

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**O envelhecer e as doenças neurodegenerativas - como a
plasticidade cerebral pode auxiliar na prevenção e tratamento da
Doença de Alzheimer**

Marianna Ingegneri Monteiro de Castro

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo
2021

AGRADECIMENTOS

À Professora Tania, agradeço por ter me aceitado e acolhido como orientanda, por todas as nossas conversas e a paciência que ela teve durante todo o processo.

Aos meus amigos, obrigada por existirem. A faculdade é uma etapa tão incrível quanto desafiadora e ter passado pela ela com vocês foi fundamental para que eu seja quem sou. Amanda, Ana Vitória, Annick, Beatriz, Bruna, Carolina, Gabriela, Gustavo, Jacqueline, Jade, Juliana, Livia, Luana, Mateus, Rafaela, Stefanie, Thais e Vinicius, amo vocês.

À minha família, sou grata por todo o apoio, carinho e confiança que depositam em mim. A minha irmã Lorena, obrigada pelas nossas conversas e parceria e por acreditar em mim.

Ao meu nonno Nello, por ter se aventurado desse lado do oceano e iniciado nossa família. Eu sempre me lembrarei, mesmo que você não consiga mais.

Por fim, agradeço a todo mundo que me ouviu falar incessantemente sobre esse trabalho.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	3
RESUMO	5
1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
5. CONCLUSÃO.....	38
6. BIBLIOGRAFIA.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ALA	Ácido Alfa-Linolênico
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico
ApoC1	Apolipoproteína C1
ApoE	Apolipoproteína E
ApoE4	Apolipoproteína E4
ApoJ	Apolipoproteína J
APP	Proteína Precursora Amiloide
ARA	Ácido Araquidônico
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
CAMK II	Proteína Quinase Dependente de Cálcio-Calmodulina
DA	Doença de Alzheimer
DHA	Ácido Docosa-hexaenoico
E-LTP	Pré-LTP
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
HAS	Doença Arterial Sistêmica
LA	Ácido Linoleico
LTP	<i>Long Term Potentiation</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
mMMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
NAA	N-acetil Aspartato

NMDA	N-metil-D-aspartato
NREM	Movimento Não Rápido dos Olhos
NTF	Emaranhados Neurofibrilares
PET	Tomografia Computadorizada por Emissão de Póstrons
PKC	Proteína Quinase C
REM	Movimento Rápido dos Olhos
STP	<i>Short Term Potentiation</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
β A	Peptídeo Beta-Amilóide

RESUMO

INGEGNERI MONTEIRO DE CASTRO, M. **O Envelhecer e as Doenças Neurodegenerativas - como a plasticidade cerebral pode auxiliar na prevenção e tratamento da Doença de Alzheimer.** 2021. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Neuroplasticidade; Doenças Neurodegenerativas

INTRODUÇÃO: A Doença de Alzheimer já conta com números relevantes e a perspectiva é de aumento, dada a tendência mundial de aumento de expectativa de vida. Ainda sem tratamento, as opções atuais buscam tão somente tentar aliviar a progressão dos sintomas – o último medicamento foi aprovado há 18 anos e os estudos clínicos não têm mostrado novos candidatos. Assim, mudar o foco para novas tentativas de prevenção pode ser uma opção mais lógica, considerando que cerca de 30% dos casos estão relacionados a hábitos e estilo de vida. A neuroplasticidade, assim, torna-se um possível aliado na tentativa de prevenir a DA, bem como retardar o surgimento de sintomas e evolução deles.

OBJETIVO: Verificar, através de pesquisa bibliográfica, as possibilidades de estratégias relacionadas a modulação da neuroplasticidade para a prevenção e tratamento da Doença de Alzheimer. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Extensa revisão bibliográfica de artigos publicados nas plataformas de busca “PubMed” e “SciELO” contendo as palavras chave pertinentes ao tema. Análise crítica da relevância da publicação ao tema apresentado, bem como cuidado em selecionar a informação mais atualizada possível acerca do assunto. **RESULTADOS:** O presente trabalho pode verificar que a neuroplasticidade ocorre também na idade adulta e avançada, em resposta a experiências. A atividade física atua na produção de BDNF, um fator relevante na plasticidade cerebral e envolvida na consolidação e retenção da memória. Além disso, a adoção de uma dieta com alimentos típicos da região do mediterrâneo também mostrou contribuir positivamente para fortalecer o sistema cognitivo mesmo após um início de declínio. **CONCLUSÃO:** Mesmo que a pesquisa por novos medicamentos de combate à Doença de Alzheimer continue sendo necessária, a adoção de estratégias para estimular a neuroplasticidade e, assim, preservar a cognição com o passar dos anos têm se mostrado efetivas através de estudos recentes. Mudanças de hábitos, relacionados a atividade física, mental e a alimentação, destacam-se como ferramentas relevantes.

1. INTRODUÇÃO

Tendo em vista a tendência de aumento de expectativa de vida mundial, independentemente do grau de desenvolvimento do país, é consequência direta a maior prevalência de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, como demência, hipertensão arterial sistêmica (HAS) diabetes mellitus, câncer, doenças inflamatório-reumáticas e demência ⁽¹⁾.

Em 2015, a demência atingiu 5% da população idosa do mundo, e contemplou 47 milhões de pessoas, sendo 75 milhões a previsão para 2030 e 132 milhões até 2050. De acordo com a World Health Organization (WHO), o indivíduo com demência vive 11,9% dos anos com alguma limitação referente à doença ⁽²⁾. No Brasil, de 2012 a 2017, houve aumento de 18% na população com mais de 60 anos, o que contabiliza mais de 32 milhões de pessoas nessa faixa etária segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua – Características dos Moradores e Domicílios ⁽³⁾.

Ainda de acordo com a WHO, a demência é definida como a “deterioração na função cognitiva, além do que seria esperado pelo envelhecimento normal” ⁽⁴⁾, sendo a doença de Alzheimer (DA) sua forma mais comum, o que representa de 60 a 70% dos casos. A DA é uma doença neurodegenerativa que afeta progressivamente a memória, raciocínio, compreensão, capacidade de aprendizado, linguagem e julgamento ^(4,5) e demanda grande suporte do sistema de saúde e familiar. Além de a qualidade de vida do indivíduo tornar-se restringida pela enfermidade em si, a DA é considerada uma doença social⁽⁵⁾ tanto pela falta de informações que alcançam a população geral, que gera preconceito e torna difícil lidar com esse paciente⁽⁵⁾, quanto pela própria perda de autonomia subsequente.

Em resumo, a DA causa perturbações patológicas e bioquímicas que incluem mudanças na estrutura e alteração dos sistemas de neurotransmissores ⁽⁶⁾. No

âmbito histopatológico estrutural, observa-se perda sináptica e morte neuronal nas regiões responsáveis pelas funções cognitivas (córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral) ⁽⁷⁴⁾. Formam-se depósitos fibrilares amiloidais extra-neuronalmente, oriunda da alta concentração do peptídeo beta-amilóide (β A) por conta da clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP), juntamente com diversos tipos de placas senis, além de acúmulo de filamentos hiperfosforilados da proteína *tau* que, assim, leva à formação de emaranhados neurofibrilares (NFT). Com tal cenário, ocorre a produção de radicais livres, ativação das células da glia e inflamação, levando à morte celular e perda neuronal ⁽⁷⁾. Essa é a chamada hipótese da cascata amiloidal, que justifica a morte celular e, portanto, a neurodegeneração responsável pelo declínio cognitivo, ao quadro acima descrito. Estudos sugerem que a neurotransmissão glutamatérgica é prejudicada devido a etiologia da doença na medida que o peptídeo β A inibe a ação da glutamina sintetase, enzima que catalisa a conversão de glutamato (neurotransmissor excitatório e ativador dos receptores NMDA, N-metil-D-aspartato) à glutamina ⁽⁸⁾. Assim, o acúmulo de glutamato potencializa a toxicidade do peptídeo β A e aumenta o estímulo dos receptores NMDA.

Inicialmente, o diagnóstico da DA era feito apenas quando o paciente já manifestava sintomas clínicos de demência. Contudo, notou-se a importância de um diagnóstico pré-clínico, onde o paciente se encontra assintomático e a doença é silenciosa. Essa etapa da doença pode ocorrer durante até vinte anos antes do surgimento dos sintomas e os marcadores patológicos já estão em formação ⁽⁹⁾. Os ensaios clínicos ainda não encontraram candidato para impedir a progressão da doença, de modo que o foco se encontra em desenvolver estratégias de prevenção. A prevenção primária é aquela em que se identifica os fatores de risco e sua redução. A prevenção secundária é baseada na detecção dos marcos fisiopatológicos e uso de intervenções farmacológicas no estágio pré-clínico ⁽⁹⁾. Dessa forma, esses pacientes assintomáticos, porém sob risco de desenvolver DA, podem ser identificados pela presença de biomarcadores da doença, por exemplo, a presença da deposição do peptídeo β A no cérebro, via exames de neuroimagem e tornam-se candidatos para estudos clínicos focados na prevenção

secundária. Estudos ⁽⁹⁾ sugerem que tal etapa pré-clínica da doença forneceria uma janela de tempo para sucesso terapêutico, assim como uma oportunidade de intervenção para estacionar ou atrasar o surgimento do declínio cognitivo e, por fim, da DA.

Com relação aos fatores de risco, avaliados na prevenção primária, encontram-se a Diabetes Mellitus, tabagismo, depressão, sedentarismo físico e baixo nível de estímulo cognitivo, dieta pobre em nutrientes, hipertensão, obesidade e baixo grau de educação como pontos relacionados a um maior risco de declínio cognitivo, DA ou ambos⁽⁷²⁾. Com exceção de variáveis como o acesso à educação no início da vida, os demais fatores de risco mencionados podem ser evitados com alterações no estilo de vida, sendo, portanto, modificados. Estima-se que um terço dos casos de DA sejam atribuídos a tais agentes, de modo que esses podem vir a ser diagnósticos evitados ⁽²³⁾. O regime alimentar tem sido amplamente estudado por seu potencial de proporcionar mudanças epigenéticas que poderiam contribuir para o retardo dos sintomas, conforme visto na adoção de uma dieta mediterrânea, rica em ômega 3, polifenóis, prebióticos e vitaminas, encontrados no peixe, frutas, legumes, vinho, café, chá e cacau⁽¹¹⁾.

Quanto às opções de tratamento, dividem-se em duas categorias: estratégias farmacológicas e não farmacológicas. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de 2017⁽⁶⁾ preconiza, a partir de revisão de literatura feita por meio de meta-análises e revisões sistemáticas, o uso de inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) e antagonista não competitivo de NMDA (memantina) para o tratamento da Doença de Alzheimer.

