

Influência Genética Sobre a Doença de Alzheimer

Genetic Influence on Alzheimer's Disease

DOI:10.34119/bjhrv5n1-046

Recebimento dos originais: 08/12/2021

Aceitação para publicação: 12/01/2022

Emilly Caetano de Andrade

Acadêmica de Medicina do 4º período da Universidade Paranaense-Unipar. Endereço:
Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro, Umuarama - PR, 87502-210-
Universidade Paranaense,Unipar.
E-mail: emilly.andrade@edu.unipar.br

Guilbert Carlos De Azevedo Daviz

Acadêmica de Medicina do 6º período da Universidade Paranaense-Unipar. Endereço:
Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro, Umuarama - PR, 87502-210-
Universidade Paranaense,Unipar.
E-mail: guilbert.daviz@edu.unipar.br

João Vitor de Almeida Aires Correia

Acadêmica de Medicina do 6º período da Universidade Paranaense-Unipar. Endereço:
Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro, Umuarama - PR, 87502-210-
Universidade Paranaense,Unipar.
E-mail: joao.aires@edu.unipar.br

Juliana Tadeu Thomé

Acadêmica de Medicina do 3º período da Universidade Paranaense-Unipar. Endereço:
Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro, Umuarama - PR, 87502-210-
Universidade Paranaense,Unipar.
E-mail: juliana.thome@edu.unipar.br

Thayna Monteiro Tavares

Acadêmica de Medicina do 2º período da Universidade Paranaense-Unipar. Endereço:
Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro, Umuarama - PR, 87502-210-
Universidade Paranaense,Unipar.
E-mail: thayna.t@edu.unipar.br

Barbara Silva Bravo

Acadêmica de Medicina do 6º período da Universidade Paranaense-Unipar. Endereço:
Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro, Umuarama - PR, 87502-210-
Universidade Paranaense,Unipar.
E-mail: barbara.b@edu.unipar.br

Priscila Luzia Pereira Nunes

Acadêmica de Medicina do 8º período da Universidade Paranaense-Unipar. Endereço:
Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro, Umuarama - PR, 87502-210-
Universidade Paranaense, Unipar.
E-mail: prilu31@gmail.com

Fernanda Biscaro de Carvalho

Médica de Família e Comunidade
Membro da sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade
CRM-Pr 28991/ RQE 29561
Médica pós-graduada em Dermatologia
Médica Reguladora-SAMU Noroeste
Preceptora do Curso de Medicina em Medicina da Família e da Comunidade-Unipar
Preceptora de Residência em Medicina de Família e Comunidade-NOROSPAR
Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282-Centro, Umuarama-PR, 87502210 -
Universidade Paranaense, Unipar.
E-mail: fercarvalho_82@hotmail.com

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a demência mais comum entre idosos em todo o mundo, o que acarreta muitos gastos para a saúde pública. Vários são os fatores que contribuem para o acometimento de tal patologia, sendo um deles a influência genética, visto que há risco aumentado entre familiares quando um é portador da Doença de Alzheimer.

Palavra-chave: Alzheimer, Demência, Saúde Pública.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia among the elderly around the world, which leads to many public health costs. There are several factors that contribute to the onset of this pathology, one of them being the genetic influence, since there is an increased risk among family members when one of them is a carrier of Alzheimer's disease.

Keyword: Alzheimer's, Dementia, Public Health.

1 INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Central (SNC) possui características ímpares para sua proteção imunológica, possuindo verdadeiras barreiras que limitam a entrada de grandes moléculas e outras células circulantes. Dessa maneira, quando ocorre uma inflamação no SNC, a resposta inflamatória é diferente da realizada pelos outros órgãos, resultando em degeneração e morte das células nervosas, causando as doenças neurodegenerativas (DNDGs), entre elas a Doença de Alzheimer (DA). A DNDG mais prevalente na

população adulta é a Doença de Alzheimer, responsável por 60 a 76 % dos casos desta classe de doenças (RIBEIRO,SANTOS,SOUZA; 2021).

