








Envelhecimento precoce em adultos com síndrome de Down: Aspectos genéticos, cognitivos e funcionais

Premature aging in adults with Down syndrome: genetic, cognitive and functional aspects

Líliã Maria de Azevedo Moreira¹ 
Renata Melo dos Santos¹ 
Marise Souza Barbosa² 
Mônica Jacobina Fonseca Vieira¹ 
Wiliãne Santos de Oliveira² 

Resumo

Objetivo: Descrever aspectos genéticos e características de envelhecimento precoce na síndrome de Down. **Método:** Estudo descritivo transversal de 28 indivíduos com síndrome de Down, entre 20 e 54 anos de idade (13 mulheres e 15 homens), atendidos em programa universitário de genética comunitária por solicitação de instituições filantrópicas especializadas, que oferecem apoio a pessoas com deficiência e suas famílias. Os dados genéticos e funcionais foram registrados em ficha de anamnese. **Resultados:** A análise cariotípica mostrou trissomia 21 livre, com apenas um caso hereditário de translocação entre os cromossomos 15/21. Constataram-se dificuldades funcionais na locomoção, sedentarismo, desordens de conduta, perda de memória e depressão, assim como a perda de autonomia em idades mais avançadas. Apenas três pessoas tinham domínio da leitura e escrita e 16 apresentavam bom relacionamento social e habilidades de fazer amigos. **Conclusão:** O estudo realizado confirma que sinais de envelhecimento precoce na síndrome de Down podem ser verificados já na fase adulta, sendo recomendado o acompanhamento terapêutico com implantação de medidas de prevenção aos déficits, estímulo à cognição e atividades voltadas à qualidade de vida.

Palavras-chave: Síndrome de Down. Envelhecimento Precoce. Processo Neurodegenerativo.

Abstract

Objective: To describe genetic aspects and characteristics associated with premature aging in adults with Down syndrome. **Method:** A cross-sectional study was carried out of 28 individuals with Down syndrome, aged between 20 and 54 years old (13 women and 15 men), in a university community genetics program, who were referred by philanthropic institutions which offers support to people with disabilities and their families. The genetic and functional data were recorded in anamnesis forms. **Results:** Karyotype analysis revealed free trisomy 21, with only one hereditary case of translocation between chromosomes

Keywords: Down Syndrome. Aging Premature. Neurodegenerative Process.

¹ Universidade Federal da Bahia, Instituto de Biologia, Programa Genética&Sociedade. Salvador, BA, Brasil.

² Universidade Federal da Bahia, Instituto de Psicologia, Salvador, BA, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesse na concepção desse trabalho. Não houve financiamento na execução deste trabalho.

Correspondência/Correspondence
Líliã Maria de Azevedo Moreira
lazevedo@ufba.br

Recebido: 14/02/2019
Aprovado: 12/08/2019

15/21. In the sample group, functional difficulties were observed in locomotion, sedentary lifestyles, behavior disorders, memory loss and depression symptoms, as well as loss of autonomy at more advanced ages. Only three people had reading and writing skills and 16 had good social relationships and friend-making skills. *Conclusion:* the study confirms that premature aging in Down syndrome starts in adulthood, and therapeutic follow-up is recommended with the implementation of interventions to prevent deficits and stimulate cognition, and activities for quality of life.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) ou trissomia do cromossomo 21 é a principal causa genética da deficiência intelectual, que no Brasil ocorre em cerca de um em cada 600 a 800 nascimentos¹. Embora haja casos hereditários, na maioria das vezes a alteração cromossômica deve-se a uma mutação nova, sem chances de recorrência na família. A trissomia livre do cromossomo 21 é a alteração mais frequente na síndrome, ocorrendo em 90 a 95% dos casos. O percentual restante é atribuído a trissomia 21 por mosaïcismo, com células normais e trissômicas, as translocações robertsonianas, metade das quais são hereditárias, ou a rearranjos cromossômicos mais raros com o cromossomo 21.

