http://dx.doi.org/10.5335/rbceh.v16i1.9768

4) Inovações tecnológicas e suas consequências no âmbito do envelhecer: o estado da arte

Spencer Luiz Marques Payão¹

Resumo

A tecnologia aplicada à população em geral e principalmente ao envelhecimento, vem modificando paradigmas e desempenhando papel relevante no que se refere ao auxílio de atividades cerebrais diárias, auxílio desempenho do idoso, terapia, reabilitação, dentre outros. A mesma vai desde a um aparelho celular, passando por softwares, jogos de entretenimento como Wii, Knect videogame, animações, até programas de computador mais avançados. Os dados sao alarmantes se considerarmos que atualmente são 46 milhões de idosos vivendo nos Estados Unidos (15% da população mundial) e em 2030 serão 74 milhões (o equivalente a 21% da população mundial). O Japão é o único país com 55% da população de idosos e em 2050, outros 60 países apresentarão esta mesma projeção, incluindo o Brasil. Dessa forma, todo e qualquer iniciativa no sentido de proporcionar uma melhora qualidade de vida aos idosos será de grande valia para as gerações futuras, porém, sabemos que a tecnologia não representa uma resolução para todos os entraves referentes ao aumento da longevidade. O nosso grupo da FAMEMA vem utilizando tecnologia de ponta na área de expressão gênica para caracterizar melhor os aspectos genéticos da doença de Alzheimer (DA) estudando vários genes envolvidos em amostras de cérebro de desses pacientes e controles em colaboração com um banco de cérebros do Canadá (Douglas Hospital).

Palavras-chave: Envelhecimento, tecnologia, Demência, Doença de Alzheimer

Introdução

Uma em cada quatro pessoas no fim do século XXI terá mais de 60 anos. Nenhum estrato da população mundial cresce tão rápido quanto o dos idosos, segundo um relatório publicado pela ONU. Atualmente, eles correspondem a 12% dos habitantes do planeta (901 milhões de pessoas). Em 2050, serão 21,6% (2,1 bilhões). Cinco décadas depois, chegarão a 28,5% (3,2 bilhões).

¹ Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Chefe da Disciplina de Genética e Diretor de Pós-graduação, Pesquisa e Extensão. Laboratório de Genética do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília. Endereço para correspondência: Rua Lourival Freire, 240. Bairro Fragata, CEP 17519-050, Marília-SP. E-mail: slmpayao@hotmail.com

O envelhecimento ocorrerá em diversos locais do planeta, começando pela Europa, onde 34% da população terão mais de 60 anos até 2050. Na mesma década, esta faixa etária representará 25% dos asiáticos e latino-americanos — atualmente, eles correspondem a menos de 12% dos habitantes nestas regiões.

O mundo está passando por um processo de envelhecimento sem precedentes. No ano de 2014, 46 milhões de pessoas viviam nos Estados Unidos com 65 anos ou mais, representando 15 por cento da população total. Este número é projetado para ser de 74 milhões em 2030, representando 21% a população total dos EUA (OLDER AMERICANS, 2016). Muitas doenças estão fortemente relacionadas ao envelhecimento, como cardiovascular, muscular esquelético e doenças neurológicas. Por exemplo, o AVC é a principal causa de graves e de deficiência de longo prazo nos Estados Unidos, onde aproximadamente 795.000 das pessoas sofrem um Acidente Vascular Encefálico (AVE) a cada ano e o risco de acometimento desse, duplica a cada década após os 55 anos (STROKE STATISTICS, 2017).

Tecnologia e cuidados com idosos

Acadêmicos e especialistas em envelhecimento afirmam que a tecnologia está ajudando os idosos a manter uma vida independente por mais tempo. Alguns dos avanços incluem tele-saúde, sensores eletrônicos e dispositivos de alerta médico, e como estes itens permitem que as pessoas fiquem em casa, em vez de viver em casas de repouso. Nos EUA, esta prática é cada vez mais utilizada.

