

Considerações Genéticas sobre a Doença de Alzheimer

Rosa Maria Braga Lopes de Moura¹
César Augusto Soares da Costa²

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo associado com um acúmulo de placas da proteína beta – amilóide senis extracelulares e emaranhados neurofibrilares torcidos anormalmente de proteína tau, dentro das células, que devido a sua abrangência mundial ultrapassa as fronteiras da medicina, para se converter num problema de ordem econômica e social, com particular e especial repercussão no núcleo familiar. Assim, o presente artigo objetiva realizar uma abordagem biológica sobre o Mal de Alzheimer e seus aspectos sintomáticos e etiológicos da doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer (DA); doenças neurodegenerativas; tratamento preventivo.

Premissas iniciais

A Doença de Alzheimer, foi caracterizada pelo patologista alemão Alois Alzheimer em 1906, como um distúrbio neurodegenerativo progressivo das funções psicomotoras e cognitivas e de irreversível aparecimento insidioso. Atualmente no mundo, há aproximadamente cerca de 17 a 25 milhões de pessoas portadoras desta doença. Em geral a doença de Alzheimer de acometimento tardio, de incidência ao redor dos 60 anos de idade, ocorre de forma esporádica, enquanto a doença de Alzheimer de acometimento precoce, de incidência ao redor dos 40 anos, mostra recorrência familiar. A doença de Alzheimer de acometimento precoce e tardio é uma e mesma indistinguível unidade clínica e nosológica (SMITH, 1999). O curso da doença varia entre 5 a 10

¹ Professora e Bióloga, Especialista em Genética pela Universidade Católica de Pelotas/UCPEL.

² Sociólogo e Pesquisador. Mestre em Ciências Humanas/PUCRS, Graduado em Sociologia/UFPEL e em Teologia/UCPEL. Docente de *Fundamentos Éticos e Legais na área de Saúde* nos Cursos de Pós-Graduação/Especialização da Faculdade Anhanguera/Atlântico Sul em Pelotas. Docente de Pós-Graduação/Especialização em Educação no Complexo de Ensino Superior de Santa Catarina. Professor-Tutor no Curso de Pós-Graduação/Especialização em Tecnologias da Informação e Comunicação na Educação da Universidade Federal do Rio Grande/FURG. E-mail: csc193@hotmail.com

anos desde o aparecimento dos primeiros sintomas clínicos, com redução da expectativa de vida situando-se ao redor de 50% (BOLZANI, JUNIOR, FURLAN, MANSSOUR, 2004).

O dramático aumento da longevidade humana, visto ao longo do último século, fez com que um grande número de indivíduos viesse a atingir uma idade crítica para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Nos Estados Unidos, é considerado um dos principais problemas de saúde devido ao enorme impacto causado ao indivíduo e as suas famílias, uma vez que a metade dos pacientes são internados em instituições de saúde (BOLZANI, JUNIOR, FURLAN, MANSSOUR, 2004).

Do ponto de vista neuropatológico, a doença de Alzheimer é caracterizada pela presença de placas senis extracelulares (beta amiloide) e proteína tau, levando a extensa perda neuronal, sendo sua causa, entretanto, desconhecida. Estudos de genética molecular permitiram identificar quatro genes associados com o maior risco de desenvolvimento da doença: APP, apoE, PSEN 1, PSEN 2. No entanto, inúmeros estudos apontam um papel importante de outros genes, fortalecendo a hipótese de doença poligênica e multifatorial, mas existe uma carência generalizada de marcadores biológicos preditivos ou com valor diagnóstico para a doença de Alzheimer (NETTO, 2005). Além do componente genético, foram apontados como agentes etiológicos, a toxicidade a agentes infecciosos, ao alumínio, a radicais livres de oxigênio, a aminoácidos neurotóxicos e a ocorrência de danos em microtúbulos e proteínas associadas (SMITH, 1999).