Na busca pela etiologia da DA, os fatores genéticos desempenham um papel fundamental (GRAU *et al.*, 2019). Há duas apresentações clínicas principais para a DA, sendo a de início tardio a forma mais comum, e corresponde a maioria dos casos, iniciando a partir dos 65 anos. Cerca de 10 % dos casos de DA acometem pessoas com idade igual ou inferior a 65 anos, geralmente atingindo sucessivas gerações de uma família. A DAIP é praticamente toda determinada por fatores genéticos, 35 a 60% dos pacientes têm ao menos um familiar de primeiro grau afetado e dentre este grupo 10 a 15% apresentam hereditariedade autossômica dominante. Apesar disso, a maioria dos casos de DAIP permanecem sem explicação de sua base genética (RIBEIRO,SANTOS,SOUZA; 2021).

De acordo com a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ) existem outros fatores relevantes para o surgimento da DA como: hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo, sedentarismo, incluindo ainda pessoas com histórico de complexa atividade intelectual e alta escolaridade tendem a desenvolver os sintomas da doença em um estágio mais avançado da atrofia cerebral, pois é necessária uma maior perda de neurônios para que os sintomas de demência comecem a aparecer. Por isso, a estimulação cognitiva constante e diversificada ao longo da vida é uma maneira de retardar o processo da doença.

Até o momento, os recursos terapêuticos disponíveis para a DA estão limitados ao gerenciamento de sintomas e não podem impedir o declínio cognitivo e a progressão da doença. Assim, há um crescente interesse por estratégias que possam intervir em seus mecanismos fisiopatológicos, visando fatores de risco modificáveis para a doença (MOREIRA, JANSEN, MORAIS;, 2020).

2 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura com buscas nas bases de dados Lilacs, Pubmed, Medline e Scielo. Foram cruzados com o operador booleano *and* os descritores “doença de Alzheimer” e “genética”. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em português, espanhol e inglês, entre os anos de 2005 a 2021 e disponíveis na íntegra. Como critério de exclusão considerou-se a não pertinência ao tema.

3 EPIDEMIOLOGIA

Considerando que a doença de Alzheimer causa de 60 a 70% dos casos de demência (WHO, 2017), por isso nos dados disponíveis os números estão juntos. De acordo com o relatório da organização de saúde da ONU sobre a situação da demência no mundo, em 2019 são estimados cerca de 55,2 milhões de pessoas com demência no mundo, sendo que a região das Américas comporta 18,65% dos casos (10,3 milhões). A maioria dos casos se concentra na parte ocidental do pacífico com 36,41% dos casos reportados (20,1 milhões), a Europa com 25,54% (14,1 milhões de casos). A prevalência dos casos em indivíduos com mais de 65 anos varia de 5 a 8% no território global. Já no Brasil, a prevalência do índice de indivíduos com demência varia entre 5,1% e 17,5%, com o Alzheimer sendo a causa mais comum de casos reportados (BOFF *et al.*, 2015).

De acordo com os dados do Relatório do Status Global da Saúde Pública sobre Demência de 2021, a maior parte da prevalência nos territórios dos dados obtidos tem prevalência de mulheres, sendo que na América o índice de homens afetados é de 6,38% na faixa etária de mais de 65 anos, e mulheres de 8,88% na mesma faixa etária. O motivo desta mudança colocado como justificativa é as diferenças epigenéticas, hormonais, de expectativa de vida entre os dois sexos que faz com que as mulheres tenham mais chance de desenvolver o Alzheimer.

Os dados também afirmam que os índices aumentam de acordo com a idade avançada, em casos da faixa etária de 60 – 64 anos nas Américas, apresenta-se como 1,05%, e na faixa etária de acima de 90 pode chegar a 37,95%. Assim como a situação demográfica do país também afeta os índices, pois vê-se nos dados que a incidência é proporcional a situação econômica da região, sendo que em países desenvolvidos o índice é maior (9,1% na faixa etária acima dos 65 anos) e países menos desenvolvidos com índice menor (5,1% na faixa etária acima de 65 anos).

Em 2019, foram reportadas 1,6 milhões de mortes causadas por demência/Alzheimer, o que fez com que fosse a sétima maior causa de morte, sendo que as mulheres são 65% do número de mortalidade nesta categoria. Também nesse ano o Alzheimer, juntamente com as demências, ocupou a posição 25 de causas que diminuem a expectativa de vida geral dos indivíduos, tendo aumentado 122% em 19 anos.