O objetivo dos tratamentos farmacológicos existentes é contornar ou retardar a progressão do déficit cognitivo e funcional, uma vez que não há cura da doença até hoje. Ainda assim, é importante mencionar que muitas vezes, quando no momento do diagnóstico, os marcadores fisiopatológicos já estão muito estabelecidos no encéfalo do paciente, tornando limitada a ação de qualquer tratamento, que meramente tenha como objetivo conter o avanço da DA. Sabe-se que a demência é, por vezes, resultado de um processo natural do encéfalo,

relacionado ao declínio cognitivo causado pelo próprio envelhecimento, desde o início da idade adulta, afetando mais as áreas responsáveis pelo volume de processamento, velocidade mental e eficiência coordenada (exemplos: áreas responsáveis pela atenção, *multitasking*, troca de tarefas e memória de vocabulário)⁽⁹⁾. Além disso, o próprio volume de massa encefálica sofre diminuição ao longo dos anos, mesmo no envelhecimento não-patológico, sendo a perda de massa branca responsável pelo comprometimento da comunicação entre diferentes regiões do encéfalo, acarretando conexões menos eficazes, e a perda de massa cinzenta compromete as regiões corticais e subcorticais envolvidas na cognição (hipocampo, núcleo caudal, córtex pré-frontal e putâmen).

Dado o corrente *status* das terapias medicamentosas, busca-se estudar alternativas não farmacológicas para a prevenção e tratamento da DA com base em treino e estímulo cognitivo. O exercício físico tem sido apontado como uma proposta promissora para tal objetivo em casos de DA e estudos mostram que ele pode ter impacto benéfico na fisiologia vascular, volume do hipocampo e neurogênese⁽¹³⁾. Erickson et al sugerem em seu estudo⁽¹⁾, por meio de neuroimagens⁽¹⁾, que a menor possibilidade de desenvolver demência é devido ao aumento de áreas encefálicas relacionadas à formação de memórias, além de aumentar a atividade funcional na região frontal e hipocampal e de fato alterar fatores de risco genéticos e moleculares associados à DA, como as concentrações elevadas de peptídeo β A. Essa simples mudança de hábitos sugere que, mesmo na idade adulta, o ser humano consegue moldar características de seu encéfalo e, assim, mudar o curso do desenvolvimento de uma doença.

De acordo com Cheng et al⁽¹⁴⁾, um indivíduo é capaz de recrutar novas conexões neurais para contornar o dano que a DA inflige, numa espécie de sistema de compensação, onde neurônios de outras regiões trabalham a mais no lugar dos que estão já danificados. Tal adaptação ocorre tanto em encéfalos sadios (para auxiliar no desempenho) quanto em situações patológicas e é possível devido à existência do que é chamado de reserva cognitiva. Os sintomas clínicos de demência em pessoas em níveis similares de desenvolvimento da

doença são distintos possivelmente devido às diferenças interindividuais encontradas nas respectivas reservas cognitivas ⁽¹⁴⁾.

Por muitos anos, pensou-se o encéfalo humano como uma máquina, com cada área responsável por determinada função, sem possibilidade de mudanças ou quaisquer otimizações – muito menos ainda se falava em “regenerar” partes do sistema nervoso. Na década de 1970, um pesquisador chamado Paul Bach-Y-Rita inicia uma série de estudos que visam demonstrar como o encéfalo humano pode se adaptar para transpor uma determinada condição. No caso de seu primeiro artigo sobre o tema publicado na revista *Nature*, “*Vision substitution by tactile image projection*” ⁽¹⁵⁾, ele criou um “dispositivo para visão tátil” que permitiu que pessoas sem a visão conseguissem ler, perceber rostos, sombras e diferenças de perspectivas. Essa foi uma das primeiras demonstrações de que o encéfalo humano é menos rígido do que antes imaginado e consegue fazer conexões alternativas para exercer uma função, uma vez que o caminho anterior esteja sobrecarregado ou mesmo danificado ⁽¹⁴⁾.

Ao longo dos anos seguintes, a neuroplasticidade ganhou espaço na comunidade científica e é objeto de diversos estudos que buscam elucidar melhor seus mecanismos fisiológicos, bem como possíveis aplicações no tratamento e prevenção de doenças do sistema nervoso. Junto com o avanço das descobertas, encontra-se uma via dupla: ao mesmo tempo em que o encéfalo pode ser moldado aos aprendizados e adaptar-se aos novos cenários, introduzindo melhorias, ele também se mostra mais suscetível aos estímulos externos, que induzem mudanças (também plásticas) mais rígidas, de efeitos negativos e precursoras de distúrbios, como no caso do estresse pós traumático.

Levando em consideração o crescente aumento na expectativa de vida observada nos países após a quarta transição demográfica, o Brasil entre eles, parece razoável concluir que a DA será uma das doenças de grande relevância em breve. O que parece um corriqueiro esquecimento, justificável pela idade avançada, logo se estabelece como um nítido sinal de prejuízo cognitivo estabelecido ⁽⁹⁾, que em breve avança para o inegável diagnóstico de DA.

Durante muitos anos a comunidade científica foca na busca por uma terapia medicamentosa que impeça a continuidade e progressão da formação das placas beta amiloides e dos emaranhados neurofibrilares, característicos da fisiopatologia da Doença de Alzheimer, sem sucesso. O presente trabalho de conclusão de curso busca fazer uma revisão bibliográfica sobre materiais que abordam diferentes formas para prevenir e até tratar a Doença de Alzheimer com alternativas não-farmacológicas, baseadas no conceito já estabelecido da neuroplasticidade em adultos.

2. OBJETIVO(S)

O objetivo do presente trabalho consiste em realizar uma revisão da literatura sobre os princípios da neuroplasticidade e como ela pode atuar em adultos e idosos. Busca-se relacionar o contexto fisiológico com o patológico observado na Doença de Alzheimer.

Mais especificamente, esta revisão busca entender como funcionam as variantes que exercem influência no desenvolvimento da doença e como seria possível contorná-las por meio de estratégias baseadas na plasticidade encefálica.

Por fim, analisar como tais estratégias poderiam auxiliar, ainda, no retardo da progressão da doença.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos publicados em inglês e português. A busca de publicações foi realizada na plataforma PubMed e SciELO. Não foi aplicado filtro de idade dos artigos devido à relevância das primeiras publicações feitas sobre o tema “neuroplasticidade”. Contudo, um racional de linha do tempo foi utilizado para a seleção de artigos e construção deste trabalho, de modo a verificar se haviam

informações mais atualizadas a respeito dos conceitos e intervenções apresentadas, sem deixar de tentar mostrar o histórico que levou a tais conclusões.

As palavras-chave utilizadas para a busca de artigos foram: “*memory formation*”, “*brain development*”, “*brain evolution*”, “*neuroplasticity and learning*”, “*neuroplasticity*”, “*alzheimer’s disease*”, “*neuroplasticity in alzheimer’s disease*”, “*alzheimer’s disease treatment*”, “*alzheimer’s disease physiopathology*”, “*physical activity and alzheimer’s disease*”, “*epigenetics and alzheimer’s disease*”.

3.2. Critérios de inclusão

Para selecionar os artigos para leitura, primeiro foi realizada a leitura do abstract e conclusão, de forma a encontrar aqueles que melhor se relacionavam com o tema e sua especificidade. Dentre os escolhidos, foram utilizados os que possuíam grau de profundidade adequado para a proposta deste trabalho. Outro cuidado foi o de não extrapolar dados relativos a estudos feitos com animais (macacos, camundongos e ratos) para seres humanos.

No tocante aos possíveis tratamentos e estratégias de prevenção para a Doença de Alzheimer, foi dada preferência aos artigos publicados a partir de 2005.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. A DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que progressivamente afeta a capacidade cognitiva e a memória do indivíduo, ao ponto de encontrar-se incapacitado para realizar quaisquer tarefas e alheio à própria história, na medida em que os sintomas surgem e o quadro patológico evolui. Como uma doença do tempo, a idade é o principal fator de risco para seu desenvolvimento, afetando cerca de 40% daqueles com mais de 80 anos ⁽¹⁷⁾. A perspectiva é de que, até 2050, mais de 25% da população mundial será idosa, de

forma que a prevalência da AD será ainda maior ⁽¹⁷⁾. O cenário nacional seguirá tendência semelhante, uma vez que passou pela quarta transição demográfica onde a expectativa de vida foi elevada, aumentando em 45,9% a quantidade de idosos com mais de 65 anos entre os anos 1980 e 2000 (Kanso, Romero, Leite & Moraes, 2011).

O Brasil conta com um sistema de saúde pública subfinanciado que opera trazendo resultados praticamente milagrosos com os recursos que recebe. Com essa perspectiva de envelhecimento populacional, os desafios atuais para atender às demandas do tratamento de doenças crônicas de idosos serão intensificados⁽¹⁾. É um ponto importante para reflexão o fato de que um aumento de expectativa de vida só é algo positivo, de fato, quando o indivíduo consegue desfrutar dos anos de sua velhice com saúde e o suporte necessário.

4.1.1. FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO

Na histopatologia da DA ocorre significativa perda sináptica e morte neuronal nas regiões responsáveis pela cognição (córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral) ⁽¹⁷⁾, de modo que se observa também um menor volume encefálico. O marco patológico clássico consiste no maior nível de peptídeo beta-amilóide (A β), que é depositado em placas neuríticas (ou placas senis) extracelulares e difusas nas paredes dos vasos sanguíneos, junto da hiperfosforilação da proteína de microtúbulo *tau*, que se acumula intracelularmente em enovelamentos neurofibrilares ⁽⁹⁾. Além disso, ocorre a ativação da glia e inflamação ^(6,13-17). Durante muito tempo o diagnóstico esteve focado nos pacientes com um estágio inicial de demência. Contudo, recentemente foi reconhecida uma longa etapa “pré-demência”, onde o paciente ainda não possui os sintomas clássicos da DA mas já apresenta seus marcos fisiopatológicos ⁽⁹⁾. Esse estágio silencioso vem sendo chamado de Doença de Alzheimer Pré-clínica e pode ter início vinte anos antes de manifestações de sintomas ⁽⁹⁾.

Para explicar essa descompensação, a hipótese da cascata amiloidal propõe que a doença tem início com a excessiva clivagem proteolítica da proteína

precursora amiloide (APP), de modo a propiciar a agregação e deposição do peptídeo β A e a formação das placas senis. Essa hipótese foi inicialmente baseada em casos de Doença de Alzheimer familiar precoce e, depois, ampliada para todas as formas da DA ⁽¹⁸⁾. Dessa forma, são considerados fatores de risco aqueles que, de alguma forma, possam alterar o metabolismo da APP ⁽¹⁸⁾.

Alguns pacientes apresentam sintomas que poderão evoluir para a instauração da DA em si, como o Comprometimento Cognitivo Leve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI), que é um dos estágios iniciais da perda de memória e disfunção cognitiva, porém onde o indivíduo ainda é capaz de executar suas atividades cotidianas ⁽¹⁹⁾.

A DA conta também com um aspecto genético. Aproximadamente 30% dos casos se comportam como herança autossômica dominante monogênica e os sintomas clínicos são precoces ⁽¹⁷⁾. Contudo, os casos de DA familiar não serão abordados na presente revisão. É importante ainda mencionar que existe uma correlação entre a DA e a síndrome de Down. Os pacientes com essa síndrome apresentam envelhecimento prematuro e sintomas clínicos e neuropatológicos de DA entre os 40 e 50 anos ⁽¹⁷⁾. Assim foi identificado o primeiro gene envolvido na DA, o gene da APP, que está localizado justamente no cromossomo 21, aquele que os portadores da Síndrome de Down apresentam em excesso ⁽¹⁷⁾.