Dentre as aplicações, as tecnologias de otimização de medicamentos variam de muito simples a altamente sofisticadas. Uma tecnologia pode potencialmente fornecer uma ou mais funções para um paciente individual sob um determinado medicamento de administração contínua por meio de softwares e sensores adequados, incluindo: 1) fornecimento das informações ao paciente e / ou instruções sobre o medicamento; 2) Função de lembrete: lembra os pacientes que tomam medicamentos - audível, visualmente ou ambos; 3) Ingerir: detecta se o paciente tem ou não ingerido seus medicamentos; 4) Relatório: registra a data e a hora em que a medicação é tomado e a resposta praticamente em tempo real ao clínico / cuidador. Porém há vários ajustes a serem praticados, uma vez que esses recursos ainda estão em grande parte em desenvolvimento (WENHAO DENG et al, 2018).

As demências

A demência é uma síndrome neurodegenerativa caracterizada pelo declínio progressivo da capacidade cognitiva, causando déficits de memória, linguagem, funções executivas e visuo-espaciais que podem interferir na independência do indivíduo (APRAHAMIAN et al, 2009).

Estima-se que há 47 milhões de indivíduos com demência no mundo, com poucas ações preventivas e de tratamento limitado, considerando um grupo de doenças sem cura estabelecida (CATIONS et al, 2018).

Altamente prevalente em idosos, há evidências de que somente 10% (em países subdesenvolvidos) e 50% (em países desenvolvidos) de todos os casos de demência sejam diagnos-

ticados (PRINCE, 2016). Sabe-se que a prevalência da demência aumenta exponencialmente a partir dos 65 anos, partindo de 0,7% entre 60 e 64 anos, passando para 5,6% entre 70 e 79 anos, e chegando a 38,6% nos nonagenários (APRAHAMIAN et al, 2009). Seguindo este raciocínio, o aumento da longevidade em várias populações ao redor do mundo leva também ao aumento global de casos de demência. Em 2015, foi estimado em 47 milhões o número de pessoas vivendo com demência no mundo, com uma previsão de que em 20 anos este número poderia dobrar. Este quadro se configura como um problema de saúde pública não só em países de baixa renda, mas também em países desenvolvidos, onde a demência é a quinta causa mais frequente de morte, já que pacientes portadores de demências se tornam dependentes, necessitando de muitos cuidados, com considerável impacto na vida familiar, e gastos nos serviços de saúde e serviços sociais. Estima-se em 2050, a demência e a DA custarão só aos Estados Unidos, algo, ao redor de 1 trilhão de dólares (DOLGIN, 2016).

Os tipos mais comuns de demência são: Doença de Alzheimer (DA) que representa entre 50% -75% dos casos e a Demência Vascular (DV) (20%), seguidos por Demência por Corpúsculos de Levy (5%) e Demência frontotemporal (5%) (LO COCO, 2016).

A tecnologia aplicada a doença de Azheimer (DA)

A Doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência caracterizada primeiramente pelo patologista Alois Alzheimer em 1907 e trata-se de uma afecção neurodegenerativa irreversível e progressiva, de aparecimento insidioso que leva à diminuição da cognição, perda de memória. Em geral, a DA de acometimento tardio, de incidência após os 60 anos de idade, ocorre de forma esporádica (90-95% dos casos), enquanto que a DA de acometimento precoce, de incidência antes dos 50 anos, mostra a recorrência familiar (CACQUEVEL et al, 2004).

A etiologia da DA é complexa (WILLIAMSON et al, 2009), mas há evidências de que mutações em pelo menos quatro diferentes lócus genético que podem conferir susceptibilidade inerente à doença de Alzheimer: DA1 é causada pela mutação no gene da proteína precursora da β-amilóide localizada no cromossomo 21; DA2 é associada com o alelo *Apo*E4 no cromossomo 19; DA3 é causada pela mutação no gene da presenilina 1 localizada no cromossomo 14 que codifica uma proteína transmembrana integral com pelo menos sete domínios transmembrana e a DA4 é causada pela mutação do gene da presenilina 2 localizada no cromossomo 1 (ROHER et al, 2009).

