression in the neonate mouse midbrain. **Journal of Neurobiology**. . ISSN 00223034. 54:4 (2003) 638–647. doi: 10.1002/neu.10193.

JURADO-CORONEL, Juan Camilo *et al.* - Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. **Frontiers in Neuroendocrinology**. . ISSN 10956808. 50 (2018) 18–30. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.09.002.

LANG, Anthony E.; LOZANO, Andres M. - Parkinson's Disease. **The New England Journal of Medicine**. . ISSN 23768118. 1998). doi: 10.1001/jama.1887.02391310010002.

LANGSTON, J. *et al.* - Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. **Science**. . ISSN 0036-8075. 219:4587 (1983) 979–980. doi: 10.1126/science.6823561.

LEES, Andrew J.; HARDY, John; REVESZ, Tamas - Parkinson's disease. **The Lancet**. . ISSN 01406736. 373:9680 (2009) 2055–2066. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60492-X.

LERANTH, C. *et al.* - Estrogen is essential for maintaining nigrostriatal dopamine neurons in primates: Implications for Parkinson's disease and memory. **Journal of Neuroscience**. . ISSN 02706474. 20:23 (2000) 8604–8609. doi: 10.1523/jneurosci.20-23-08604.2000.

LIANG, Yuan *et al.* - Membrane fluidity effects of estratrienes. **Brain Research Bulletin**. . ISSN 03619230. 54:6 (2001) 661–668. doi: 10.1016/S0361-9230(01)00483-X.

LIN, Sue Jin *et al.* - Cognitive profiles and hub vulnerability in Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**. . ISSN 16642295. (2018) 1–13. doi: 10.3389/fneur.2018.00482.

LIU, Guangwei *et al.* - α -Synuclein is differentially expressed in mitochondria from different rat brain regions and dose-dependently down-regulates complex I activity. **Neuroscience Letters**. . ISSN 03043940. 454:3 (2009) 187–192. doi: 10.1016/j.neulet.2009.02.056.

LIU, Rui *et al.* - Caffeine intake, smoking, and risk of parkinson disease in men and women. **American Journal of Epidemiology**. . ISSN 00029262. 175:11 (2012) 1200–1207. doi: 10.1093/aje/kwr451.

MA, S. Y. *et al.* - Unbiased morphometrical measurements show loss of pigmented nigral neurones with ageing. **Neuropathology and Applied Neurobiology**. . ISSN 03051846. 25:5 (1999) 394–399. doi: 10.1046/j.1365-2990.1999.00202.x.

MAGRINELLI, Francesca *et al.* - Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. **Parkinson's Disease**. . ISSN 20420080. (2016). doi: 10.1155/2016/9832839.

MAILLOUX, Ryan J. - An update on mitochondrial reactive oxygen species production. **Antioxidants**. . ISSN 20763921. 9:6 (2020). doi: 10.3390/antiox9060472.

MAITI, Panchanan *et al.* - Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. **Translational Neurodegeneration**. . ISSN 20479158. 6:1 (2017) 1–35. doi: 10.1186/s40035-017-0099-z.

MARTINEZ-MARTIN, Pablo *et al.* - Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**. . ISSN 03405354. 259:8 (2012) 1639–1647. doi: 10.1007/s00415-011-6392-3.

MASATO, Anna *et al.* - Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. **Molecular Neurodegeneration**. . ISSN 17501326. 14:1 (2019) 1–21. doi: 10.1186/s13024-019-0332-6.

MAYEUX, Richard *et al.* - A Population-Based Investigation of Parkinson's Disease With and Without Dementia: Relationship to Age and Gender. **Archives of Neurology**. . ISSN 15383687. 49:5 (1992) 492–497. doi: 10.1001/archneur.1992.00530290076015.

MCGREGOR, Matthew M.; NELSON, Alexandra B. - Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. **Neuron**. . ISSN 10974199. 101:6 (2019) 1042–1056. doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.004.

NILSEN, Jon; BRINTON, Roberta Diaz - Mechanism of estrogen-mediated neuroprotection: Regulation of mitochondrial calcium and Bcl-2 expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. . ISSN 00278424. 100:5 (2003) 2842–2847. doi: 10.1073/pnas.0438041100.

NILSEN, Jon; CHEN, Shuhua; BRINTON, Roberta Diaz - Dual action of estrogen on

glutamate-induced calcium signaling: Mechanisms requiring interaction between estrogen receptors and src/mitogen activated protein kinase pathway. **Brain Research**. . ISSN 00068993. 930:1–2 (2002) 216–234. doi: 10.1016/S0006-8993(02)02254-0.