Segundo dados do relatório da Alzheimer International Disease de 2021, cerca de 75% da população mundial ainda permanece sem o diagnóstico de demência, o que

apresenta 41 milhões de pessoas (GAUTHIER *et al.*, 2021). As estimativas das organizações mundiais não são animadoras, e revelam que como a população mundial idosa está em constante crescimento, os casos de demência tendem a aumentar exponencialmente, sendo que em 2030 a previsão é de 78 milhões de pessoas e em 2050, 139 milhões de pessoas (WHO, 2021).

Sendo que a população caminha para o aumento da população idosa, alguns problemas nas políticas para diagnóstico e tratamento devem ser revistas pois, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (2021), a estimativa dos custos com a demência foram de 1,3 trilhões de dólares no ano de 2019, com projeção de gasto de 2,8 trilhões de dólares em 2030, como prova Gauthier (2021) que mostra que 33% dos médicos ainda acreditam que não há nada a ser feito depois do diagnóstico de Alzheimer/demência. Afirma também que as maiores barreiras para o diagnóstico de acordo com os dados obtidos são a falta de acesso a profissionais treinados, sendo o índice de 47%, o medo do diagnóstico, 46% e o custo, 34%. Estes dados provam que as informações sobre o Alzheimer devem estar bem difundidas para que se tomem decisões estratégicas na atenção desta parcela crescente da população.

4 FISIOPATOLOGIA/MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa multifatorial e de causa idiopática mais comum no mundo e fatores genéticos e ambientais têm o poder de influenciar a sua progressão (CÂMARA, 2019). Esta doença decorre da morte de neurônios ocasionada por meio da resposta inflamatória excessiva do sistema nervoso central (SNC). Quase todos os casos, entre os 10% que apresentam sintomas antes dos 65 anos, são com associação genética, hereditariedade autossômica dominante e penetrância entre 92 a 100% dos portadores. Os genes, frequentemente, relacionados ao aparecimento da doença de Alzheimer de início precoce são APP, PSEN1, PSEN2 e MAPT e quando ocorrem mutações neles há alteração no metabolismo e a estrutura destas proteínas o que resulta em acúmulo de peptídeo beta amiloide 42 ($A\beta_{42}$), resultando em inflamação e toxicidade no cérebro. Isso faz com que ocorra ativação da micróglia e liberação de fatores neurotóxicos e pró-inflamatórios, acelerando, assim, a neurodegeneração (RIBEIRO; SANTOS e SOUZA). A doença de Alzheimer de início tardio é a forma mais comum e inicia a partir dos 65 anos. Os achados histopatológicos mais comuns são

deposição de placas de proteína beta amiloide (APP), acúmulo de emaranhados neurofibrilares hiperfosforilados, inflamação mediada pela neuroglia, perda neuronal e perda sináptica (CÂMARA, 2019). Os fatores agravantes da doença de Alzheimer são alterações nas funções dos neurotransmissores, neuropeptídeos e fatores de crescimento (acetilcolina, somatostatina e fator neurotrófico derivado do cérebro). Os sintomas cognitivos vêm sendo atribuídos a distúrbios na neurotransmissão glutaminérgica, sendo causada excitotoxicidade e morte de neurônios por conta da excessiva estimulação dos neurônios pelo neurotransmissor de glutamato (CÂMARA, 2019). A patogênese é baseada em deposição de beta amiloide ($A\beta$) das placas senis e a de tau nos emaranhados neurofibrilares (ENF) (BITTENCOURT e MULLER, 2021). A proteína Tau configura-se por uma fosfoproteína multifuncional, a qual é codificada pelo gene Microtúbulo associado a proteína Tau (MAPT) situado no cromossomo 17, tendo como principal função a formação e manutenção dos fusos neurofibrilares, polimerizando as tubulinas. No momento em que ocorre uma fosforilação anormal, a proteína Tau tem a capacidade de polimerizar as tubulinas diminuída, ocorrendo formação de novelos de proteína Tau, que ocasiona quebra de microtúbulos e prejudica o transporte de moléculas e neurotransmissores e morte de neurônios em decorrência da destruição do citoesqueleto celular (RIBEIRO; SANTOS e SOUZA, 2021). A Proteína Precursora Amiloide é codificada pelo gene APP situado no braço longo do cromossomo 21 e as mutações do Alzheimer ocorrem nos éxons 16 e 17. Esta proteína é encontrada espontaneamente na membrana das células nervosas como receptor de superfície, tendo como função o auxílio do crescimento neuronal, axonogênese, adesão neuronal e está envolvida com a mobilidade celular e regulação transcricional. As alterações que acontecem nesta proteína conduzem a agregação desse peptídeo e a deposição em placas. Subsequentemente, inicia-se uma cascata de modificações patológicas e clínicas associadas a DA, incluindo a agregação da Proteína Tau hiperfosforilada em emaranhados neurofibrilares (NFTs) (RIBEIRO; SANTOS e SOUZA, 2021)