Ainda não há tratamento preventivo para a doença, no entanto, existe uma série de medicamentos que ajudam a aliviar alguns sintomas. Infelizmente, estes medicamentos são apenas eficazes em número limitado de doentes por um breve período de tempo e podem causar efeitos indesejáveis. Assim, a Memantina é o primeiro e único medicamento de uma classe – antagonistas do receptor N – metil – D – aspartato (NMDA) – para pacientes com a doença, principalmente dos estágios de moderado à grave, aprovado para esta indicação. Portanto, a intenção do nosso artigo é abordar brevemente os aspectos genéticos do Mal de Alzheimer e suas influências neurodegenerativas para o portador desta doença.

1. O que é a Doença de Alzheimer?

A Doença de Alzheimer (DA) é uma demência que se caracteriza por ser neurodegenerativa, isto é, produz atrofia progressiva, irreversível e de aparecimento insidioso, acarretando

diminuição da memória, dificuldade de raciocínio, de pensamento e alterações comportamentais. Tal doença provoca lesões características no cérebro, como a perda difusa de neurônios no hipocampo e no neocórtex, o aparecimento de emaranhados protéicos intracelulares e o acúmulo extracelular de proteínas B-amilóide, que formam as placas amilóides (placas senis) em grande quantidade (SMITH, 1999).

Desde a descoberta da doença de Alois Alzheimer (1906), surgiram muitas dúvidas e confusões sobre a relação da doença com o envelhecimento normal, uma vez que alterações microscópicas observadas no cérebro de pessoas idosas sadias. A diferença incide na quantidade e distribuição dessas alterações.

Para situar melhor nossa questão, faz necessário traçar um paralelo: enquanto senilidade é a deterioração das funções físicas e mentais resultantes da idade avançada, não tendo necessariamente relação com a doença de Alzheimer. Já a demência é um termo médico utilizado para denominar disfunções cognitivas globais, podendo ocorrer em várias doenças diferentes, como doenças cerebrovasculares (AVCs), alcoolismo, Aids, doença de Parkinson e doença de Alzheimer. Contudo, a doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência no mundo.

2. Sintomas da Doença de Alzheimer

Queixas que se ouvem, diariamente, como: “Eu vivo me esquecendo...”, “Não me lembro onde deixei”. Tais frases podem não ser relevantes. Entretanto, podem ser atribuídas ao início da doença de Alzheimer que não há cura, mas cujo tratamento precoce atrasa o desenvolvimento da doença, assim como produz melhoras na memória, tornando mais compreensível as mudanças que irão ocorrer na pessoa portadora.

Na fase inicial da doença, a pessoa afetada mostra-se um pouco confusa e esquecida e parece não encontrar palavras para se comunicar em determinados momentos. Muitas vezes, apresenta descuido da aparência pessoal, perda da iniciativa e alguma perda da autonomia para as atividades da vida diária.

Na fase intermediária, o portador necessita de maior ajuda para executar as tarefas de rotina, pode passar a não reconhecer seus familiares, pode apresentar incontinência urinária e fecal. Torna-se incapaz para julgamento e pensamento abstrato, necessitando auxílio para se vestir, se alimentar, tomar banho e outras atividades de higiene pessoal. No comportamento, apresenta

irritabilidade, desconfiança, impaciência e até agressividade, depressão, regressão e apatia.

No período final da doença, existe perda de peso mesmo com dieta adequada; dependência completa, torna-se incapaz de qualquer atividade de rotina da vida diária e fica restrita ao leito, com perda total julgamento e concentração. Em geral, os doentes podem apresentar reações a medicamentos, infecções bacterianas e problemas renais. Na maioria das vezes, a *causa mortis* não tem relação com a doença e sim com fatores relacionados à idade avançada.

3. Hipóteses Etiológicas da Doença de Alzheimer

O fator genético é considerado atualmente como preponderante na etiopatogenia de Alzheimer entre diversos fatores relacionados. Além do componente genético, foram apontados como agentes etiológicos, a toxidade a agentes infecciosos, ao alumínio, a radicais livres de oxigênio, a aminoácidos neurotóxicos e a ocorrência de danos em microtúbulos e proteínas associadas.

É interessante ainda salientar que estes agentes podem ainda atuar por dano direto no material genético, levando a uma mutação somática nos tecidos (SMITH, 1999).