A SD caracteriza-se por grau variável de atraso no desenvolvimento intelectual e motor, face típica e malformações congênitas, cardíacas e sistêmicas, de consequências graves ou deletérias, embora haja diferenças entre os sinais clínicos presentes, de acordo com a etnicidade².

Com o avanço da idade, observa-se envelhecimento precoce, levando à senescência de órgãos, da imunidade, da força e da capacidade funcional. As alterações causadas pelo envelhecimento podem potencializar os efeitos advindos da trissomia, o que causa uma dependência ainda maior de terceiros para a realização de atividades diárias³. Tais condições acabam por diferenciar o processo de envelhecer em indivíduos com SD e sem essa síndrome⁴. O envelhecimento precoce é acompanhado de embranquecimento ou perda de cabelos, dificuldades de audição, redução da acuidade da visão, catarata e manifestações da doença de Alzheimer (DA)⁵.

Hithersay et al.⁶ enfatizam o papel da DA na expectativa de vida da pessoa com SD, observando que esse distúrbio ocorre em cerca de 70% dos casos

e a taxa de mortalidade é cerca de cinco vezes mais elevada naqueles com demência, enquanto que na população geral, demência de qualquer tipo, é registrada em apenas 18% dos atestados de óbito em idosos com idade superior a 65 anos. Tal relação entre DA e SD, ocorre devido à influência de genes localizados no cromossomo 21.

Entre os produtos gênicos contidos nesta região cromossômica, está a APP (proteína precursora amiloide), associada a déficit na adesão celular, neurotoxicidade e crescimento celular, com formação precoce de placas difusas características da DA. Arking⁷ observa que embora a produção de APP esteja aumentada na SD, diferentes mecanismos genéticos parecem controlar a formação das placas neuríticas, tanto nessa síndrome quanto na DA, reforçando o ponto de vista que manifestações semelhantes podem ser produzidas por processos diferentes. De acordo com Hopkins⁸, os sinais e sintomas da SD podem ser explicados por mudanças sutis no ritmo do desenvolvimento, induzidas pelo desequilíbrio cromossômico, incluindo neste processo outros genes, o que torna complexa a compreensão do envelhecimento precoce nessa síndrome.

Com os avanços em tratamentos médicos e terapias de intervenção precoce, a taxa de mortalidade nessa síndrome tem sido reduzida, verificando-se avanços significativos no desenvolvimento físico e mental. Por outro lado, ainda há uma lacuna em relação a terapias de intervenção com foco na DA em pessoas com SD⁹. Nesse sentido, a pesquisa em adultos com SD e suas interações se torna necessária, principalmente pelas necessidades de saúde particulares que esse grupo apresenta¹⁰.

De acordo com Rosa³, o reconhecimento do envelhecimento precoce nas pessoas com SD pela sociedade e pelos órgãos públicos, pode proporcionar melhor planejamento de ação em várias

áreas: Medicina preventiva e curativa, Psicologia e Gerontologia, refletindo em novas oportunidades de inclusão social.

Permanece ainda pouco clara a relação etiológica da trissomia 21 com o envelhecimento precoce na SD, o que torna necessário novos estudos sobre esse tema que poderão subsidiar medidas preventivas e maior apoio a pessoa com a síndrome nesta etapa da vida. Considerando a tendência atual de aumento da expectativa de vida na SD, esse estudo teve como objetivo descrever aspectos genéticos e características associadas ao envelhecimento precoce na síndrome de Down.

MÉTODO

Estudo descritivo transversal com amostra constituída de 28 indivíduos com idades entre 20 e 54 anos, que foram atendidos no período de 2008 a 2018, em um programa universitário de genética comunitária, para estudo do cariótipo e/ou orientação genética familiar, por solicitação de três instituições filantrópicas (nomeadas nesse estudo como A, B e C). Foram incluídos todos os indivíduos com SD na fase adulta, encaminhados pelas instituições parceiras, considerando a literatura³ que estabelece ser possível identificar características de envelhecimento precoce nessa síndrome a partir dos 25 anos de idade. No referido serviço, o mais comum é a demanda por atendimento a crianças com suspeita de síndromes genéticas, porém, a procura por orientação genética para adultos e idosos, apesar de menos frequente, possibilitou a realização do presente estudo.