O nosso grupo vem desenvolvendo projetos envolvendo aspectos genéticos do envelhecimento e da doença de Alzheimer há mais de 20 anos; sempre com o importante apoio da FAPESP e utilizando "preferencialmente" amostras de sangue de pacientes com a Doença de Alzheimer (DA). Dentre um dos subprojetos de pesquisa, verificando uma diminuição na atividade dos genes ribossômicos e relações com polimorfismos de outros genes como por exemplo algumas citocinas pró-inflamatórias. Nesse parâmetro foram mais de 25 publicações em periódicos internacionais de bom impacto.

No entanto, mais recentemente, visando um salto tecnológico do Laboratório passamos do estudo de polimorfismos para estudos de expressão gênica correlacionando genes específicos a DA e outros candidatos, mas como um aspecto original e inovador para o grupo, incluin-

do-se amostras de cérebro de pacientes com a patologia e controles por meio de colaboração com o "Bell Canada Brain Bank – Douglas Hospital Research Centre – Montreal Quebec – Canadá". Tratou-se de um estudo colaborativo internacional de suma importância, envolvendo 250 amostras de 4 regiões distintas do cérebro de pacientes com DA e controles (hipocampo, córtex entorrinal, córtex auditiva e carebelo).

Estão em fase de estudo, 10 genes envolvidos direta ou indiretamente com a doença de Alzheimer conforme quadro abaixo:

GENES RELACIONADOS	interação com a da
1) APP (Gene alvo)	Principal componente das placas senis e alvo do presente estudo
2)/3) Pré-senilinas 1 e 2	Relação com os casos de acometimento da DA na fase pré-senil. Associada com a formação da γ secretase.
4) Apolipooproteína E	Tem como fator de risco para a DA o alelo E4 e está relacionada com o "clearance" da proteina precursora da Beta-amilóide
5) <i>APBA2</i>	Codifica uma proteína neuronal que interage com a proteína precursora amilóide (APP), a X11β. Sua função é estabilizar e inibir a produção de fragmentos de APP, incluindo o peptídeo beta, depositado no cérebro dos pacientes com Doença de Alzheimer.
6) LRP1	Uma relação que parece mais efetiva é entre LRP1 e Aβ, onde uma porção do primeiro interage com o domínio citoplasmático da APP, e essa interação influencia na geração e depuração da Aβ. Na DA os níveis de LRP1 parecem estar comprometidos, tanto cerebrais quanto periféricos, e isso pode propiciar o acúmulo de Aβ, originando as placas senis encontradas em pacientes com DA
7) GRIN2B	Parece haver uma relação entre o glutamato e as placas senis encontradas em indivíduos com Doença de Alzheimer, observando depósito de peptídeo Aβ em regiões de sinapses glutamatérgicas
8) INSR	O envolvimento do receptor de insulina na DA já foi mencionado em alguns estudos, onde ratos sofreram a eliminação do gene do <i>INSR</i> e demonstraram deficiências na memória e na aprendizagem
9) <i>GJB1</i>	A conexina 32 (Cx32), codificada pelo gene GJB1, está presente na microglia, que contribui para a formação de uma rede neural estável, a qual, estimula a vascularização cerebral, auxilia na diferenciação celular e na manutenção da homeostase do sistema
10) <i>IDE</i>	A IDE (enzima de degradação de insulina) é uma metaloprotease responsável pela degradação da insulina, cuja expressão encontra-se aumentada no fígado, testículos, músculos e no cérebro.

