

*PERSPECTIVAS ATUAIS NA PREVENÇÃO  
DA DOENÇA DE ALZHEIMER*

Marisa Basegio Carretta<sup>1</sup>  
Sabrina Scherer<sup>2</sup>

resumo

A população idosa é a que mais cresce em todo o mundo. Com os avanços da medicina e novas noções de qualidade de vida, a expectativa de vida foi aumentando. Por essa razão, a medicina viu-se diante de um novo desafio: o aumento de enfermidades neurovegetativas, que na maioria dos casos, estão ligadas ao processo de envelhecimento. Dentre as doenças do envelhecimento, a doença de Alzheimer é de alta prevalência e tornou-se um problema de saúde pública. Atualmente cerca de 35 milhões de pessoas no mundo são portadoras de algum tipo de demência, sendo essa uma patologia que envolve perda de memória e acarreta distúrbios cognitivos importantes. Diante disso, o objetivo deste trabalho

---

1 Bacharel e Licenciatura em Enfermagem e Obstetrícia; Especialização em Administração Hospitalar; Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo – UPF.

2 Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Luterana do Brasil – ULBRA; Especialização em Linguagem pelo CEFAC; Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo – UPF.

foi verificar a literatura existente no que se refere à prevenção das demências ou ao atraso da instalação de um quadro demencial. Estudos recentes mostram relações entre dieta, depressão, risco cardiovascular, engajamento social, atividades intelectuais, atividade física e a probabilidade de desenvolvimento de Alzheimer da população. A necessidade de estudos adicionais é importante para o esclarecimento da relação desses fatores com a prevenção ou o atraso das demências, em especial da doença de Alzheimer.

palavras-chave:

Demências. Doença de Alzheimer. Memória. Prevenção.

## 1 Introdução

No Brasil, o envelhecimento é uma consequência natural de uma equação que tem, de um lado, a queda da mortalidade e o aumento da expectativa de vida e, de outro, a redução das taxas de natalidade. O primeiro fenômeno está relacionado aos avanços da medicina, bem como à democratização do acesso à saúde. O segundo, por sua vez, é resultado da disseminação dos métodos contraceptivos e do aumento do custo de vida e queda do poder aquisitivo dos brasileiros (CAIXETA, 2009).

Um efeito negativo do envelhecimento é o aumento significativo do número de pessoas com doença de Alzheimer e demências relacionadas. A Alzheimer's Disease International (ADI) ressalta a necessidade dos governos desenvolverem estratégias que melhorem as vidas das pessoas com demência e seus cuidadores, sendo importante que a Organização Mundial de Saúde passe a considerar a demência como uma prioridade de saúde global. Estima-se que 35,6 milhões de pessoas em todo o mundo irão viver com demência em 2010. Prevê-se que este número quase duplique a cada 20 anos, atingindo os 65,7 milhões em 2030 e os 115,4 milhões em 2050. Muito deste aumento deve-se claramente ao aumento do número de pessoas com demência em países de baixo e médio rendimento (ADI, 2010).

Estudos sobre a incidência e prevalência de demência em países desenvolvidos são numerosos e os dados são bastante variados. A prevalência de demência a partir dos 65 anos dobra a cada cinco anos de aumento da idade, indo de 3%, aos 70 anos, para 20-30%, aos 85 anos. Na Europa, estima-se uma prevalência uniforme de 6% para o problema para pessoas com 65 anos ou

mais (HOFFMAN *et al.*, 1991; ROCCA *et al.*, 1991; JORM, 1990). Dados atuais indicam que uma em cada dez pessoas maiores de oitenta anos deverá ser portadora da DA, sendo a idade o principal fator de risco para a doença. Esse mesmo índice em maiores de setenta anos de idade é de 1:100 e de 1:1000, em maiores de sessenta anos. Nos países desenvolvidos, a DA já é a terceira causa de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares e para o câncer. Atualmente, existem em todo o mundo aproximadamente 17-25 milhões de pessoas com DA. (BALLONE, 2008; BERTOLUCCI, 2005).

Em estudo realizado por Corrada *et al.* (2008), com 911 participantes com mais de noventa anos, em amostra composta predominantemente por mulheres (77%), com a distribuição de idade idêntica entre os sexos, 41,2 % apresentavam demência, com menor prevalência nos homens. A prevalência permaneceu estável nos homens conforme o passar dos anos, mas aumentou nas mulheres. Os testes estatísticos demonstraram o dobro de chances de demência a cada cinco anos para as mulheres, mas não para os homens.

Um estudo recente reafirmou a prevalência média das síndromes demenciais na América Latina em 7,1%, porém acrescentou um novo dado: esse continente apresenta prevalência mais elevada de demência entre indivíduos relativamente mais jovens (entre 65 e 69 anos) quando comparado às regiões desenvolvidas. Uma possível explicação para isso é a associação entre baixa reserva cognitiva e baixo nível educacional nos países latino-americanos, causando, portanto, sinais clínicos de demência mais precoces nessa população (NITRINI *et al.*, 2009).

Pelos critérios descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM IV (1994), considera-se demência a deteriorização cognitiva particularmente da memória, a qual afeta as atividades da vida diária. Segundo Mesulam (2000), na demência ocorre deteriorização crônica e progressiva das funções intelectuais e do comportamento, que ocasionam prejuízo das atividades rotineiras do indivíduo (na ausência de alterações motoras, sensoriais ou de alerta que possam justificar essa perda).