A instituição A é uma organização social (ONG) e oferece serviços educacionais e psicopedagógicos para pessoas com deficiência, enquanto que a instituição B é um centro de educação especial, mantido pelo governo. Já a instituição C é filantrópica e funciona junto a um centro de saúde oferecendo moradia a pessoas com deficiências que foram abandonadas pelas suas famílias.

Os participantes desse estudo tiveram o diagnóstico de SD confirmado por estudo do cariótipo, realizado por técnica usual de cultura de linfócitos e análise ao microscópio após bandejamento GTG, conforme normas preconizadas pelo *Am*

*International System for Human Cytogenomic Nomenclature Genetics (ISCN) 2016*¹¹.

Dentro do protocolo de atendimento genético, foram preenchidas fichas de anamnese com registro do histórico genético da família, dados pré, peri e pós-natais. O *follow-up* foi analisado nas fichas de anamnese, com registro das observações nos retornos periódicos. As bases de interesse na consulta foram aspectos gerais de saúde, cognição, funcionalidade, comportamento e interação social, para isso a ficha utilizada para coleta de dados foi complementada com questionário elaborado pelo programa, referente aos aspectos de interesse, que foi respondido pelos responsáveis. Os dados colhidos no primeiro atendimento foram descritos e, posteriormente, tabulados utilizando-se o *software Graphpad in.Stat*.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia, sob o registro nº 1.023.774, conforme parecer consubstanciado datado de 01/04/2015 e fez parte de projeto de pesquisa sobre estudo longitudinal e correlação cariótipo/fenótipo em síndromes genéticas, aprovado por Comitê de Ética em Pesquisas, com observância ao Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde¹², seguindo também os princípios da Convenção de Helsinki¹³ e outros documentos internacionais.

RESULTADOS

O sumário dos dados referentes ao processo de envelhecimento é apresentado na Tabela 1, de acordo com as instituições de proveniência. Entre os pacientes, a maioria (96%) apresentou o cariótipo mais comum, trissomia 21 livre, exceto uma mulher com translocação cromossômica 15/21, com transmissão hereditária em cinco gerações por progenitores com a forma balanceada do rearranjo.

O grupo constou de 15 homens e 13 mulheres, predominantemente de nível socioeconômico baixo. Entre esses, 16 na faixa etária entre 20 e 30 anos, desenvolvia bom relacionamento social em geral.

Foi registrada perda de habilidades, principalmente a partir da quinta década de vida, em que todos os

indivíduos dessa faixa etária apresentaram dificuldade e lentidão nas atividades motoras. Déficits funcionais associados à locomoção, sedentarismo, desordens de conduta, perda de memória e depressão, assim como a perda de autonomia foram observados em alguns dos indivíduos, já a partir dos 25 anos. Sintomas de depressão foram manifestados predominantemente por indivíduos da instituição

B e a maioria das dificuldades funcionais, nos residentes na instituição C.

No período do estudo, cinco desses indivíduos foram a óbito por distúrbios cardiorrespiratórios ou em decorrência do agravamento de doenças crônicas da velhice associadas à depressão, e em dois desses houve o diagnóstico de demência.

Tabela 1. Grupo amostral com síndrome de Down proveniente de três instituições, separados por sexo, idade, habilidades cognitivas e funcionais. Os dados foram coletados entre os anos de 2008 e 2017, no primeiro encontro com cada pessoa encaminhada. Salvador, Bahia.