3.1 Fatores que predisõem o indivíduo a portabilidade da Doença de Alzheimer

Essa questão tem sido objeto de muitos estudos e pesquisas em todo mundo. Diversos autores tem se ocupado desse tema e determinadas constatações estão bem esclarecidas e fundamentadas. O único fator de risco conhecido e aceito universalmente é a idade. Aceita-se que a doença de Alzheimer seja uma doença idade-dependente, ou seja, à medida que a idade avança, maior é a probabilidade dessa ocorrência.

Esse fato é tão bem estabelecido que alguns autores tem questionado se a doença de Alzheimer não seria nada mais que um processo de envelhecimento acelerado e de aparecimento prematuro. Parece claro que a doença de Alzheimer não tem uma causa única, sendo provavelmente devida a uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Começa-se a entender alguns desses fatores a partir dos resultados de inúmeros ensaios dedicados a causa e os fatores de risco para a doença.

3.2 Quais as causas da doença?

Suas causas ainda não são conhecidas, mas sabe-se que existem relações com certas mudanças nas terminações nervosas e nas células cerebrais que interferem nas funções cognitivas. Alguns estudos apontam como fatores relevantes para o desenvolvimento da doença (SMITH, 1999):

- ✓ *Aspectos neuroquímicos*: diminuição de substâncias das quais se transmite o impulso nervoso entre os neurônios, tais como a acetilcolina e noradrenalina;
- ✓ *Aspectos ambientais*: exposição/intoxicação por alumínio e manganês;
- ✓ *Aspectos infecciosos*: infecções cerebrais e da medula espinhal;
- ✓ *Pré-disposição genética em algumas famílias*: não necessariamente hereditária.

3.3 Diagnóstico

Uma das dificuldades em realizarmos um diagnóstico da doença de Alzheimer está na aceitação da demência como consequência normal do envelhecimento. O diagnóstico de Alzheimer é feito através da exclusão de outras doenças que podem evoluir também com quadros demenciais como, por exemplo: traumatismos cranianos, tumores cerebrais, acidentes vasculares cerebrais, arteriosclerose, intoxicação por medicamentos, intoxicação por drogas/álcool, depressão, hidrocefalia, hipotireoidismo.

4. Fatores de risco

Além da idade, apontada como o principal fator de risco, tem-se, ainda, o sexo, a escolaridade, o alumínio entre outros como: exposição ou ingestão de substâncias tóxicas como álcool, chumbo, solventes orgânicos, medicamentos diversos, trauma craniano, exposição à radiação, estilo de vida, estresse, infecções, doenças imunológicas e câncer.

5. Aspectos neuropsiquiátricos da Doença de Alzheimer

Mudanças da personalidade são ubíquas na doença de Alzheimer, sendo a mais comum a passividade e desligamento, da

iniciativa do entusiasmo, da diminuição da energia e diminuição do afeto (PETRY et alii, 1988). Delírios são também comuns na doença, afetando 30 a 50% dos pacientes (CUMMINGS et alii, 1987; WRAGG e JESTE, 1989). Os delírios mais freqüentes envolvem falsas crenças de roubo, infidelidade da esposa, abandono, de a casa não ser a sua, de perseguição, de inquilino fantasma e o fenômeno de capgras (REISBERG et alii, 1987). Os delírios tem correlação com a severidade da demência ou com aspectos específicos da disfunção intelectual (FLYNN et alii, 1991).

Alucinações não são manifestações comuns da doença, entretanto, de 9 a 27% dos pacientes tem fenômenos alucinatorios. As alucinações visuais são as mais comuns, seguidas de alucinações auditivas ou experiências combinadas de alucinações visuais e auditivas. As alucinações auditivas muitas vezes são persecutórias e geralmente acompanham delírios. Alucinações visuais podem ser iniciativas de delirium concomitante (CUMMINGS et alii, 1987).

