**O ALZHEIMER RELACIONADO AOS FATORES GENÉTICOS**

Barbara Mello Brandao1

Caroline Kael1

Nicolli Gasparin1

Ronaldo Rodrigues Ribeiro1

Maria Cecília da Lozzo Garbelini2

Caracterizado por ser uma doença neurodegenerativa, incurável e terminal, o Alzheimer é considerado a forma de demência mais comum atualmente, constituindo aproximadamente 75% dos casos. Em cérebros de pacientes com a doença, as características que mais se destacam são as placas senis, os emaranhados neurofibrilares e a perda neuronal. Trata-se de uma revisão narrativa com a metodologia da problematização, tendo como base para a observação da realidade, a reportagem escrita por Gina Kolata *''Screening for Alzheimer’s Gene Tests the Desire to Know*" no dia 7 de março de 2016. Foi feita uma busca de artigos em português e inglês para a realização do trabalho. Os objetivos deste trabalho foram estabelecer relações genéticas com a Doença de Alzheimer, informar sobre o tratamento e diagnóstico, e por fim destacar algumas questões éticas pertinentes em relação à patologia. A Doença de Alzheimer é uma patologia que acomete normalmente indivíduos com mais de 65 anos, mas quando relacionada aos genes presenilina 1 (PS1), presenilina 2 (PS2), proteína precursor amiloide (APP) e da apolipoproteína E (apoE), a doença pode se desenvolver precocemente. São 2 hipóteses principais que explicam a DA. A primeira seria a da cascata amiloidal, onde a neurodegeneração da doença se inicia com a clivagem da APP resultando na produção, agregação e deposição da substância β-amilóide (Aβ) formando as placas senis. A segunda hipótese seria a colinérgica, na qual os neurônios colinérgicos morrem levando a perda de memória. A DA pode ser diagnosticada na fase pré-clínica, que deve ser restrito a pesquisas onde o comprometimento cognitivo é leve (CCL) com transtorno neurocognitivo menor, que são as formas iniciais da patologia e na fase de demência ou transtorno neurocognitivo maior. O diagnóstico por CCL é realizado quando há queixa, por parte do paciente ou de alguém próximo ou mesmo de um profissional, de alterações cognitivas juntamente com evidência de comprometimento em algum domínio cognitivo (memória, função executiva, linguagem e habilidades visuespaciais). As mudanças neuropatológicas para DA começam anos antes dos sintomas da patologia aparecerem visto que, os indivíduos não têm evidencia de declínio cognitivo, podendo apresentar alterações neuropatológicas sem o diagnóstico de DA, tendo-se assim um estado pré-clínico da

doença. É possível ainda realizar um pré-diagnóstico da DA por meio do Sequenciamento Sanger, que detecta a mutação nos genes antes mesmo da doença se manifestar. O Sistema Único de Saúde (SUS) não inclui no diagnóstico diferencial

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 Acadêmicos do 4º período do Curso de graduação em Biomedicina e Farmácia das Faculdades Pequeno Príncipe – FPP, Curitiba, PR.

2 Doutora em Ciência. Professora das Faculdades Pequeno Príncipe - FPP, Curitiba, PR.

de DA, a genotipagem para ApoE, por afirmar que não há evidências suficientes para sustentar o seu uso. Na realização deste teste preditivo é importante avaliar os aspectos éticos, pois devemos levar em consideração que o indivíduo irá desenvolver uma doença com possibilidade de passar aos seus descendentes, e a patologia ainda não possui nenhum tratamento que leve a cura. O tratamento sintomático da DA é, principalmente, realizado através da administração de inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE) e, neste caso há uma redução da progressão da patologia e dos sintomas. Entre os inibidores da enzima, estão a tacrina, rivastigmina, donepezil e galantamina. Estes têm como função no organismo, produzir alteração da função colinérgica central pela inibição das enzimas que degradam a acetilcolina, consequentemente aumentando a capacidade para estimular receptores nicotínicos e muscarínicos cerebrais. Além disso, cada inibidor da enzima AChE exibe ações levemente diferentes no organismo. O tratamento quanto aos sintomas comportamentais, como a depressão, geralmente leva ao antidepressivo que tem a capacidade de proporcionar, indiretamente melhoria na cognição. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) utiliza os seguintes fármacos para tratamento da DA: donepezila (comprimidos de 5 e 10 mg); galantamina (cápsulas de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg); rivastigmina (cápsulas de 1,5; 3; 4,5 e 6 mg ou solução oral de 2 mg/ml). Foi possível perceber no trabalho que a Doença de Alzheimer permanece como um grande desafio para os pesquisadores, pois continua a indagação de qual seria o fator principal responsável pelo surgimento da doença, além do acúmulo da β-amilóide e da formação das placas senis. Com o pré-diagnóstico da DA genética, os filhos de pais com a doença poderiam realizar um tratamento precoce na tentativa de retardar o aparecimento ou até mesmo evitar o seu desenvolvimento. É necessário um cuidado maior com esses indivíduos já que em estágios mais avançados da patologia, a pessoa perde a sua autonomia, a capacidade de reconhecer objetos não conseguindo mais realizar tarefas diárias além de possuir grande instabilidade emocional.