	Instituição A n (%)	Instituição B n (%)	Instituição C n (%)	Total n (%)
Sexo				
Feminino	4 (36,4)	6 (66,7)	3 (37,5)	13 (46,0)
Masculino	7 (63,6)	3 (33,3)	5 (62,5)	15(53,0)
Idade (anos)				
20-30	8 (72,7)	5 (55,5)	4 (50,0)	17(60,0)
31-40	1 (9,1)	2 (22,2)	2 (25,0)	5 (18,0)
>40	2 (18,2)	2 (22,2)	2 (25,0)	6 (21,0)
Atividades cognitivas				
Domínio da leitura e escrita	-	2 (22,2)	1 (12,5)	3 (11,0)
Facilidade de fazer amigos	8 (71,7)	4 (44,4)	4 (50,0)	16 (57,0)
Autonomia nas atividades da vida diária	-	1 (11,1)	-	1 (3,6)
Características funcionais				
Dificuldades na fala	4 (36,4)	3 (33,3)	-	7 (25,0)
Dificuldades na locomoção	2 (18,2)	2 (22,2)	2 (25,0)	6 (22,0)
Doenças cognitivas e crônicas	3 (27,3)	-	2 (25,0)	5 (18,0)
Perda de memória	-	-	3 (32,5)	3 (11,0)
Adoece frequentemente	-	-	1 (12,5)	1 (3,6)
Sintomas de depressão	-	5 (55,5)	4 (50,0)	9 (32,0)

DISCUSSÃO

Os resultados dos cariótipos apresentaram maior prevalência de trissomia livre do 21 e baixa frequência de translocação não balanceada deste cromossomo, estando em consonância com a literatura¹⁴.

As peculiaridades relacionadas ao crescente número de pessoas com SD que atingem a vida adulta não se limitam as questões biológicas, mas envolvem também outras dimensões do desenvolvimento¹⁵, como questões emocionais e sociais, visto que tais alterações na fase adulta

da pessoa com SD são comumente associadas a processos de neurodegeneração¹⁶. As relações de amizade observadas predominantemente em indivíduos que frequentam centros educativos oferecem suporte ao ponto de vista que a inclusão no ambiente escolar é uma importante premissa para construções identitárias e de relacionamento social. Pessoas com deficiência intelectual são capazes de manter vínculos duradouros e os principais locais onde esse tipo de relacionamento ocorre são os centros de apoio educacionais¹⁷, o que evidencia a importância desse tipo de apoio para o desenvolvimento na SD.

No grupo amostral foram incluídos todos os adultos com SD encaminhados ao programa, consistindo em uma amostra por conveniência, devido à baixa procura por responsáveis de adultos e idosos com SD para atendimento no programa, visto que a maioria dos atendimentos ocorre nos primeiros anos da infância. A amostra resultou em adultos que, no primeiro encontro, se encontravam na faixa etária entre 20 e 54 anos, faixa etária similar a estudos anteriores¹⁸. Não foram observadas diferenças na gravidade das manifestações entre homens e mulheres, entretanto foram mais evidentes nas idades mais avançadas.

O presente estudo oferece suporte ao fato de que na SD ocorre deterioração precoce no processo de envelhecimento, ao observar, por exemplo, que três (11%) dos indivíduos apresentavam sintomas de perda de memória, tendo esses sintomas começado a aparecer a partir dos 25 anos, conforme informações familiares. Head et al.¹⁹ destacam as consequências da trissomia do cromossomo 21 no desenvolvimento da neuropatologia da DA, associada a superexpressão do gene da proteína precursora amilóide (APP), precursora do peptídeo β -amilóide ($A\beta$) que leva à formação de placas de beta-amilóide de início precoce, formação de emaranhados neurofibrilares, patologia cerebrovascular, patologia da substância branca, dano oxidativo, neuroinflamação e perda de neurônios. Nichols²⁰ ressalta as modificações associadas à DA, tal como a fosforilação e agregação da proteína TAU, e observa que a ação dessa proteína nos processos neurodegenerativos que podem acometer a pessoa com SD são devidas à ação do gene DYRK1A, envolvido na hiperfosforilação, que pode levar à degeneração neurofibrilar, configurando-se estudos de enzimas reguladoras destes processos como fundamentais para fins terapêuticos.