Outro fator genético relevante para o risco de desenvolvimento de DA é a presença de genes envolvidos na transferência do colesterol, como o da apolipoproteína E (ApoE), apolipoproteína C1 (ApoC1) e apolipoproteína J (ApoJ), que estariam envolvidos em dano à homeostase lipídica encefálica ⁽¹⁸⁾. Em destaque há o alelo do gene ApoE4 (apolipoproteína E4), que é mais frequente em indivíduos com DA ^(20, 18), além de mutações nos genes PS (PS 1 e PS 2) que podem resultar na forma familiar da doença, devido ao aumento na produção do peptídeo β A ⁽¹⁷⁾. Estudos com milhares de amostras ⁽²¹⁾ identificaram outros vinte genes como fatores de risco para a DA, interagindo inclusive com as vias da inflamação, do metabolismo do colesterol e da reciclagem da vesícula endossomal para contribuir com o declínio cognitivo e disfunção vascular encefálica ^(22,18).

É importante ressaltar que a etiologia da DA é resultado da interação entre a bagagem genética do indivíduo e os fatores ambientais ⁽²⁰⁾. Os fatores ambientais são considerados modificáveis na medida que mudanças de hábitos específicos podem contribuir positivamente para o quadro. A estimativa é de que até 30% dos casos são resultantes da concretização desses fatores de risco, de forma que são diagnósticos que poderiam ter sido prevenidos ⁽²³⁾. O Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, após revisão sistemática sobre fatores de risco para o declínio cognitivo ⁽²⁴⁾, destaca a Diabetes Mellitus, hipertensão, depressão, sedentarismo, dieta deficiente, tabagismo, obesidade, baixa atividade intelectual.

Estudos⁽⁹⁾ sugerem que a hiperinsulinemia causada pela Diabetes poderia estar relacionada com a perturbação do clearance do peptídeo β A pois compete com a enzima insulino-degradante. Em contrapartida, também foi sugerido que a Diabetes traz apenas um maior risco neurovascular, e não para desenvolvimento de DA, e que parte da relação entre ela e o prejuízo cognitivo podem ser afetados pela doença ⁽⁹⁾. Com relação à hipertensão também existem debates atuais sobre sua contribuição como fator de risco. Uma elevada pressão arterial perturba a integridade dos vasos sanguíneos da barreira hematoencefálica, que pode resultar em distribuição de proteínas em direção ao encéfalo, contribuindo para dano celular, apoptose e acúmulo de β A ⁽⁹⁾. Esse cenário seria propício para o desenvolvimento da DA. Todavia, existem evidências de que a hipertensão em si seria um mecanismo de defesa à hipotensão encefálica, observada cerca de dez anos antes dos sintomas clínicos da DA ⁽⁹⁾. A relação com o tabagismo permanece incerta. Mesmo alguns estudos demonstrando risco relativo baixo entre fumar e desencadeamento de prejuízo cognitivo e DA, ainda assim cerca de 14% dos casos podem ser atribuídos a esse hábito devido à alta prevalência. Os mecanismos que estariam relacionados a essa hipótese estão atrelados ao estresse oxidativo e resposta inflamatória causada pelo cigarro ⁽⁹⁾. A obesidade, por sua vez, possui uma forte relação com a doença e estudos sugerem que as mudanças metabólicas características dessa condição podem causar dano ao

sistema nervoso, ocasionando em morte neuronal por apoptose ou necrose por meio da alteração da plasticidade dos mesmos ⁽²⁵⁾.

Contudo, observa-se que o maior potencial de risco para o desenvolvimento da DA é a própria idade avançada. Durante muito tempo, inclusive, ela foi tida como uma doença que aceleraria o envelhecimento encefálico, uma vez que em um idoso sem comprometimento cognitivo são encontradas placas senis e enovelamentos neurofibrilares em baixa quantidade, enquanto em um indivíduo com DA elas estão presentes em abundância ⁽²⁰⁾. Além disso, em uma situação não-patológica também se encontram mudanças anatômicas no encéfalo como a perda de volume no hipocampo e lobos frontais (córtex cerebral) e o aumento de volume ventricular e outros espaços como o líquido cefalorraquiano, também observados nos exames de imagens de pacientes com DA.

4.1.2. SINTOMATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Apesar de o diagnóstico definitivo da DA necessitar da avaliação *post-mortem* do tecido encefálico, a combinação da análise de biomarcadores encontrados no líquido cefalorraquiano e pela tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) junto de critérios clínicos têm auxiliado no diagnóstico de pacientes⁽²⁶⁾.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer de 2017, é de grande importância a identificação da doença em seu estágio inicial para que seja realizado um rápido encaminhamento para o atendimento especializado, via Atenção Básica, de modo que o resultado terapêutico e prognóstico do caso seja o melhor possível⁽²⁷⁾. O diagnóstico clínico da DA parte do próprio diagnóstico de demência, seja qual for a etiologia, segundo o *National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association*. A demência em si é diagnosticada quando o paciente apresenta sintomas comportamentais e/ou cognitivos que 1) causam impacto nas atividades cotidianas e nas habilidades no trabalho, 2) mostram declínio em

relação aos níveis prévios, 3) não podem ser justificadas por doença psiquiátrica maior ou mesmo por delirium (estado confusional agudo)⁽²⁷⁾.

Para detectar o enfraquecimento cognitivo é necessário que haja a anamnese junto ao paciente e um acompanhante que conheça o histórico dele, além de uma avaliação cognitiva objetiva. Caso as etapas acima mencionadas não se mostrem conclusivas, faz-se necessário, então, realizar uma avaliação neuropsicológica ⁽²⁷⁾. O comprometimento cognitivo costuma afetar ao menos duas das seguintes áreas ilustradas no Quadro 1.

Quadro 1: Sintomas da Doença de Alzheimer e quais áreas e atividades são afetadas.

ÁREA	COMPROMETIMENTO	SINTOMA
Memória	Aquisição e evocação de informações recentes	Repetição de assuntos e esquecimento
Funções executivas	Raciocínio, execução de tarefas complexas, julgamento	Menor capacidade de gestão de riscos e finanças, prejuízo na tomada de decisões e planejamento de atividades complexas
Visão espacial	Habilidades visuo-espaciais	Dificuldade de reconhecimento de objetos ou pessoas, de encontrar itens no campo visual, de realizar atividades motoras
Linguagem	Expressão, compreensão, leitura e escrita	Dificuldade em compreender ou encontrar palavras, erros na fala e escrita, confusão de palavras e sons
Comportamental	Personalidade e comportamento	Alteração do humor, agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição, comportamento obsessivo, compulsivo ou socialmente impróprio.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer de 2017

O *National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association* pontua, ainda, que o uso da análise dos biomarcadores foram incluídos como parte do critério para diagnóstico de DA como forma de delimitar a doença das outras formas de demência, assim como determinar o diagnóstico de CCL devido à DA⁽²⁶⁾. A revisão mais recente do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-5 ou *Diagnostic*

and Statistical Manual of Mental Disorders), publicada em 2013, reclassificou como transtorno neurocognitivo os distúrbios cognitivos geriátricos como *delirium*, demência e amnésia, de forma a melhor diferenciar as doenças neurodegenerativas como a DA, a demência por corpos de Lewy e a demência frontotemporal⁽²⁸⁾.

Os sintomas iniciais incluem a perda da memória recente (episódica), com preservação das memórias remotas até certo ponto, além de maior dificuldade de atenção e fluidez verbal. Os próximos sintomas afetam o grau de vigília e lucidez, causam fraqueza motora e distúrbios comportamentais (como agressividade, depressão, alucinações, hiperatividade e irritabilidade) e estes são considerados já sintomas avançados.

O tratamento medicamentoso para a DA, até o presente momento, busca aliviar a sintomatologia ao estabilizar o déficit cognitivo, acalmar o comportamento e permitir a retomada de algumas atividades rotineiras, com um mínimo de efeitos adversos ⁽²⁷⁾. Os fármacos colinérgicos, inibidores da acetilcolinesterase - donepezila, galantamina e rivastigmina -, são recomendados para o tratamento da DA leve ou moderada e possuem o mesmo grau de eficácia. Seu mecanismo de ação resulta no aumento de secreção de acetilcolinesterase ou prolongamento de sua meia-vida nas fendas sinápticas, o que acarreta na melhora dos sintomas cognitivos e de função global ⁽²⁷⁾. Outra classe de fármacos, a dos antagonistas do receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) é representada pela memantina. O racional por trás do uso desse medicamento está no fato de que distúrbios nos receptores NMDA e no receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) no córtex cerebral e no hipocampo está associada com a perda acentuada de neurônios glutamatérgicos. Com essa desregulação dos neurônios glutamatérgicos, a concentração de glutamato irá aumentar, o que gera aumento de despolarização na membrana pós sináptica e diminuição na detecção de sinais fisiológicos que são mediados pelo receptor de NMDA. Dessa forma, a memantina passa a ser uma opção de tratamento em associação com os inibidores da acetilcolinesterase, para casos moderados, e em monoterapia para casos graves ⁽²⁷⁾.

4.2. A MEMÓRIA

O que é o indivíduo, senão sua mente? Qual a característica mais primordial ao ser humano senão sua capacidade de recordar, de utilizar da memória do hoje para construir o amanhã? O encéfalo evoluiu e o saldo atual é uma complexa rede de sinapses que, além de manter o funcionamento do corpo, constrói uma personalidade específica a cada pessoa. Somos o resultado de tudo o que vivenciamos e o mundo que nos cerca também deixa sua marca - de mais formas do que se imagina.

O processo de formação de uma memória passa por diversas etapas a partir do recebimento de estímulos, que podem ser externos (experiências sensoriais vindas do ambiente) e internos (resultado de emoções e da cognição)⁽²⁹⁾. Essa etapa corresponde à aprendizagem e nem toda informação passa pelo filtro inicial realizado por mecanismos atencionais e emocionais⁽²⁹⁾. Estudos sugerem que a visão, em si, é um processo de formação de memória, ligada à função do hipocampo⁽³⁰⁾. Desta maneira, somente informações consideradas importantes naquele momento seguirão os próximos passos, de forma a não sobrecarregar os sistemas encefálicos dedicados a essa função, uma vez que uma parte crucial no processo de formação de memória é o deixar ir. Sem essa peneira inicial, seria impossível o pensamento e o raciocínio⁽²⁹⁾.

Na sequência, vem a etapa de aprendizagem, seguida pela retenção da informação, responsável pela possibilidade de evocar a memória em outro momento. A retenção pode formar uma memória de curta duração (considerando de segundos a hora) ou de longa duração (de dias até anos). A transformação de memórias de curta duração em memórias de longa duração é chamada de consolidação⁽²⁹⁾. As informações percebidas que de fato ficaram marcadas no encéfalo, por assim dizer, são aquelas com maior relevância emocional ou sensorial, com maior importância cognitiva ou com atenção mais focada⁽²⁹⁾.