**Palavras-chave**: Alzheimer; Sequenciamento Sanger; Cascata Amiloidal; Ética.

[1] ALMEIDA, O.P. **Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel?**  Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0104-42301997000100017&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 02.Mai.2016.

# [2] BHATTACHARIEE, S; LUKIW, W. J. Alzheimer's disease and the microbiome. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775450/> > Acesso em 10.Mai.2016.

[3] COLOMBO, A. A. BERBEL, N. A. N. **A Metodologia da problematização com o Arco de Maguerez e sua relação com os saberes de professores.** Disponível em <[www.pucpr.br/eventos/educere/educere2007/.../PA-524-05.pdf](http://www.pucpr.br/eventos/educere/educere2007/.../PA-524-05.pdf)> Acesso em 19.Abr.2016.

[4] DATASUS. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a doença de Alzheimer**. Disponível em:  <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/ANEXO/anexo_prt1298_21_11_2013.pdf> > Acesso em 24.Maio.2016.

[5] FOCOSI, A. S; MARTINS, D. G; PAULINO, F. G. **A REPERCUSSÃO FAMILIAL FRENTE À HIPÓTESE DE INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA DAS DEMÊNCIAS COM ORIGEM GENÉTICA: UMA REFLEXÃO SOBRE A ANTECIPAÇÃO DE DIAGNÓSTICO PRECOCE E SUAS IMPLICAÇÕES**. Disponível em: <http://www.pucsp.br/iniciacaocientifica/artigos-premiados-20ed/ALESSANDRA_SPEDO_FOCOSI.pdf> > Acesso em 04.Mai.2016.

[6] FRIDMAN, C. et al. **Alterações genéticas na doença de Alzheimer.**Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0101-60832004000100004&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 12.Abr.2016.

[7] FROTA, N. A. F.; NITRINI, R.; DAMASCENO, B. P.; FORLENZA, O.; DIAS-TOSTA, E.; SILVA, A. B.; HERRERA JUNIOR, E.; MAGALDI, R. M. **Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer**. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=592293&indexSearch=ID> Acesso em: 1.Maio.2016.

[8] LAZARIS, A; HWANG, K.S; GOUKASIAN, N; *et al*. **Alzheimer risk genes modulate the relationship between plasma apoE and cortical PiB binding**. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809461> Acesso em: 25.Abr.2016.

[9] LUCATELLI, J.F; BARROS, A.C; MALUF, S.W; ANDRADE, F.M. **Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce**. Disponível em < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0101-60832009000100004 > Acesso em: 23.Abr.2016.

[10] MATTE, U; GOLDIM, J. R. **DESAFIOS ÉTICOS DO DIAGNÓSTICO PREDITIVO.** Disponível em: < <https://www.ufrgs.br/bioetica/prediti.htm> > Acesso em 04.Mai.2016.

[11] NITRINI R. **Preclinical diagnosis of Alzheimer's disease: prevention or prediction?** Disponível em <<http://demneuropsy.com.br/detalhe_artigo.asp?id=237>> Acesso em: 01.Maio.2016.

[12] NUSSBAUM, R.L.; MCLNNES, R.R.; WILLARD. H.F**.**. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier,2008, 55-56.p.

[13] PINA-NETO, J. M. **Aconselhamento genético.** Disponível em: < <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000500004> > Acesso em 04.Mai.2016.

[14] POVOVA, J; AMBROZ; P; BAR, M; PAVUKOVA, V; SERY, O; TOMASKOVA, H; JANOUT, V. **Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review**. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22837131> Acesso em: 21.Abr.2016.

[15] READ, A. DONNAI, D. **GENÉTICA CLÍNICA Uma nova abordagem.** Porto Alegre: Artmed, 2008, 116-118.p.

[16] REVETT, T.J; BAKER, G.B; JHAMANDAS, J; KAR, S. **Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology**. Disponível em < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529221/ > Acesso em 23.Abr.2016.

[17] SERENIKI, A; VITAL, M. A. B. F. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos**.Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0101-81082008000200002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01.Maio 2016.

[18] SMITH, Marília A. C. **Doença de Alzheimer**. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44461999000600003&script=sci\_arttext&tlng=es> Acesso em 21.Abr.2016.

[19] WILLIAMSON, J. GOLDMAN, J. MARDER, K. S. **Genetic Aspects of Alzheimer Disease**.  Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3052768/> Acesso em: 12.Abr.2016.

[20] World Health Organization. **Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services (part I).** Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839036?dopt=abstract> > Acesso em 07.Mai.2016.

[21] ZAT, Mayana. **A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias.** Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/csc/v7n1/a08v07n1.pdf> > Acesso em 04.Mai.2016.

[22] ZHANG R.; MILLER R. G.; MADISON C., JIN X.; HONRADA R.; HARRIS W.; KATZ J.; FORSHEW D. A.; MCGRATH M. S. **Systemic immune system alterations in early stages of Alzheimer’s disease**. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641776> Acesso em: 15.Mai.2016.