PANG, Shirley Yin Yu *et al.* - The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. **Translational Neurodegeneration**. . ISSN 20479158. 8:1 (2019) 1–11. doi: 10.1186/s40035-019-0165-9.

PARKINSON, International; GENOMICS, Disease - Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson ' s disease : a meta-analysis of genome-wide association studies. **The Lancet**. . ISSN 0140-6736. 377:9766 (2011) 641–649. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62345-8.

PARKINSON, James - An essay on the shaking palsy. 1817. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**. . ISSN 08950172. 14:2 (2002) 223–236. doi: 10.1176/jnp.14.2.223.

PICILLO, Marina *et al.* - The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. **Journal of Neurology**. . ISSN 14321459. 264:8 (2017) 1583–1607. doi: 10.1007/s00415-016-8384-9.

PISSADAKI, Eleftheria Kyriaki; BOLAM, J. Paul - The energy cost of action potential propagation in dopamine neurons: Clues to susceptibility in Parkinson's disease. **Frontiers in Computational Neuroscience**. . ISSN 16625188. 7 (2013) 1–17. doi: 10.3389/fncom.2013.00013.

POEWE, Werner *et al.* - Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**. . ISSN 2056676X. 3 (2017) 1–21. doi: 10.1038/nrdp.2017.13.

RAY DORSEY, E. *et al.* - 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**. . ISSN 14744465. 17:11 (2018) 939–953. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.

SATAKE, Wataru *et al.* - Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. **Nature Genetics**. . ISSN 10614036. 41:12 (2009) 1303–1307. doi: 10.1038/ng.485.

SAWADA, Hideyuki *et al.* - Mechanisms of antiapoptotic effects of estrogens in nigral dopaminergic neurons. **The FASEB Journal**. . ISSN 0892-6638. 14:9 (2000) 1202–1214. doi: 10.1096/fasebj.14.9.1202.

SCHAPIRA, Anthony H. V. - Mitochondria in the etiology of Parkinson's disease. **Handbook**

- of Clinical Neurology**. . ISSN 00729752. 83 (2007). doi: 10.1016/S0072-9752(07)83022-3.
- SIES, Helmut; JONES, Dean P. - Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**. . ISSN 14710080. 21:7 (2020) 363–383. doi: 10.1038/s41580-020-0230-3.
- SIMMONS, Adam D. - Chapter 13 - Parkinson Disease. **Integrative Medicine**. (2012) 122-130.e2. doi: 10.1016/B978-1-4377-1793-8.00013-3.
- SOLLA, Paolo *et al.* - Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**. . ISSN 0022510X. 323:1–2 (2012) 33–39. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.026.
- SONG, Yang *et al.* - Gender differences on motor and non-motor symptoms of de novo patients with early Parkinson's disease. **Neurological Sciences**. . ISSN 15903478. 35:12 (2014) 1991–1996. doi: 10.1007/s10072-014-1879-1.
- SONNE, James; REDDY, Vamsi; BEATO, Morris R. - Neuroanatomy , Substantia Nigra. (2020).
- STOKER, Thomas B.; TORSNEY, Kelli M.; BARKER, Roger A. - Emerging treatment approaches for Parkinson's disease. **Frontiers in Neuroscience**. . ISSN 1662453X. 12:OCT (2018) 1–10. doi: 10.3389/fnins.2018.00693.
- SU, Linhui Julie *et al.* - Compounds from an unbiased chemical screen reverse both ER-to-Golgi trafficking defects and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease models. **DMM Disease Models and Mechanisms**. . ISSN 17548403. 3:3–4 (2010) 194–208. doi: 10.1242/dmm.004267.
- SURMEIER, D. J. *et al.* - The role of calcium and mitochondrial oxidant stress in the loss of substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in Parkinson's disease. **Neuroscience**. . ISSN 03064522. 198 (2011) 221–231. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.045.
- SZEWCZYK-KROLIKOWSKI, Konrad *et al.* - The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: Initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. **Parkinsonism and Related Disorders**. . ISSN 13538020. 20:1 (2014) 99–105. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.09.025.
- TANNER, Caroline M. *et al.* - Occupation and Risk of Parkinsonism. **Archives of Neurology**. . ISSN 0003-9942. 66:9 (2009) 1106–1113. doi: 10.1001/archneurol.2009.195.
- TANNER, Caroline M. *et al.* - Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. **Environmental Health Perspectives**. . ISSN 00916765. 119:6 (2011) 866–872. doi: 10.1289/ehp.1002839.