A consolidação é comumente tratada como o conjunto das etapas de descrição e análise, respectivamente chamadas de consolidação sináptica (ou

consolidação celular ou consolidação local) e a consolidação de sistemas. Na consolidação sináptica, a informação pós-codificação é transformada na forma de longa-duração nos nodos celulares e sinápticos no circuito neural que endereça a memória ⁽³¹⁾. Tal consolidação envolve a existência de um estímulo que ativa cascatas de sinalização intracelular, que serão responsáveis pela expressão e síntese de genes que alteram a eficácia dessa sinapse e tem horas de duração, até que se torna resistente aos agentes que podem evitar que a memória possa ser convertida de curta a longa duração⁽³¹⁾. A consolidação de sistemas refere-se a um rearranjo tempo-dependente dessas novas representações das memórias de longa duração que serão distribuídas nos circuitos cerebrais.

Um ponto importante é que, de acordo com a hipótese tradicional da consolidação da memória, o processo tem início e fim apenas uma vez para cada memória de longa duração. Contudo, estudos (Misanin et al., 1968) ⁽³²⁾ mostraram que a partir de um sinal uma memória tida como de longa duração torna-se susceptível a agentes amnésicos, entrando num período chamado de “reconsolidação”. Essa descoberta alimenta a hipótese de que as memórias podem ser revisitadas e atualizadas - ao invés de serem algo estático no tempo.

Durante o período de algumas horas até alguns dias após a codificação de uma memória de longa duração, o sono é um fator fundamental. Na fase NREM (Movimento Não Rápido dos Olhos) do sono, que predomina no início da noite, o encéfalo realiza uma espécie de varredura removendo conexões neurais lidas como desnecessárias ⁽³³⁾. Na sequência, no estágio REM, as conexões são então reforçadas. As fases do sono se alternam num movimento de lapidar as memórias para, além de realizar a consolidação, não armazenar excessos e arquivar somente as informações importantes. Outro ponto a respeito do papel do sono na consolidação é de que seria um momento em que as novas memórias, ainda susceptíveis aos agentes amnésicos, estariam protegidas de serem sobrepostas por novas codificações pois durante esse momento o encéfalo não realizaria essa atividade ⁽³¹⁾.

O papel do hipocampo na formação de memórias é observado por meio de estudos de neuroimagem (e.g., Henke et al., 1997⁽³⁴⁾; Eichenbaum, 2004⁽³⁵⁾;

Tubridy and Davachi, 2011⁽³⁶⁾) que o mostram unindo aspectos de memórias episódicas separadas em grupos coesos. Dessa forma, forma-se uma rede que relaciona diversos eventos, contando também com a revisitação de uma memória por meio do input de novas informações.

Uma hipótese de consolidação de memórias, chamada Modelo dos Múltiplos Traços e proposta por Nadel e Moscovitch (1997)⁽³⁷⁾, sugere que a formação de memória no hipocampo envolve, obrigatoriamente, a codificação de todas as informações episódicas em conjuntos de neurônios locais e que estas servem como um guia para os neurônios corticais, que irão uni-las em uma representação coerente. O resultado de tal conjunto de neurônios hipocampo-corticais constitui o traço de memória de um episódio ⁽³¹⁾. Levando em conta que a revisitação desse traço ocorre em um outro contexto e momento, um novo traço no hipocampo é codificado, que resulta em novos traços no neocórtex. Dessa forma, obtém-se múltiplos traços oriundos de um mesmo episódio inicial, formando uma rede de memórias que facilita a evocação de um fato em específico dentro de uma representação semântica da essência do episódio.

A título de ilustração, a memória possui classificações de acordo com a duração e com relação ao seu tipo de conteúdo, conforme ilustrado na Figura 1 e na Figura 2.

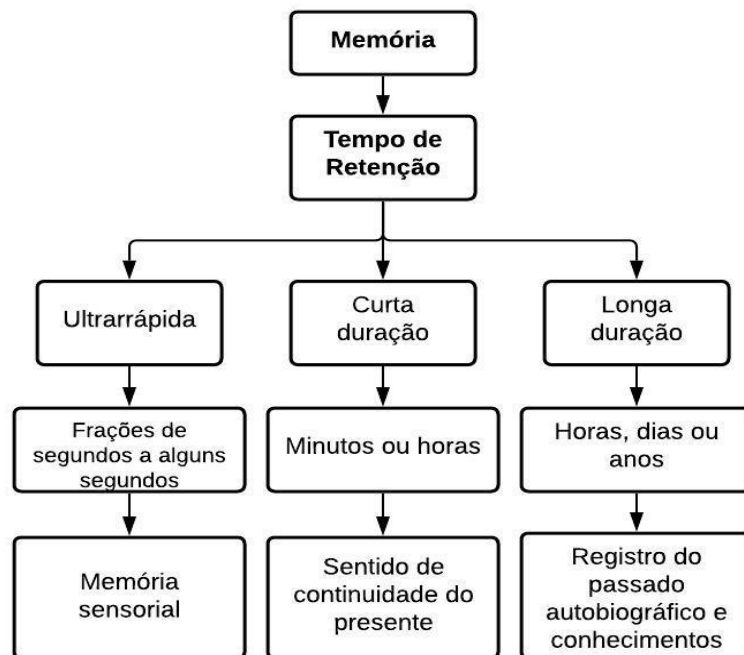


Figura 1: Classificação da Memória quanto ao tempo de retenção

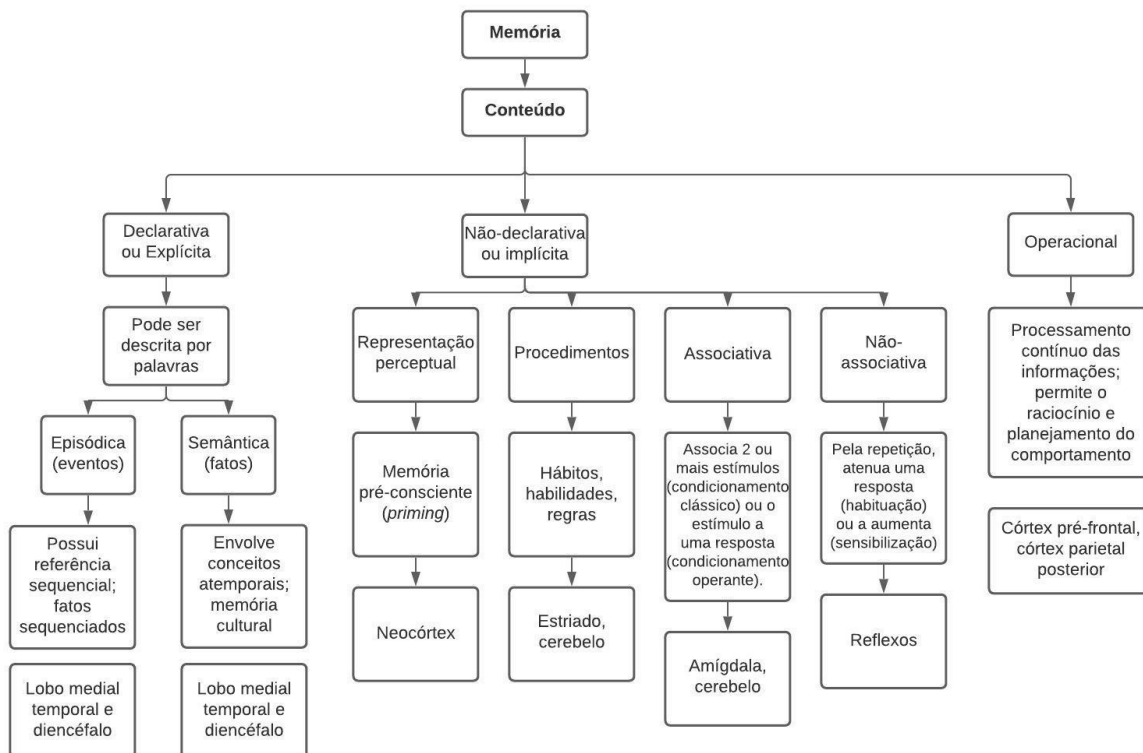


Figura 2: Classificação da memória em relação ao conteúdo

4.3. NEUROPLASTICIDADE

4.3.1. NEUROPLASTICIDADE E O DESENVOLVIMENTO ENCEFÁLICO

Ainda dentro do útero, após cerca de três semanas após a concepção, é formado o tubo neural, que é a primeira etapa da construção do encéfalo e corresponderá à zona subventricular. Aos cinco meses de gestação, a maior parte da neurogênese estará completa com exceção do hipocampo ⁽³⁸⁾.

Após o nascimento, o encéfalo do bebê possui uma sensibilidade alta que pode ser influenciada tanto pelo ambiente em si quanto pelos padrões encefálicos gerados pelas experiências a que foi exposto ⁽³⁸⁾. Também é reconhecido que algumas mudanças epigenéticas são resultado de atividades específicas que podem desencadear mudanças a nível organizacional no próprio sistema nervoso⁽³⁸⁾.

A fase final do desenvolvimento do sistema nervoso central se dá com o desenvolvimento da glia, de modo a formar a bainha de mielina. A formação dos astrócitos e oligodendrócitos é iniciada somente depois que a maior parte da neurogênese está completa e segue durante a vida ⁽³⁸⁾. Um ponto interessante que fica em aberto durante essa etapa é que as células que ficam localizadas na zona subventricular são células tronco que permanecerão ativas durante a vida do indivíduo e podem produzir células progenitoras neurais ou gliais, que são capazes de se locomover para a substância cinzenta ou branca inclusive na vida adulta e se diferenciar em neurônios ou células da glia. Essa pode ser considerada uma forma de neuroplasticidade na medida que possibilita a neurogênese pós-natal no caso de lesões, por exemplo ⁽³⁹⁾. Além disso, é possível a formação de neurônios na idade adulta, influenciada por eventos, drogas, hormônios e até lesões, que têm como destino o bulbo olfatório, o hipocampo e outras regiões ⁽⁴⁰⁾. Outra característica do encéfalo em desenvolvimento é que os dendritos são muito responsivos às experiências e rápidos na formação de sinapses, em sequência, e o continuam a fazer durante toda a vida, já que são essenciais para o aprendizado e a formação de memórias ⁽³⁸⁾. A diferença principal

entre as sinapses formadas no início da vida e aquelas posteriores a esse momento é que as primeiras estão esperando as experiências para "enraizar" os dendritos, e, depois, "podar" o excesso, de forma a não ocupar espaço de processamento desnecessário. São chamadas de sinapses experiência-expectantes ⁽³⁸⁾. Em contrapartida, as segundas ocorrem de forma mais pontual e em regiões responsáveis pelo processamento de experiências específicas - são as sinapses experiência-dependentes -, o que gera também uma poda direcionada do excesso de sinapses ⁽³⁸⁾. Essa atividade ocorre durante toda a vida e ilustra como as redes neurais são alteradas tanto pela adição quanto pela remoção de sinapses a partir das vivências que o indivíduo acumula. Vale ressaltar que as mudanças ao nível sináptico são resultados de mudanças moleculares, como variação em canais de cálcio e expressão gênica, e podem ocasionar alterações de comportamento ⁽³⁸⁾.