5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce - na fase inicial da doença - é fundamental para retardar o processo da doença de Alzheimer, além de garantir um suporte ao paciente e sua família, referente a qualidade de vida e bem estar proporcionado (GONÇALVES e CARMO,

2012). Como também permite aos indivíduos portadores da doença planejar o próprio caminho, enquanto possuem o livre arbítrio para decidir sobre seus cuidados futuros. E receber informações oportunas quanto a DA (GUIMARÃES, PINTO e TEBALDI, 2017). De acordo com Guimarães, Pinto e Tebaldi (2017), estudos neuropatológicos verificaram alterações patológicas que podem ser encontradas até mesmo em pessoas assintomáticas, de forma que o uso de biomarcadores podem auxiliar no diagnóstico precoce e também em pacientes com demência instalada. Conforme Gonçalves e Carmo (2012), os critérios preestabelecidos mais utilizados no diagnóstico de DA são do Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana (DSM) e os critérios propostos pelo National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) em conjunto com o Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA). Entretanto, o diagnóstico é feito por meio de um diagnóstico clínico e patológico combinado; sendo atingido de forma definitiva quando um paciente atende aos critérios clínicos e possui na biópsia cerebral ou exame post mortem as alterações histológicas da doença (inúmeras placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares no hipocampo e neocórtex) (GONÇALVES e CARMO, 2012).

Além disso, deve ser feito critérios diferenciais, a fim de excluir outros transtornos psiquiátricos como a principal causa do declínio cognitivo. Os diagnósticos diferenciais mais comuns são: depressão, *Delirium*, abuso/dependência de substâncias e transtornos mentais associados com o uso de medicações (benzodiazepínicos) (NITRINI, et al, 2005). A pesquisa de outras causas não relacionadas com a DA pode ser feito por exames a serem solicitados, inicialmente são: hemograma completo, TSH, EAS, sorologia para sífilis, dosagem de cálcio, de sódio, de vitamina B12, de proteínas totais e frações, da glicemia de jejum, da ureia e creatinina e a realização do perfil lipídico. Podem ser solicitados testes neurocognitivos, como o MiniExame do Estado Mental (MEEM), a fim de avaliar o perfil cognitivo do paciente e poder comparar a progressão dos sintomas ao decorrer do tratamento (LEITE, et al, 2020). Portanto, através dos dados obtidos nos relatos do paciente, dos familiares, nos resultados dos testes cognitivos e da avaliação neurológica, nos exames de imagem e na dosagem de biomarcadores, classificam o paciente em três estágios, sendo: pré-clínico, comprometimento cognitivo leve e demência (LEITE, et al, 2020).

6 TRATAMENTO

Por se tratar de uma doença degenerativa o tratamento da doença de Alzheimer está baseado na melhora da cognição e das funções do paciente. Para o tratamento da cognição os medicamentos mais usados são os inibidores de colinesterase e os bloqueadores dos receptores de glutamato, esse em menor escala, além dos medicamentos, podem ser utilizados tratamentos não farmacológicos que vão trabalhar a memória do paciente. Já para o tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos podem ser utilizados antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos, sedativos e estabilizadores de humor. As intervenções não farmacológicas, como o treinamento e apoio psicológico do cuidador, se mostraram importantes no tratamento dessa doença, sendo que um cuidador, ainda mais se for um membro da família, mais preparado pode diminuir os níveis de stress do paciente e melhorar sua qualidade de vida (ENGELHARDT, et al, 2005).