Conclusão

Por fim. essa abordagem, sem dúvida, é uma das peças do *quebra-cabeças*, para uma futura aplicação terapêutica da doença de Alzheimer: "a importância do conhecimento da relação funcional entre genes que participam dos mecanismos etiopatogênicos de uma entidade nosológica complexa como a DA é de extrema importância." Esse pode ser o caminho a ser trilhado e não exclusivamente ou somente a descrição de novos genes envolvidos com a doença, que apesar de não ser menos importante, há necessidade de abertura de novos focos de estudo.

Technological innovations and their consequences in the context of aging: the state of the art

Abstract

The technology applied to the population in general and mainly to aging, has been modifying paradigms and playing a relevant role regarding the aid of daily brain activities, elder performance, therapy, rehabilitation, among others. The same goes from a mobile device, through software, entertainment games like Wii, Knect video game, animations, even more advanced computer programs. The data are alarming if we consider that currently 46 million elderly people live in the United States (15% of the world population) and in 2030 will be 74 million (equivalent to 21% of the world population). Japan is the only country with 55% of the elderly population and in 2050, another 60 countries will present this same projection, including Brazil. Therefore, any initiative to provide an improved quality of life for the elderly will be of great value to future generations, but we know that technology does not represent a resolution for all obstacles related to increased longevity. Our FAMEMA group has been using the latest technology in gene expression area to better characterize the genetics of Alzheimer's disease (AD) studying several genes involved in these patients and controls brain samples in collaboration with a brain bank of Canada (Douglas Hospital).

Keywords: Aging, technology, Dementia, Alzheimer's disease

Referências

APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J.E.; YASSUDA; M.S. Doença de Alzheimer: uma revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Rev Bras Clin Med**. 2009;7:27-35.

CACQUEVEL, M.; LEBEURRIER, N.; CHEENNE, S.; VIVIEN, D. Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease. **Curr Drug Targets** 5: 529-34, 2004.

CATIONS, M.; RADISIC, G.; CROTTY, M.; LAVER, K.E. What does the general public understand about prevention and treatment of dementia? A systematic review of population-based surveys, **PLoS One**, 13 (2018): e 0196085.

DOLGIN, E. How to defeat dementia. Nature. $2016\ 10;539(7628):156-158.$

LO COCO D.; LOPEZ, G.; CORRAO, S. Cognitive impairment and stroke in elderly patients. **Vasc Health Risk Manag**. 2016;24(12):105-16.

OLDER AMERICANS - 2016: Key indicators of well-being https://agingstats.gov/, accessed: 2017-10- 26.

PRINCE, M.; COMAS-HERRERA, A; KNAPP, M.; GUERCHET, M.; KARAGIANNIDOU, M. World Alzheimer Report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future [Internet]. London (UK): **Alzheimer's Disease International**; 2016 [cited 2018 Mar 20]. Available from: http://eprints.lse.ac.uk/67858/1/ComasHerrera_World%20Alzheimer%20report_2016.pdf.

ROHER, A. E.; ESH, C.L.; KOKJOHN, T.A.; CASTANO, E.M.; VAN VICKLE, G.D.; KALBACK, W.M.; PATTON, R.L.; LUEHRS, D C, DAUGS I D, KUO Y M, EMMERLING M R, SOARES H, QUINN J F, KAYE J, CONNOR D J, SILVERBERG N B, ADLER C H, SEWARD J D, BEACH T G & SABBAGH M N. Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement** 5: 18-29, 2009.

STROKE STATISTICS. http://www.strokecenter.org/patients/aboutstroke/stroke-statistics/, accessed: 2017-10-27.

WENHAO DENG, IOANNIS PAPAVASILEIOU, ZHI QIAO, WENLONG ZHANG. Advances in Automation Technologies for Lower-extremity Neurorehabilitation: A Review and Future Challenges. **Rev Biomed Eng**. 2018;11:289-305. doi: 10.1109/RBME.2018.2830805. Epub 2018 May 4.

WILLIAMSON, J.; GOLDMAN, J.; MARDER, K. S. Genetic aspects of Alzheimer disease. Neurologist 15: 80-6, 2009.