Há de se considerar também que as consequências neurais induzidas por experiências podem interagir entre si ao longo da vida. Em um experimento realizado por Kolb, Gibb e Gorny (2003) ⁽⁴¹⁾, em ratos, mostrou que ao receber metilfenidato quando filhotes ou anfetaminas quando adultos e, depois, ser apresentados a ambientes completos e treinados para aprender tarefas, as mudanças esperadas nos neurônios experiência-dependentes estavam bloqueadas. Foi concluído que, mesmo que não tenham sido observados efeitos das substâncias no córtex sensorial, ter recebido a exposição foi o suficiente para barrar as mudanças que já seriam esperadas na região mencionada ⁽⁴¹⁾.

4.3.2. A NEUROPLASTICIDADE NA IDADE ADULTA

Durante muitos anos, a comunidade científica acreditou que o encéfalo era um órgão estático, de função central no corpo humano - como um computador que controla outras máquinas independentes e onde cada um dos seus componentes tem uma função específica e fica numa localização predeterminada. Tinha-se como certo que, uma vez constatada morte neuronal, não haveria meios de reposição de neurônios, de adaptação em termos de estrutura do sistema nervoso

central. A essa teoria deu-se o nome de localizacionismo. De maneira análoga, cada sentido seria processado por uma célula receptora especializada, que envia o sinal elétrico por seu nervo para tal área determinada do encéfalo, que processa o sinal. Dessa forma, uma área não seria capaz de exercer a função de outra.

O cenário começou a mudar com as descobertas do pesquisador e médico de reabilitação, Paul Bach-Y-Rita, que publicou na revista *Nature* em 1969⁽¹⁵⁾ que um indivíduo cego congênito poderia “enxergar” por meio de um dispositivo tátil acoplado ao encosto de uma cadeira. O “dispositivo para visão tátil” ilustrou como um sentido (o tato) poderia compensar a falta do outro (a visão) e obter resultado semelhante. No experimento, o paciente movia uma câmera pelo ambiente que visualizava as imagens e enviava o sinal elétrico para a cadeira, que contava com 400 estimuladores vibratórios que se movimentavam na parte escura da cena e ficavam parados na parte mais brilhante, em contato direto com a pele das costas do indivíduo. Assim, ele era capaz de perceber rostos, sombras e ter noção de profundidade. Com a continuidade do experimento ao longo de alguns meses, a “visão” adquirida pelos pacientes foi se aprimorando ao ponto de, caso o dispositivo tátil fosse colocado na pele da barriga, ao invés da das costas, a cena à sua frente ainda era percebida por meio dos estímulos enviados. O nível de detalhamento também aumentou, ao ponto de ser possível perceber detalhes como penteado de cabelo e expressões faciais.

Outro importante marco na construção do entendimento da neuroplasticidade foi a descoberta do caminho crítico. Diferentemente do que se imaginava, o encéfalo não se desenvolve seguindo um caminho linear, predeterminado pela genética, e sim pode ser influenciado por diversos fatores - existindo inclusive um período ideal no qual esses estímulos devem ser apresentados. Esse trabalho, realizado por Hubel e Wiesel, recebeu o prêmio Nobel em 1981⁽⁴²⁾ e demonstrou como o encéfalo jovem é plástico ao costurar a pálpebra de gatos recém-nascidos, em torno da terceira à oitava semana de vida, para que não recebessem qualquer estímulo visual. Ao analisar as áreas do encéfalo que processariam os *inputs* visuais dos filhotes após descosturarem seus olhos, observaram que elas não haviam se desenvolvido e os gatos

permaneceram cegos por toda a vida. A duração do período crítico ainda é alvo de muitas discussões sem respostas definitivas e, a princípio, considera-se que diferentes habilidades possuem diferentes caminhos críticos para serem melhor desenvolvidas. A comunidade científica ainda passou anos permeando a noção de neuroplasticidade antes de finalmente nomeá-la. Ainda em 1949, Donald Hebb se baseou em um conceito proposto por Freud para propor que a aprendizagem fosse capaz de criar novas conexões entre neurônios na medida em que, quando dois neurônios eram ativados ao mesmo tempo, repetidamente, eles tendem a se conectar mais fortemente⁽⁴³⁾. O postulado pela teoria é que “células que se ativam juntas se conectam”. Dessa forma, conclui-se que a estrutura neuronal pode ser alterada pela experiência durante a vida, com o reforço de conexões já existentes entre neurônios e seus mapas neuronais. De forma análoga, neurônios que são ativados separadamente não terão esse reforço de conexão e não serão considerados “conectados”.

O que explica esse fenômeno é a liberação do BDNF, ou *brain-derived neurotrophic factor*, que será responsável por firmar as conexões entre os neurônios que são ativados juntos por necessidade de desempenho de uma tarefa em específico, além de estimular o crescimento da bainha de mielina, responsável pela rápida transmissão de sinapses. Assim, é formada uma espécie de memória encefálica que fará com que esses mesmos neurônios sejam ativados juntos novamente. Durante o período crítico, o BDNF é responsável pela ativação do núcleo basal, que permite com que seja possível focar a atenção e lembrar de tais experiências de forma clara, além de garantir a diferenciação dos mapas neuronais - toda essa função desempenhada a modular a plasticidade do encéfalo e evitar que fique sobrecarregado, o tempo todo buscando informações. O mesmo BDNF é o responsável por sinalizar o fim do período crítico e a inativação do núcleo basal para tal função, que só será recrutado novamente mediante estímulo específico, seja uma experiência muito marcante, eletrodos, microinjeções, ou outras substâncias⁽⁴⁴⁾. Especula-se que a reativação do núcleo basal via secreção de acetilcolina possa auxiliar pacientes com lesões encefálicas que dificultem o aprendizado e a capacidade de atenção, como a DA⁽⁴⁴⁾.

De modo geral, a neuroplasticidade também se manifesta no reforço sináptico em resposta ao uso e desuso das vias neurais ⁽⁴⁵⁾. É possível que seja mediada na fenda pré-sináptica por meio da mudança na liberação de neurotransmissores ou, ainda, na fenda pós-sináptica, com a alteração da quantidade, do tipo e das propriedades dos receptores ⁽⁴⁵⁾. A potenciação de longo prazo (LTP, long term potentiation) consegue refletir mudanças neuroplásticas pelo processo de armazenamento de informações pelas sinapses, especialmente no hipocampo⁽⁴⁵⁾.

A LTP é caracterizada por três propriedades ⁽⁴⁵⁾:

- Cooperatividade: existe um limiar que deve ser ultrapassado para a indução ocorrer;
- Associação: um input fraco pode ser intensificado por outros separados, porém convergentes;
- Especificidade: a LPT é input-específica, ou seja, a potenciação gerada não se direciona às vias distintas daquela que leva a sinapse que foi potenciada.

Além disso, ela pode ocorrer em várias regiões do encéfalo, sendo a do hipocampo a mais estudada e a que será abordada neste trabalho. Nela, ocorrem três fases em sequência: a potenciação de curto prazo (STP, *short term potentiation*), a pré-LTP (*early LTP*, E-LTP) e a LTP tardia (*late LTP*, L-LTP). As duas primeiras são transientes e contam com a modificação de proteínas já existentes, enquanto a última necessita que haja mudança gênica e síntese proteica extrassomal, além de durar de horas a dias inteiros ⁽⁴⁵⁾.

Para que a indução da E-LTP ocorra, é necessário que os receptores de NMDA sejam ativados e realizem um influxo de Ca^{2+} na fenda pós-sináptica, o que requer a ligação entre glutamato e glicina, além da despolarização da membrana (o que alivia o bloqueio de influxo de Mg^{2+}). Assim, ocorre a entrada desse Ca^{2+} na célula, aumentando sua concentração intracelular que fazem com que várias enzimas que medeiam a indução da E-LPT sejam ativadas, incluindo a proteína

quinase dependente de cálcio-calmodulina (CAMK II) e a proteína quinase C (PKC)⁽⁴⁵⁾. Essas proteínas são importantes pois, com sua ativação continuada, o E-LTP pode ser mantido e, com suas formas ativas preservadas, é possível que se tornem autonomamente ativas e fosforilem suas cascatas de alvos moleculares, como os receptores AMPA. Finalmente, tem-se um aumento de fluxo e fixação desses receptores na fenda pós-sináptica, o que acarreta na supra regulação (*upregulation*) de sua atividade. É o reforço do uso e desuso em ação. Abaixo, a figura 3 apresenta representação esquemática da indução da E-LTP.

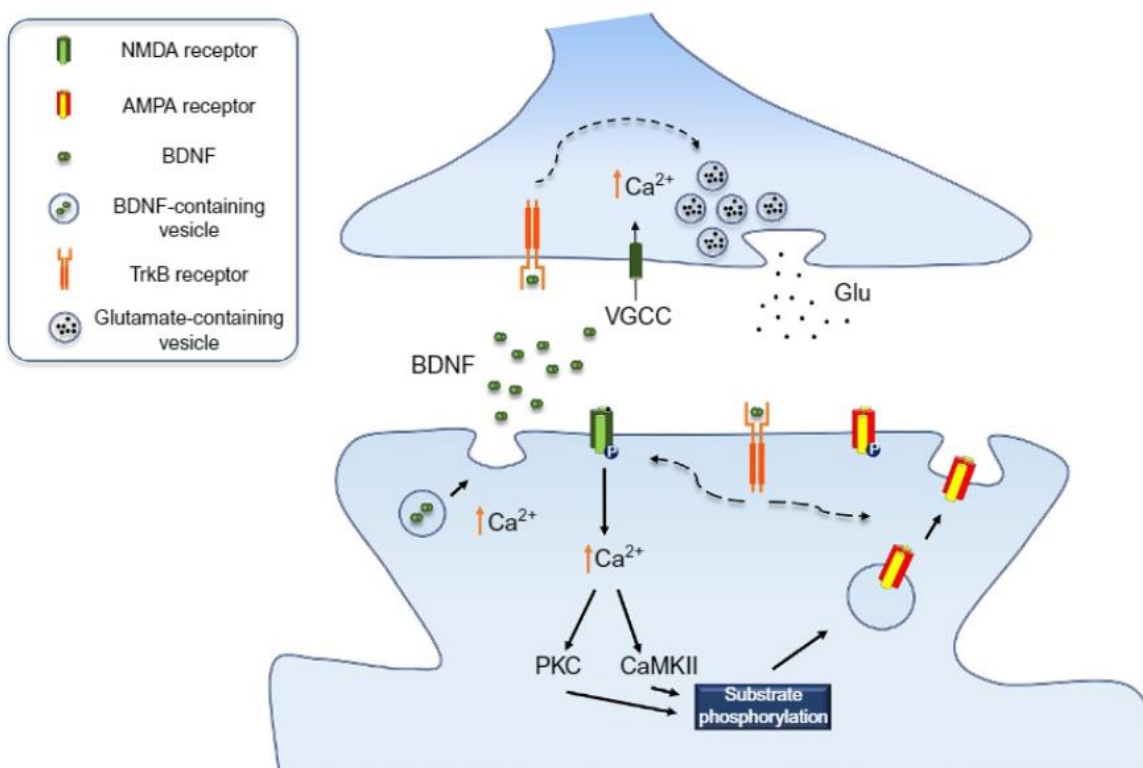


Figura 3: A regulação da sinapse excitatória mediada pela BDNF na E-LTP. A BDNF é secretada na sinapse em resposta a atividade e é capaz de ativar os receptores TrkB pré e pós sinápticos. Na fenda pré-sináptica, o BDNF aumenta a exocitose do glutamato de vesículas, enquanto na fenda pós-sináptica a sinalização BDNF-TrkB induz a fosforilação do receptor do BDNF, o que, por sua vez, induz a abertura de canais iônicos. Além disso, o BDNF também aumenta a fosforilação e inserção na membrana dos receptores de AMPA. Durante a E-LTP, o influxo de Ca^{2+} via receptor NMDA ativa a PKC e a CaMKII, que fosforilam substratos que incluem o receptor AMPA, de modo a manter o aumento da eficiência sináptica.