Uma gama de mudança do humor tem sido observada na Alzheimer, incluindo sintomas depressivos, euforia e labilidade, Poucos pacientes satisfazem os critérios para episódios depressivos maiores, mas os elementos da síndrome depressiva são freqüentes, ocorrendo em 20-40% dos pacientes com DA (CUMMINGS et alii, 1987). Tem sido relatada ansiedade em, aproximadamente, 40% dos pacientes (MENDEZ et alii, 1990).

Abstract: Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder associated with a buildup of plaque from beta-amyloid protein extracellular senile plaques and neurofibrillary tangles of abnormally twisted tau protein inside the cells, which due to its worldwide reach beyond the borders of medicine, to become a problem of economic and social order, with particular and special impact on the family unit. Thus, this article aims to achieve a biological approach on Alzheimer's disease and its symptoms and etiological aspects of the disease.

Keywords: Alzheimer's disease (AD); neurodegenerative diseases; preventive treatment.

Referências Bibliográficas

BOLZANI, Vanderlan; JUNIOR, Cláudio; FURLAN, Maysa; MANSSOUR, Carlos Alberto. Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento do mal de Alzheimer. *Química Nova*, v. 27, 4, São Paulo, Jul-Ago, 2004.

CUMMINGS, J.L; BENSOM, D.F. *The role of nucleus basalis of meinert im dementia: review ande reconsideration.* Alzheimer Dis Assoc Disord, 1987: 1, 128-145,

DURA, J. R; STUKENBERG, K.W; KIECOLT-GLASER, J. K. Chronic stress and depressive disorders in older adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, p. 284-90, 1990.

FOSTER, H.D. *Helth, Disease and the Environment.* Boca raton: Fla CRC Press: 1992.

FLYNN, F.G; CUMMINGS, J.L; GORNBEIN, J. (org). *Delusions in dementia syndromes: investigation of behavioral and neuropsychological correlates.* *Journal of europsychiatry and clinical neurosciences*, 3, 364-370.

GOODMAN et alii. Managing patients with Alzheimer´s the primary role of dentists. *Journal of the American Dential Association*, 124, p. 74-80, 1993.

JORDAN, B. D. Epidemiology of brain injury in boxing. In: JORDAN, B. D. (Org.). *Medical Aspects os Boxing.* Boca Raton, p.147-168, 1993.

MCKHANN, G; DRACHMAN, D; FOLSTEIN, M; KATZMAN, R; PRICE, D; STADIAN, E. M; Clinical diagnosis os Alzheimer´s disease: reporto f the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of departamento of health and Human Services Task Force on Alzheimer´s Disease. *Neurology* 34, 28-33,1990.

MCKHANN, G; DRACHMAN, D; FOLSTEIN, M; KATZMAN, R; PRICE, D; STADIAN, E. M; Clinical diagnosis os Alzheimer´s disease: reporto f the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of departamento of health and Human Services Task Force on Alzheimer´s Disease. *Neurology* 34, 28-33,1990.

MENDEZ, M; MARTIN, R; SMYTH, K. A et alii. *Psychiatry symptoms associated with Alzheimer´s disease.* J Neuropsychiatry Clin Neuroscience, 2: 28-33, 1990.

MOURA, Rosa Maria Braga Lopes. *Cloridrato de Memantina e sua influência na inibição da progressão da doença de Alzheimer.* (Monografia do curso de Especialização em Genética e Ambiente). Universidade Católica de Pelotas. Pelotas, 2005. 59 p.

PETRY, S; CUMMINGS, J.L; HILL,M. A; SHAPIRA, J. Personality alterations in dementia of the Alzheimer´s type. *Archol Neurol, Psychology Review* 9, 45 (11), 1187-1190.

REISBERG, B; BORENSTEIN, J; SALOB, S. P. et alii. *Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment*. Journal of Clinical Psychiatry, 48, suplement, 9-15.

SMITH, M.A.C. Doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. N.21, s 2, p.3-7, 1999.

SKINNER, B. F; VAUGHAN, M. E. *Viva bem a velhice: aprendendo a programar a sua vida*. São Paulo: Summus, 1985.

WRAGG, R.E; JESTE, D. V. "Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease", *Am J. Psychiatry*, 1989, 577-587.