7 CONCLUSÃO

A partir desta revisão é possível compreender que as alterações da DA são decorrentes de inflamações excessivas no SNC, que matam e degeneram as células nervosas e os episódios, que geralmente atingem idosos, interferem em seu cotidiano e prejudicam suas habilidades cognitivas. O Alzheimer é responsável por cerca de 60% a 76% dos casos de demência e as chances de desenvolver a doença têm aumentado exponencialmente, de modo que, em 2030, a previsão seja de 78 milhões de pessoas acometidas. Isso ocorre em decorrência da associação de diversos fatores de risco como a presença da doença em algum membro familiar, hipertensão, diabetes, idade avançada, obesidade, tabagismo e sedentarismo, causando episódios frequentes de perda de memória. Outro ponto imprescindível é que fatores genéticos e ambientais podem influenciar na progressão da doença, sendo mais comum a manifestação tardia. Quanto ao diagnóstico, se feito precocemente pode auxiliar no retardo da doença, por isso, faz-se o uso de biomarcadores, os quais também podem servir em pacientes já com a demência instalada. No entanto, a melhor estratégia consiste em combinar o diagnóstico clínico e o patológico, que é definitivo, quando são identificadas as características histológicas das doenças, sendo possível então classificar o paciente em um dos três estágios sendo eles pré-clínico, comprometimento cognitivo leve e demência. A partir disso o tratamento

pode ser iniciado baseado na melhora da cognição e funções do paciente, podendo ser administrado por meio de medicamentos, ou por meio de estratégias que estimulam a memória e apoiam o psicológico do indivíduo afetado, tendo em vista a diminuição dos níveis de estresse do paciente e a melhora da qualidade de vida, uma vez que o Alzheimer não tem cura.

REFERÊNCIAS

Bittencourt, m. F.; muller, n. V. Biomarcadores gliais da doença de alzheimer. *Clinical & biomedical research*: v.42, n.2. 2021.

Boff, m. S.; sekiya, f. S.; bottino, c. M. C. Revisão sistemática sobre prevalência de demência entre a população brasileira. *Rev med (são paulo)*. 2015;94(3):154-61.

Câmara, a. B. Receptores neurais e a doença de alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas a doença, suas funções e áreas de expressão. *Jornal brasileiro de psiquiatria*: v.68, n.3, jul/set. 2019.

Engelhardt, e. *Et al.* Tratamento da doença de alzheimer: recomendações e sugestões do departamento científico de neurologia cognitiva e do envelhecimento da academia brasileira de neurologia. *Arquivos de neuro-psiquiatria*: v. 63, p. 1104-1112, 2005.

Gauthier, s. *Et al.* World alzheimer report 2021: journey through the diagnosis of dementia. London, england: alzheimer's disease international. 2021.

Associação brasileira de alzheimer. Fatores de risco. Brasília: abraz. 2020.

Gonçalves, e. G.; carmo, j. S. Diagnóstico da doença de alzheimer na população brasileira: um levantamento bibliográfico. *Revista psicologia e saúde*: 2012.

Guimarães, l. F. O.; pinto, c. T.; tebaldi, j. B. Alzheimer: diagnóstico precoce auxiliando na qualidade de vida do cuidador. *Memorialidades*: v. 12, n. 23 e 24, p. 11-30, 2017.

Leite, m. S. *Et al.* Diagnóstico do paciente com doença de alzheimer: uma revisão sistemática de literatura. *Brazilian journal of surgery and clinical research*: v. 30, p. 47-50, 2020.

Moreira, s. C.; jansen, a. K. S.; moraes, f. Dietary interventions and cognition of alzheimer's disease patients: a systematic review of randomized controlled trial. *Dementia & neuropsychologia*: v.14, n.03, p.258-282. 2020.

Nitrini, r. *Et al.* Diagnóstico de doença de alzheimer no brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do departamento científico de neurologia cognitiva e do envelhecimento da academia brasileira de neurologia. *Arquivos de neuro-psiquiatria*: v. 63, p. 713-719, 2005.

Ribeiro, h. F. Doença de alzheimer de início precoce (daip): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. *Revista neuro-psiquiatria: lima*, v. 84, abr.-jun. 2021.

Ribeiro, h. F.; santos, j. S. F.; souza, j. N. Doença de alzheimer de início precoce (daip): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. *revista de neuro-psiquiatria*: v.84, n.2, p.113-127. 2021.

World health organization (who). Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: world health organization; 2017.

World health organization (who). Global status report on the public health response to dementia. Geneva: world health organization; 2021.