A E-LTP é seguida pela L-LTP, que depende da síntese de proteínas nos compartimentos dendríticos e de atividade transcripcional. Muitas moléculas sinalizadoras (PKA, CaMKIV e proteína quinase extracelular regulada por sinal) estão envolvidas na ativação de fatores de transcrição chaves que irão promover justamente a síntese das proteínas responsáveis, então, pelas mudanças estruturais e funcionais nas sinapses, que se acredita serem necessárias para a manutenção da L-LTP ⁽⁴⁵⁾. Acredita-se, também, que o aumento na força excitatória da sinapse é necessário para que haja mudanças estruturais no dendrito ⁽⁴⁵⁾.

4.3.3. BDNF

O BDNF é uma neurotrofina que regula a sobrevivência, a diferenciação e a plasticidade neuronal. É sintetizada na própria sinapse e é ativada via receptor tirosina quinase TrkB e via receptor p75^{ntr}, podendo resultar em efeitos opostos dependendo da isoforma de ativação ^(46, 47). Para que seja produzida e liberada a partir da ativação de sinapses glutamatérgicas é necessário influxo de Ca²⁺ via canais receptores NMDA ou ativação de canais de cálcio dependente de voltagem localizado no pós sinapse ^(45,48-51). Com um alto nível de expressão, ela desencadeia uma longa cascata de sinalização e sua própria atividade celular é regulada pela atividade neuronal em si. Dessa forma, o BDNF é responsável por papéis estruturais e funcionais na medida em que consegue regular o desenvolvimento neural e glial, atuar na neuroproteção e modular a interação de sinapses de curta e longa duração (LTP, *long-term potentiation* e STP, *short-term potentiation*), as quais desempenham papel notório na cognição e na memória. Contudo, deve-se pontuar que os mecanismos moleculares que regulam a maturação e a secreção de BDNF no encéfalo adulto ainda não foram totalmente elucidados e mais estudos neste tópico são necessários ⁽⁴⁵⁾.

Ainda assim, evidências mostram que o BDNF possui ação fundamental na neuroplasticidade que ocorre no hipocampo. Estudos mostraram que um estímulo que induz a LTP na região também regula positivamente a produção de BDNF e

que, ao retirar essa neurotrofina acarreta prejuízo da LTP ⁽⁴⁵⁾. O oposto também se mostrou verdadeiro na medida em que, ao reintroduzir o BDNF no cenário, a LTP retorna a seu funcionamento normal ⁽⁴⁵⁾.

A regulação dos níveis de BDNF é um ponto delicado na medida que afeta a aquisição e a evocação de memórias de longo prazo. A menor sinalização de BDNF por meio do TrkB acarreta em prejuízo na memória espacial, enquanto a superexpressão desse receptor promove uma melhora na memória ⁽⁴⁶⁾. A ligação entre esses achados se conecta com a DA também por terem sido encontrados menores concentrações da neurotrofina em amostras *post mortem* de pacientes com DA e de pacientes sem a doença, mas com disfunções na proteína tau ⁽⁴⁶⁾. Ainda, algumas evidências ⁽⁵²⁾ apontam que o peptídeo beta-amilóide impacta nas concentrações de BDNF na própria sinapse ao interferir com o transporte via axônios quando é sintetizada. Outras evidências mais diretas em experimentos *in vitro* mostram que a administração do oligômero de βA promove *down-regulation* da expressão de BDNF. As placas βA também têm ação nos próprios receptores TrkB e no equilíbrio entre suas formas truncada e desenrolada, mais uma vez afetando a ação da BDNF.

Em contrapartida, a neurotrofina aparenta ter um efeito protetor quanto a neurotoxicidade causada pelos peptídeos βA *in vivo* e *in vitro* ⁽⁵²⁾. Inclusive, a incubação de BDNF no hipocampo e no lobo temporal mostrou prevenir o prejuízo causado na indução da LTP causado pelos peptídeos βA ⁽⁵²⁾. Há de se pontuar, entretanto, que pouco é sabido em relação à interação entre a proteína tau e o BDNF ou possíveis efeitos da mesma na produção das placas βA . Alguns estudos foram realizados com a utilização de ratos transgênicos para verificar a mudança nas concentrações encefálicas de BDNF durante a formação das placas βA . Os resultados, contudo, foram contrastantes. Um estudo relatou menor concentração do RNA mensageiro de BDNF em algumas linhagens e não em outras ⁽⁵³⁾, enquanto também foi relatado o aumento na quantidade de BDNF em três linhagens ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Um ponto em que as publicações parecem concordar, por hora, é que talvez o BDNF fique preso entre as placas βA e não fique disponível para executar sua função na cognição ⁽⁵²⁾.

4.4. ESTRATÉGIAS

Tendo em vista o apresentado com relação à frustração obtida com os tratamentos farmacológicos atuais para a DA, parece um passo lógico migrar esforços para encontrar estratégias de prevenção e tratamentos alternativos para essa doença. Diversos estudos têm focado em mudanças no estilo de vida, a serem adotados a partir de qualquer momento, a fim de induzir mudanças plásticas no sistema nervoso central que possam atingir esse objetivo. Abaixo, discute-se sobre algumas dessas estratégias.

4.4.1. ATIVIDADE FÍSICA

A relação entre a maior frequência de atividade física e menor risco de desenvolver demência tem sido mostrada em uma série de pesquisas epidemiológicas. Em uma meta-análise com 16 estudos epidemiológicos prospectivos sobre a incidência de doenças neurodegenerativas concluiu que, ao desempenhar um mínimo de atividade física, o risco de desenvolver qualquer tipo de demência é reduzido em 28% e o de desenvolver DA, em 45%⁽⁵⁵⁾. Middleton et al. investigaram o prejuízo cognitivo na terceira idade em relação à frequência de atividade física auto-reportada durante a vida de mulheres de 65 anos de idade ou mais, em um estudo prospectivo observacional e multicentro⁽⁵⁶⁾. A probabilidade de desenvolver demência, de fato, se mostrou reduzida em todos os marcos de idades (adolescência, 30 anos, 50 anos e terceira idade), que foram avaliados pelo Mini Exame de Estado Mental (mMMSE, *Mini Mental State Examination*), uma avaliação da capacidade cognitiva global. Comparando os marcos, a atividade realizada na adolescência foi a que teve maior contribuição na redução do potencial para demência, porém, para mulheres que foram sedentárias no início da vida e se tornaram ativas após a meia idade também tiveram uma melhor perspectiva do que aquelas que permaneceram inativas durante todo o tempo. A partir do que foi consultado, pode ser concluído que manter ou mesmo iniciar

atividades físicas durante a vida é capaz de reduzir o risco de desenvolver demência.

Com relação aos indivíduos que já apresentam sintomas de prejuízo cognitivo, a capacidade de ação da atividade física para contorná-lo ainda não é tão clara ⁽⁵⁷⁾. A realização de exercícios parece levar a um aumento do volume encefálico como um todo, incluindo córtex frontal, parietal e temporal, incluindo o hipocampo, e especificamente da substância branca em pacientes com sintomas iniciais de DA ⁽⁵⁷⁾. Em um estudo clínico randomizado ⁽⁵⁸⁾ conduzido com pacientes com início de demência, testou a eficácia da atividade física como tratamento durante 24 semanas, *versus* um grupo controle que recebeu os cuidados habituais. Houve clara melhora na função cognitiva global, que durou até seis meses após o fim do estudo, o que demonstra um efeito duradouro dessa intervenção. Novamente, as investigações acerca do assunto ainda estão em seu princípio e precisam estabelecer a relação de intensidade, consistência e dose-resposta para determinar essa prática como um tratamento de fato para o declínio cognitivo, mas os indicativos atuais apontam para um procedimento que seria viável ⁽⁵⁷⁾.

Para fortalecer essa hipótese, foram realizados exames de neuroimagem em conjunto com estudos epidemiológicos para avaliar o impacto da atividade física no tratamento da AD. Os achados foram positivos, onde uma maior quantidade de atividade física durante a idade adulta foram de fato associados a um maior volume encefálico na velhice^(55, 58, 59), incluindo o hipocampo e o córtex frontal, e também a um menor risco de CCL nos participantes alocados fora do braço controle do estudo. Tais resultados foram mantidos mesmo após realizar o controle de dados para variáveis que poderiam confundir e impactar o estudo como idade, hipertensão e mobilidade ⁽⁵⁷⁾. Assim, os achados via exames de neuroimagem conversam de acordo com os achados de estudos epidemiológicos, dando reforço nesta tese. Outras pesquisas encontraram ^(60, 61), ainda, evidências de que mesmo baixa quantidade e/ou frequência de atividade física pode ter um impacto ao modificar a redução e atrofia em áreas encefálicas que normalmente

sofrem esses efeitos durante o envelhecimento, de forma a retardar o surgimento e até prevenir a DA.

Com relação à modalidade de exercício físico, foi encontrado especificamente que indivíduos com maior quantidade de atividades aeróbicas⁽⁶²⁾ tiveram um aumento no hipocampo, além de melhor executarem tarefas que exigem memória espacial, que também é associada positivamente a esse aumento. Isso aconteceu tanto com pessoas com demência senil e com estágios iniciais de DA.

De acordo com Eriksson et al, 2012⁽⁵⁷⁾, os achados nos estudos citados permitem que sejam destacados alguns pontos com relação à influência da atividade física e exercícios aeróbicos no encéfalo envelhecido:

- As regiões mais susceptíveis à atrofia relacionada à idade e que levam à DA estão aumentadas em pessoas que realizam mais atividade física ou têm melhor condicionamento físico;
- A associação entre maior capacidade cardiorrespiratória devido à atividade física e maior função cognitiva é mediada pelo maior volume de substância cinzenta;
- Tanto adultos com um nível normal de declínio cognitivo e aqueles com comprometimento cognitivo mais acentuado, como no início da DA, exibem relação entre maior atividade física, condicionamento, melhor função cognitiva e volume encefálico;

Os achados mencionados apontam para a necessidade de um estudo randomizado de intervenção via exercícios físicos para verificar se os mesmos aumentam o volume encefálico de áreas ligadas à memória e à DA⁽⁵⁷⁾. Um ponto limitante do que foi exposto até agora é que os estudos de corte transversal ou longitudinal, são úteis para expor a existência de associações, mas limitados quanto a estabelecer uma forte relação de causa e efeito entre a atividade física e a saúde do encéfalo⁽⁵⁷⁾. Ou seja, responder diretamente se uma rotina de atividade física é capaz de alterar o tamanho de regiões encefálicas e reduzir o

risco de desenvolver DA é algo que não é completamente respondido através do desenho de tais estudos.