Cada uma das instituições que indicaram os participantes desse estudo para atendimento genético apresentava diferentes particularidades. As instituições A e B atendem pessoas com deficiência que são assistidas por seus familiares e oferecem atividades educacionais para essas pessoas e suporte (palestras, treinamentos) à suas famílias. Já a instituição C assiste pessoas com deficiências que foram abandonadas por suas famílias e não há um programa de estímulo a educação escolar,

embora frequentemente escolas especiais. É possível observar então, que os indivíduos de cada instituição possuem realidades diferentes, que são refletidas nas características relacionais, emocionais e psicológicas de cada um.

Os maiores indicadores de déficits funcionais/emocionais e psiquiátricos foram observados na instituição C, onde dois (25,0%) dos indivíduos apresentaram dificuldades de locomoção; três (37,5%) perda de memória; um (12,5%) adoecia frequentemente; dois (25,0%) apresentavam doenças cognitivas ou crônicas e quatro (50,0%) tinham sintomas de depressão. Esses indivíduos não tinham contato com as suas famílias e alguns passaram por situações de abandono. Segundo Viana e Oliveira²¹ é fundamental reconhecer o papel da família como estratégia terapêutica para o desenvolvimento de pessoas com SD. Observa-se também que algumas das características apresentadas podem estar relacionadas às subjetividades de cada indivíduo, como personalidade e estímulos sociais. Observa-se também que cinco (56,0%) dos indivíduos que apresentaram sintomas de depressão foram provenientes da instituição B, que oferece apoio às famílias, o que ressalta o caráter multifatorial da patologia, influenciado por fatores ambientais diversos.

Nichols²⁰ propõe, preventivamente, medidas terapêuticas como a proteção do declínio mitocondrial do estresse oxidativo com antioxidantes, regulação do sono, acompanhamento dietético, suplementação vitamínica, entre outros. Fonseca et al.¹⁰, considerando a ocorrência da DA nessa síndrome, ressaltam a importância de tratamentos, farmacológicos ou não, na redução de perdas cognitivas e funcionais, atenuando os sinais clínicos. O cuidado da saúde do adulto e do idoso com SD é uma questão de prioridade e deve ter em vista a manutenção de um estilo de vida saudável (alimentação, higiene do sono e prática de exercícios) e o desenvolvimento da autonomia para as atividades de vida diária destacando medidas de autocuidado, socialização, inclusão social e econômica¹.

Do ponto de vista dos avanços da genética no tratamento da SD, surgem esperanças com a possibilidade da aplicação terapêutica de metodologias advindas do uso da ferramenta

de edição genômica conhecida como (CRISPR-Cas9), classe de endonucleases guiadas por RNA conhecidas como Cas9, que são extraídas do sistema imunológico adaptável de microorganismos CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*), que podem ser facilmente direcionadas para virtualmente qualquer localização genômica de escolha, por um curto RNA guia²². O uso dessa ferramenta pode levar ao silenciamento dos genes de efeito prejudicial, tais como os associados à demência precoce. Esta metodologia tem perspectivas de evolução, mas os seus efeitos em longo prazo ainda são pouco conhecidos, acreditando-se que ainda são necessários muitos estudos antes de ser utilizada como nova terapia.

CONCLUSÃO

A análise do processo do envelhecimento de adultos e idosos com a síndrome de Down, realizada nesse estudo, permitiu associar manifestações específicas com o aumento da expressão de genes do cromossomo 21, decorrente da trissomia cromossômica. Os autores acreditam que novas informações sobre a evolução do distúrbio demencial na síndrome de Down, assim como a implantação de respostas compensatórias que possam beneficiar o funcionamento do sistema nervoso, poderão trazer oportunidades para desenvolver intervenções, tendo em vista retardar ou suprimir a manifestação deste distúrbio.