TAPIAS, Victor; MASTROBERARDINO, Pier Giorgio; MAIO, Roberto Di - Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration. Em TAPIAS, VICTOR; MASTROBERARDINO, PIER GIORGIO; MAIO, ROBERTO DI (Eds.) - . 2020. ed. Lausanne : Frontiers in Neuroscience, 2020. ISBN 9782889634507

TORSNEY, K. M.; FORSYTH, D. - Respiratory dysfunction in parkinson's disease. **Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**. . ISSN 14782715. 47:1 (2017) 35–39. doi: 10.4997/JrcPe.2017.108.

TURRENS, J. F.; BOVERIS, A. - Generation of superoxide anion by the NADH dehydrogenase of bovine heart mitochondria. **The Biochemical journal**. . ISSN 02646021. 191:2 (1980) 421–427. doi: 10.1042/bj1910421.

VANNI, Silvia *et al.* - Brain aging: A Janus-faced player between health and neurodegeneration. **Journal of Neuroscience Research**. . ISSN 10974547. 98:2 (2020) 299–311. doi: 10.1002/jnr.24379.

VEGETO, Elisabetta *et al.* - Estrogen receptor- α mediates the brain antiinflammatory activity of estradiol. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. . ISSN 00278424. 100:16 (2003) 9614–9619. doi: 10.1073/pnas.1531957100.

VEGETO, Elisabetta *et al.* - The role of sex and sex Hormones in Neurodegenerative Diseases. **Endocrine Reviews**. . ISSN 0163-769X. Review (2019). doi: 10.1210/endrev/bnz005.

VENDITTI, Paola; STEFANO, Lisa DI; MEO, Sergio DI - Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. **Mitochondrion**. . ISSN 15677249. 13:2 (2013) 71–82. doi: 10.1016/j.mito.2013.01.008.

WAKABAYASHI, Koichi *et al.* - The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. **Molecular neurobiology**. . ISSN 15591182. 47:2 (2013) 495–508. doi: 10.1007/s12035-012-8280-y.

WANG, Qinqin; LIU, Yingjun; ZHOU, Jiawei - Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. **Translational Neurodegeneration**. . ISSN 20479158. 4:1 (2015) 1–9. doi: 10.1186/s40035-015-0042-0.

WANG, Xiaofei *et al.* - Oxidative damage to human lens epithelial cells in culture: Estrogen protection of mitochondrial potential, ATP, and cell viability. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**. . ISSN 01460404. 44:5 (2003) 2067–2075. doi: 10.1167/iovs.02-0841.

WHITTON, P. S. - Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease.

British Journal of Pharmacology. ISSN 00071188. 150:8 (2007) 963–976. doi: 10.1038/sj.bjp.0707167.

WISE, Phyllis M. *et al.* - Estradiol is a protective factor in the adult and aging brain: Understanding of mechanisms derived from in vivo and in vitro studies. **Brain Research Reviews**. . ISSN 01650173. 37:1–3 (2001) 313–319. doi: 10.1016/S0165-0173(01)00136-9.

YANG, Shao Hua *et al.* - Mitochondrial localization of estrogen receptor β . **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. . ISSN 00278424. 101:12 (2004) 4130–4135. doi: 10.1073/pnas.0306948101.

YILMAZ, Canelif *et al.* - Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. **Frontiers in Neuroendocrinology**. . ISSN 00913022. (2019) 100–788. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100788.

YU, S. *et al.* - Extensive nuclear localization of α -synuclein in normal rat brain neurons revealed by a novel monoclonal antibody. **Neuroscience**. . ISSN 03064522. 145:2 (2007) 539–555. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.12.028.

ZENG, Xian Si *et al.* - Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**. . ISSN 16634365. 10:APR (2018) 1–16. doi: 10.3389/fnagi.2018.00109.

ZENG, Xian Si; GENG, Wen Shuo; JIA, Jin Jing - Neurotoxin-Induced Animal Models of Parkinson Disease: Pathogenic Mechanism and Assessment. **ASN Neuro**. . ISSN 17590914. 10 (2018). doi: 10.1177/1759091418777438.

ZHENG, Jianbiao; RAMIREZ, Victor D. - Purification and identification of an estrogen binding protein from rat brain: Oligomycin sensitivity-conferring protein (OSCP), a subunit of mitochondrial FOF1-ATP synthase/ATPase. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. . ISSN 09600760. 68:1–2 (1999a) 65–75. doi: 10.1016/S0960-0760(98)00161-7.

ZHENG, Jianbiao; RAMIREZ, Victor D. - Rapid inhibition of rat brain mitochondrial proton FOF1-ATPase activity by estrogens: Comparison with Na⁺, K⁺-ATPase of porcine cortex. **European Journal of Pharmacology**. . ISSN 00142999. 368:1 (1999b) 95–102. doi: 10.1016/S0014-2999(99)00012-6.