Entretanto, publicações posteriores ^(63,64) concluíram que, mesmo após a meia idade, iniciar uma rotina de exercícios é capaz de alterar o tamanho do hipocampo, o que ilustra a capacidade de mudanças neuroplásticas do encéfalo mesmo após a infância.

Para além de efeitos relacionados ao tamanho, a realização continuada de exercícios físicos sugere que as consequências encefálicas sejam também de efeito prolongado no padrão de atividade em relação à idade ⁽⁵⁷⁾. Por exemplo, foi descoberto durante o *follow-up* de um estudo randomizado para atividade física que os participantes que continuaram com a rotina mais ativa possuíam maior atividade no córtex pré-frontal em relação àqueles que descontinuaram as atividades ⁽⁶⁵⁾. Outro achado relevante foi que a atividade física é responsável por aumentar a conectividade entre a região frontal e o hipocampo ⁽⁵⁷⁾, que é prejudicada com a idade e, principalmente, com doenças como a DA, o que acarreta na dificuldade de reter e evocar memórias. Parece haver um consenso de que os padrões de ativação evocados por tarefas, conectividade funcional intrínseca e fluxo sanguíneo no hipocampo sejam influenciados pela realização de exercícios físicos e diretamente contribuam para reduzir o risco de desenvolver DA⁽⁵⁷⁾.

Novas evidências também sugerem que uma maior frequência de exercícios aeróbicos contrabalanceia a redução de N-acetil aspartato (NAA) e que, conseqüentemente, essa maior quantidade de NAA está relacionada com um melhor desempenho da memória ⁽⁵⁷⁾. Essa medida utilizando o NAA é interessante pois ele é considerado como uma medida da viabilidade e do metabolismo neuronal e é independente do sistema circulatório encefálico, o que permite uma análise dos efeitos da atividade física em separado daquela vista em decorrência do aumento do volume encefálico ⁽⁶⁶⁾. Assim, uma maior concentração de NAA em pessoas mais ativas parece corresponder a uma consequência positiva na função cognitiva na velhice ⁽⁵⁷⁾.

4.4.2. DIETA MEDITERRÂNEA

Estudos epidemiológicos e estudos clínicos com grupo controle indicam relação entre diversos alimentos presentes na dieta mediterrânea e um aumento da longevidade e diminuição da mortalidade por uma série de doenças no geral ⁽¹¹⁾. Alguns desses alimentos são:

- Ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa (ácido alfa-linolênico, ácido eicosapentaenoico e o ácido docosa-hexaenoico), encontrados em peixe fresco, óleo de canola, óleo de soja, amêndoas e nozes ⁽¹¹⁾;
- Polifenóis, incluindo os flavonóides encontrados em grãos, vegetais, frutas, azeite de oliva extra virgem e em bebidas como vinho tinto, chá, chocolate e café ⁽¹¹⁾;
- Iogurte e coalhada, produzidos pela fermentação de bactérias probióticas ⁽¹¹⁾;
- Nutrientes e demais compostos bioativos como fibras, fitoesteróis, ácido fólico e antioxidantes ⁽¹¹⁾;

Os ácidos graxos essenciais não são metabolizados pelo ser humano, devendo então ser obtidos via alimentação. Os exemplos citados são o ácido linoleico (LA), ácido alfa-linolênico (ALA) e ácido araquidônico (ARA), sendo que o ALA é necessário para a síntese de ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa como o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA). O ser humano é capaz de realizar a conversão da ALA em EPA, mas a conversão para DHA é reduzida, tornando essencial o consumo de peixes, frutos do mar ou óleo de peixe para suprir a necessidade ⁽¹¹⁾. No corpo, o DHA é encontrado principalmente no encéfalo e na retina e desempenha função essencial no desenvolvimento encefálico, onde regula a cascata de sinalizações acionada pelas células da glia aos neurônios ⁽¹¹⁾. Além disso, possui papel crítico na aprendizagem e formação de memórias durante o desenvolvimento e, em crianças, garante a maturação funcional da retina e do córtex visual ⁽¹¹⁾.

Em contrapartida, durante o envelhecimento, foi percebida uma redução da concentração de DHA nos fosfolípidos do córtex frontal justamente em pacientes com DA^(67, 68), que estaria relacionada com baixo consumo de ômega 6 durante a vida, além do prejuízo causado pela idade nas desaturases e aumento de peroxidação lipídica⁽¹¹⁾.

Na Espanha, de maio de 2005 a Dezembro de 2010, Estruch e colegas conduziram um estudo clínico randomizado chamado PREDIMET ^(69, 70), com homens e mulheres entre 55 e 80 anos. Foi realizada a adoção de dieta mediterrânea suplementada com azeite extra-virgem (n=257) ou 30g/dia de mix de nozes (avelã, nozes e amêndoas) (n=258) por um braço do estudo, *versus* braço controle com adoção de dieta com baixo consumo de gorduras. O estudo encontrou menor incidência de declínio cognitivo e doenças neurodegenerativas, além de uma melhor função cognitiva em comparação com o grupo controle. Em outro estudo clínico⁽⁷¹⁾, o uso de uma dieta enriquecida com DHA em ratos transgênicos para DA mostrou 70% de redução na carga total de placas β A. Nota-se, porém, que esses estudos^(71, 12) demonstraram benefícios para os pacientes com CCL mas não naqueles com DA já bem estabelecida, mostrando que esses compostos estariam mais associados a uma *prevenção* do declínio cognitivo⁽¹¹⁾. De modo geral, muitos artigos concordam que tanto o consumo de peixe quanto a ingestão de ômega-3 por meio do óleo de peixe podem atuar como protetores contra o desenvolvimento de demência em idosos ^(68,71,12,73,48), sendo uma consequência de sua ação antioxidante, antiinflamatória, anti apoptótica e propriedade neurotrófica.

Os flavonoides, por sua vez, possuem mecanismos de ação que incluem efeito antioxidante e antiinflamatório, quelação de metais, regulação da expressão gênica e sinalização celular. Além disso, têm suporte em estudos⁽¹¹⁾ onde foram encontradas evidências de efeitos benéficos na coleta de radicais livres e no combate à inflamação no tecido encefálico, além de fornecer proteção contra a toxicidade das placas β A. Além disso, um estudo que utilizou como modelo ratos idosos *versus* transgênicos para DA pode mostrar que, com a suplementação de extratos de frutas⁽⁴⁹⁾, incluindo framboesa⁽⁵⁰⁾ e amora⁽⁵¹⁾ houve uma

potencialização da sinalização hipocampal e da memória. Falando de forma geral dos polifenóis, seu consumo está atrelado a um aumento do *clearance* do monômero β A42, inibindo a oligomerização em placas β A, e modulando a hiperfosforilação da proteína tau, inibindo a formação dos enovelamentos neurofibrilares⁽¹¹⁾. Essas duas estruturas também são consideradas o marco patológico da DA.

5. CONCLUSÃO

O tema central do presente trabalho vem sendo muito trabalhado pela comunidade científica nos últimos anos. Ao longo dos meses de leituras e pesquisa pude acompanhar a publicação de novos artigos e livros sobre o assunto, tanto com informações que reforçam teorias quanto propõem novas. Ao final, é possível concluir que buscar formas de modular a plasticidade do cérebro, de modo a tentar evitar o surgimento da Doença de Alzheimer, ou mesmo retardar o surgimento dos primeiros sintomas, é uma estratégia que tem se mostrado proveitosa. Mais animador, inclusive, é observar que tais estratégias envolvem mudanças de hábitos e estilo de vida que estão razoavelmente ao alcance da população em geral, independentemente de sua origem. A adoção de uma alimentação mais simples e saudável, com ingredientes completos, e atividades físicas que garantam um nível mínimo de condicionamento ao indivíduo são rotinas que devem ser resgatadas e têm suas consequências positivas já demonstradas cientificamente. São hábitos que, por hora, não podem ser substituídos por avanços tecnológicos ou novas substâncias.

A Doença de Alzheimer é uma doença de início silencioso e final ensurdecidor. O indivíduo se vai diante dos olhos de familiares e cuidadores e a sensação de impotência causa uma angústia específica. Se há algo que pode ser feito para que esse cenário não seja mais comum nos anos vindouros, então é nele que deverá estar o enfoque da ciência baseada em evidência.

6. BIBLIOGRAFIA

1. BARRETO M. S.; CARREIRA L.; MARCON S. S. Envelhecimento populacional e doenças crônicas: Reflexões sobre os desafios para o Sistema de Saúde Pública. Revista Kairós, São Paulo, v.18, n.1, 2015.
2. WORLD Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction – an analysis of protective and modifiable factors. Alzheimer’s Disease International, 2014. Disponível em: <<https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf>>. Acesso em: 05 de set. de 2020.
3. NÚMERO de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017. Agência de Notícias IBGE, 2018. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>> . Acesso em: 05 de set. de 2020.
4. DEMENTIA. World Health Organization, 2020. Disponível em: . Acesso em: 07 de out. de 2020.
5. FERNANDES, J.; ANDRADE, M. Revisão sobre a doença de Alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. Psic., Saúde & Doenças, Lisboa , v. 18, n. 1, p. 131-140, abr. 2017. Disponível em. Acesso em 07 out. 2020. <http://dx.doi.org/10.15309/17psd180111>
6. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer, PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017, DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Disponível em: . Acesso em: 24 de set. de 2020
7. SERENIKI, A.; VITAL, M. A. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul, Porto Alegre , v.

30, n. 1, supl. 2008 . Available from . access on 06 Oct. 2020.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0101-81082008000200002>.

8. BUTTERFIELD, D. A.; POCERNICH, C. B, The Glutamatergic System and Alzheimers Disease, *CNS Drugs*, v. 17, n. 9, p. 641–652, 2003

9. CROUS-BOU, M. et al, Alzheimer’s disease prevention: from risk factors to early intervention, *Alzheimer’s Research & Therapy*, v. 9, n. 1, p. 71, 2017.

10. DE BRUIJN, R. et al, The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study, *BMC Medicine*, v. 13, n. 1, p. 132, 2015

11. ROMÁN, G.C. et al, Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease, *Revue Neurologique*, v. 175, n. 10, p. 724–741, 2019.

12. YURKO-MAURO, K. Cognitive and Cardiovascular Benefits of Docosahexaenoic Acid in Aging and Cognitive Decline. *Current Alzheimer Research*, v. 7, n. 3, p. 190–196, 2010.

13. LANE, C. a.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer’s disease. *European Journal of Neurology*, v. 25, n. 1, p. 59–70, 2018.