Editado por: Ana Carolina Lima Cavaletti

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013.
2. Kruszka P, Porras AR, Sobering AK, Ikolo FA, La Qua S, Chung BHY, et al. Down syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet Part A*. 2017;73:42-53.
3. Da Rosa ERA. Os idosos com síndrome de Down e a exclusão social na velhice: um estudo de caso [dissertação]. Brasília, DF: Universidade Católica de Brasília; 2015.
4. Van Buggenhout GJCM, Trommelen JCM, Schoenmaker C, de Bal C, Veerbeck JJ, Smeets DS, et al. Down Syndrome in a population of elderly mentally retarded patients: Genetic-Diagnostic survey and implications for medical care. *Am J Med Genet*. 1999;85:376-84.
5. Lopes BS, Vianna LG, Moraes CF, Carvalho GA, Alves VP. A Síndrome de Down e o processo de envelhecer: revisão sistemática. *Rev Kairós*. 2014;17(4):141-55.
6. Hithersay R, Startin CM, Hamburg S, Mok KY, Hardy J, Fisher EMC, et al. Association of dementia with mortality among adults with Down syndrome older than 35 years. *JAMA Neurol*. 2018;76(2):152-60.
7. Arking R. Biologia do envelhecimento: observações e princípios. Tradução: Feliciano AI; revisão Duarte FAM. Ribeirão Preto : FUNPEC; 2008.
8. Hopkins K. Chromosome 21 genes in Down syndrome and development. *J NIH Res*. 1995;7:29-30.
9. Bettini-Pereira RA, Blascovi-Assis SM, Nunes R. Bioética e síndrome de Down: pesquisa com cuidadores de pacientes adultos. *Cad Pós-Grad Distúrb Desenvol*. 2015;15(2):18-28.
10. Fonseca LM, Navatta ACR, Bottino CMC, Miotto EC. Cognitive rehabilitation of dementia in adults with Down syndrome: a review of non-pharmacological interventions. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2015;5(3):330-40.
11. McGowan J, Simons A, Schimid M, Switzland S, Karger AG. ISCN 2016: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. [Place unknown]: Karger; 2016.
12. 21ª Resolução 466/12 de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Saúde. Legis. 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
13. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. [Place unknown]: WAM; 2008 [acesso 01 nov. 2013]. Disponível: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
14. Dias FL. O Treino da condição física na Trissomia 21: estudo de caso com aplicação de um programa específico [dissertação]. Porto: Universidade do Porto; 2016.

15. Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, Schwartz A, Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *Am J Med Genet Part C*. 2015;169:135-49.
16. Andrade JFCM, Adultos com síndrome de Down e seus familiares cuidadores: caracterização, qualidade de vida e estresse [dissertação]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2017.
17. Annus T, Wilson LR, Young TH, Acosta-Cabronero J, Fryer TD, Cardenas-Blanco A. The pattern of amyloid accumulation in the brains of adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement*. 2016;12:538-45.
18. Andrade JFCM, Silva NLP. Adultos com síndrome de Down por eles mesmos: relatos de suas vivências. *Psicol Pesqui*. 2018;12:1-9.
19. Head E, Lott IT, Wilcock DM, Lemere CA. Aging in Down Syndrome and the development of Alzheimer's Disease neuropathology. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(1):18-29.
20. Nichols TW. Hyperphosphorylation of Tau Protein in Down's Dementia and Alzheimer's Disease: Methylation and Implications in Prevention and Therapy. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2014;4(5):1-8.
21. Viana LP, Oliveira EMP. Influência do entorno familiar no desempenho comunicativo de crianças com Síndrome de Down. *Rev CEFAC*. 2015;17(1):177-83.
22. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. *Cell*. 2014;157:1262-78.