14. CHENG, S.T., Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities, *Current Psychiatry Reports*, v. 18, n. 9, p. 85, 2016

15. BACH-Y-RITA, P. et al, Vision Substitution by Tactile Image Projection, *Nature*, v. 221, n. 5184, p. 963–964, 1969

16. BACH-Y-RITA, P., Plastic Brain Mechanisms in Sensory Substitution, in: Cerebral Localization, [s.l.: s.n.], 1975, p. 203–216.
17. SERENIKI, A.; VITAL, M. A. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul, Porto Alegre , v. 30, n. 1, supl. 2008 . Available from . access on 06 Oct. 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-81082008000200002>.
18. IKEDA, T.; YAMADA, M. Risk factors for alzheimer disease. Brain and Nerve, v. 62, n. 7, p. 679–690, 2010.
19. Mild Cognitive Impairment (MCI). Alzheimer’s Association. Disponível em: https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia/related_conditions/mild-cognitive-impairment>. Acesso em 15 de Junho de 2021.
20. ANDERTON, B. H. Ageing of the brain. Mechanisms of Ageing and Development, v. 123, n. 7, p. 811–817, 2002.
21. Karch CM, Goate AM. Alzheimer’s disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. Biol Psychiatry 2015; 77: 43–51.
22. LANE, C. a.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer’s disease. European Journal of Neurology, v. 25, n. 1, p. 59–70, 2018. = 22
23. KOWIAŃSKI, Przemysław; LIETZAU, Grażyna; CZUBA, Ewelina; et al. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. Cellular and Molecular Neurobiology, v. 38, n. 3, p. 579–593, 2018.
24. DAVIGLUS, M. L.; BELL, C. C.; BERRETTINI, W.; et al. National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: Preventing Alzheimer

disease and cognitive decline. *Annals of Internal Medicine*, v. 153, n. 3, p. 176–181, 2010.

25. MAZON, J. N.; DE MELLO, A. H.; FERREIRA, Kozuchovsk G.i; et al. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life Sciences*, v. 182, p. 22–28, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2017.06.002>>.

26. WELLER, J.; BUDSON, Andrew. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, v. 7, n. 0, p. 1–9, 2018.

27. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer, PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017, DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Disponível em: . Acesso em: 24 de set. de 2020

28. SENA, T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. [s.l.: s.n.], 2014.

29. SILVA, W. C. Histamina aumenta a consolidação de memórias aversivas através de um mecanismo dependente da ativação de receptores H2. p. 78, 2005. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/6817>>.

30. JOEL L. VOSS, DONNA J. BRIDGE, NEAL J. COHEN, JOHN A. WALKER. A closer look at the hippocampus and memory. *Trends Cogn Sci*, v. 176, n. 3, p. 139–148, 2017.

31. DUDAI, Y.; KARNI, A.; BORN, J. The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron*, v. 88, n. 1, p. 20–32, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.004>>.

32. MISANIN, J. R.; MILLER, R. R.; LEWIS, D. J. Retrograde Amnesia Produced by Electroconvulsive Shock after Reactivation of a Consolidated Memory Trace. *Science*, v. 160, p. 554–555, 1968.
33. WALKER M. *Por que Nós Dormimos: A Nova Ciência do Sono e do Sonho*. Primeira edição, São Paulo. Intrínseca, 25 de Setembro de 2018.
34. HENKE, K.; BUCK, A.; WEBER, B.; et al. Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus*, v. 7, n. 3, p. 249–256, 1997.
35. EICHENBAUM, H.. Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, v. 44, n. 1, p. 109–120, 2004.
36. TUBRIDY, S.; DAVACHI, L.. Medial temporal lobe contributions to episodic sequence encoding. *Cerebral Cortex*, v. 21, n. 2, p. 272–280, 2011.
37. NADEL, L.; MOSCOVITCH, M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, v. 7, n. 2, p. 217–227, 1997.
38. KOLB, B.; GIBB, R. Brain Plasticity and Behaviour in the Developing Brain. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 20, n. 4, p. 265–276, 2011.
39. GREGG, C. T.; SHINGO, T.; WEISS S. Neural Stem Cells of The Mammalian Forebrain. *Symposia of The Society For Experimental Biology*, n. 53, p. 1-19, 2001.

40. ERIKSSON, P. S.; PERFILIEVA, E.; BJÖRK-ERIKSSON, T.; et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, v. 4, n. 11, p. 1313–1317, 1998.
41. KOLB, B.; GIBB, R.; GORNY, G. Experience-dependent changes in dendritic arbor and spine density in neocortex vary qualitatively with age and sex. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 79, n. 1, p. 1–10, 2003.
42. HUBEL, D. H. Evolution of ideas on the primary visual cortex, 1955-1978: A biased historical account - Nobel lecture, 8 December 1981. *Bioscience Reports*, v. 2, n. 7, p. 435–469, 1982.
43. The organization of behaviour: a neuropsychological theory (D. O. Hebb, 1949) - página 77 livro HEBB D. O. The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory. 1ª edição, Londres, Reino Unido. Psychology Press, 1 de Maio de 2002.
44. DOIDGE N., O cérebro que se transforma: Como a neurociência pode curar as pessoas. 14ª edição, Rio de Janeiro. Record, 12 de Dezembro de 2011.
45. LEAL, G.; BRAMHAM, C. R.; DUARTE, C. B. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. *Vitamins and Hormones*, v. 104, p. 153–195, 2017.
46. TANILA, H.. The role of BDNF in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, v. 97, p. 114–118, 2017.
47. LU, B.; NAGAPPAN, G.; LU, Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 220, p. 223–250, 2015.

48.YURKO-MAURO, K.; ALEXANDER, D. D.; VAN ELSWYK, M. E. Docosahexaenoic acid and adult memory: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, v. 10, n. 3, p. 1–18, 2015.

49.SHUKITT-HALE, B.; JOSEPH, J. The beneficial effects of fruit polyphenols on brain aging. *Neurobiology of Aging*, v. 26, n. SUPPL., p. 128–132, 2005.

50.BURTON-FREEMAN, B. M.; SANDHU, A. K.; EDIRISINGHE, I. Red raspberries and their bioactive polyphenols: Cardiometabolic and neuronal health links. *Advances in Nutrition*, v. 7, n. 1, p. 44–65, 2016.

51.CASADESUS, G.; SHUKITT-HALE, B.; STELLWAGEN, H. M.; et al. Modulation of hippocampal plasticity and cognitive behavior by short-term blueberry supplementation in aged rats. *Nutritional Neuroscience*, v. 7, n. 5-6, p. 309–316, 2004.

52.ZHENG, Z.; SABIRZHANOV, B.; KEIFER, J. Oligomeric amyloid- β inhibits the proteolytic conversion of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), AMPA receptor trafficking, and classical conditioning. *Journal of Biological Chemistry*, v. 285, n. 45, p. 34708–34717, 2010.

53.PENG, S.; WUU, J.; MUFSON, E. J.; et al. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, v. 93, n. 6, p. 1412–1421, 2005.

54.SZAPACS, M. E.; NUMIS, A. L.; ANDREWS, A. M. Late onset loss of hippocampal 5-HT and NE is accompanied by increases in BDNF protein expression in mice co-expressing mutant APP and PS1. *Neurobiology of Disease*, v. 16, n. 3, p. 572–580, 2004.

55.HAMER, M.; C., Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: A systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*, v. 39, n. 1, p. 3–11, 2008.

56.SHEPHARD, R.J. Physical Activity Over the Life Course and Its Association with Cognitive Performance and Impairment in Old Age. *Yearbook of Sports Medicine*, v. 2011, p. 404–406, 2011.

57.ERICKSON, K. I.; WEINSTEIN, Andrea M.; LOPEZ, Oscar L. Physical Activity, Brain Plasticity, and Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, v. 43, n. 8, p. 615–621, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.09.008>>.

58.LAUTENSCHLAGER, N. T.; COX, K. L.; FLICKER, L.; et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 300, n. 9, p. 1027–1037, 2008.

59.ERICKSON, K. I.; RAJI, C. a.; LOPEZ, O. L.; et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*, v. 75, n. 16, p. 1415–1422, 2010.

60.ROVIO, S.; SPULBER, G.; NIEMINEN, L. J.; et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiology of Aging*, v. 31, n. 11, p. 1927–1936, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.007>>.

61.BUGG, J. M.; HEAD, D.. Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe. *Neurobiology of Aging*, v. 32, n. 3, p. 506–514, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.03.008>>.

62.ERICKSON, K. I.; VOSS, M. W.; PRAKASH; et al. Aerobic Fitness is Associated With Hippocampal Volume in Elderly Humans. *Hippocampus.*, v. 19, n. 10, p. 1030–1039, 2009.

63.ERICKSON, K. I.; VOSS, M. W.; PRAKASH, R. S.; et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 108, n. 7, p. 3017–3022, 2011.

64.RAZ, N.; RODRIGUE, K. M.; HEAD, D.; et al. Differential aging of the medial temporal lobe: A study of a five-year change. *Neurology*, v. 62, n. 3, p. 433–438, 2004.

65.ROSANO, C.; VENKATRAMAN, V. K.; GURALNIK, J.; et al. Psychomotor speed and functional brain MRI 2 years after completing a physical activity treatment. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 65 A, n. 6, p. 639–647, 2010.

66.ERICKSON, K. I.; WEINSTEIN, A. M.; SUTTON, B. P.; et al. Beyond vascularization: Aerobic fitness is associated with N-acetylaspartate and working memory. *Brain and Behavior*, v. 2, n. 1, p. 32–41, 2012.

67.UMHAU, J. C. Docosahexaenoic acid supplementation and Alzheimer disease. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 305, n. 7, p. 672, 2011.

68. SÖDERBERG, M.; EDLUND, C.; KRISTENSSON, K.; et al. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids*, v. 26, n. 6, p. 421–425, 1991.

69. ESTRUCH, R.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M.; CORELLA, Dolores; et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors. *Annals of Internal Medicine*, v. 145, p. 1–11, 2006.

70. ESTRUCH, R.; ROS, E.; SALAS-SALVADÓ, J.; et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 25, p. e34, 2018.

71. ANANTHANARAYANAN, T. A. A Recent Update on the Effects of Omega-3 Fatty Acids in Alzheimer's Disease. *Current Clinical Pharmacology*, v. 13, n. 4, p. 252-260, 2018.

72. R. Brookmeyer, D.A. Evans, L. Hebert, K.M. Langa, S.G. Heeringa, B.L. Plassman, et al., National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States, *Alzheimers Dement.* 7 (2011) 61-73.

73. FOTUHI, M.; MOHASSEL, P.; YAFFE, K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: A complex association. *Nature Clinical Practice Neurology*, v. 5, n. 3, p. 140–152, 2009.

74. CASS, S. P. Alzheimer's disease and exercise: A literature review. *Current Sports Medicine Reports*, v. 16, n. 1, p. 19–22, 2017.

Marianna Ingegneri

18 de Junho de 2021, Marianna Ingegneri
Monteiro de Castro



18 de Junho de 2021, Tania Marcourakis