Na literatura encontram-se inúmeras classificações propostas para as síndromes demenciais. Uma classificação comumente adotada é a que distingue dois grupos: o grupo das demências degenerativas (ou primárias), o qual inclui a DA, a Demência por Corpos de Lewy (DCL) e a Demência Fronto-temporal (DFT), dentre outras; e o grupo das demências não degenerativas (ou secundárias), o qual abrange inúmeros subtipos, destacando-se a Demência Vascular (DV), as Demências Priônicas, as Demências Hidrocefálicas, as demências por lesões expansivas intracranianas e as Demências Toxicometabólicas (VALE, 2005). Outra classificação distingue dois grupos

bastante heterogêneos: o das demências irreversíveis, grupo que engloba demências degenerativas, além da demência vascular e mista; e o das demências reversíveis, grupo que representa parte das demências não degenerativas ou secundárias (GALLUCCI; TAMELINI; FORLENZA, 2005).

O NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders) e os critérios do DSM-IV-TR para a DA são as normas vigentes no que se refere à investigação diagnóstica. No entanto, com a evolução das pesquisas e descobertas científicas importantes na doença de Alzheimer, verificou-se que os critérios de diagnóstico precisavam ser revisados para incorporar os avanços científicos e, também, para auxiliar no diagnóstico precoce e tratamento. Distintivo e biomarcadores confiáveis da DA já estão disponíveis através de ressonância magnética estrutural neuroimagem molecular com PET e o exame do líquido (DUBOIS *et al.*, 2007).

Em julho de 2010, cientistas da Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease (AAICAD 2010) apresentaram o primeiro projeto para atualizar os critérios diagnósticos para a doença de Alzheimer, sendo esses:

- a doença de Alzheimer acarreta mudanças no cérebro, caracterizadas por déficits cognitivos que se desenvolvem lentamente ao longo de muitos anos; ao mesmo tempo, algumas pessoas têm mudanças no cérebro associadas com o Alzheimer, mas não apresentam sintomas de demência;
- genes preditivos em início precoce de Alzheimer indicam que os eventos iniciais culminando com ambos os sintomas clínicos e alterações patológicas do cérebro começam com distúrbios do metabolismo da proteína beta amiloide;
- o alelo E4 do gene APOE é bem aceito como um importante fator de risco genético para a doença de Alzheimer de início tardio, que é definido como o início de 65 anos ou mais;
- biomarcadores de Alzheimer têm sido desenvolvidos e estão sendo validados, dividindo-se em várias categorias: biomarcadores da patologia beta amiloide, biomarcadores de disfunção neuronal, biomarcadores da neurodegeneração.

Diante do exposto, o National Institute on Aging (NIA) e a Alzheimer's Association sugerem três fases da doença de Alzheimer:

- Doença de Alzheimer Pré-Clínica - O grupo está preparando formas de investigação para identificar os métodos de avaliação que podem ajudar a prever o risco de desenvolver a doença. Biomarcadores e outros instrumentos de avaliação clínica para identificar o declínio cognitivo precoce estão sendo

investigados para determinar a presença de mudanças de Alzheimer no cérebro de pessoas sem sintomas evidentes e identificar aqueles que podem, eventualmente, desenvolver a doença.

- Comprometimento cognitivo leve devido à DA - O grupo está aperfeiçoando esses critérios, que ajudarão a indicar a mudança cognitiva antes de demência e melhor diferenciar o comprometimento cognitivo leve da DA.

- Demência de Alzheimer - O grupo está revendo os critérios existentes para diagnosticar a doença de Alzheimer, para que se incluam possíveis biomarcadores e outras avaliações que podem ajudar no diagnóstico.

A doença de Alzheimer (DA) responde por cerca de 60% de todas as demências, o que a torna a causa principal de demência. Quanto ao curso clínico, apresenta-se com início insidioso e deterioração progressiva. O prejuízo de memória é o evento clínico de maior magnitude. Nos estágios iniciais, geralmente se encontram perda de memória episódica e dificuldades na aquisição de novas habilidades, evoluindo gradualmente com prejuízos em outras funções cognitivas, tais como julgamento, cálculo, raciocínio abstrato e habilidades visuoespaciais. Nos estágios intermediários pode ocorrer afasia fluente, apresentando-se como dificuldade para nomear objetos ou para escolher a palavra adequada para expressar uma ideia, e também apraxia. Nos estágios terminais encontram-se marcantes alterações do ciclo sono-vigília; alterações comportamentais, como irritabilidade e agressividade; sintomas psicóticos; incapacidade de deambular, falar e realizar cuidados pessoais (BAYLES; TOMOEDA, 1995; BAYLES, 1982; BAYLES; TOMOEDA; TROSSET, 1993; LOGIUDICE, 2002).

Entre as primeiras manifestações e o estágio final, a duração média da doença é de 12 a 14 anos, embora possa ser muito menor (quatro ou cinco anos), ou muito maior (vinte anos). A sobrevivência é de, em média, oito anos desde o início dos sintomas. Por ser uma doença de longa duração e progressiva, não é difícil perceber que raramente será possível determinar com precisão os primeiros sintomas (BERTOLUCCI, 2005; CARAMELLI; BARBOSA, 2002).

A DA tem etiologia ainda desconhecida, excetuando-se os raros casos familiares, de início precoce, nos quais se encontra mutação genética específica. Os fatores genéticos parecem ser muito relevantes, pois se sabe que uma história familiar positiva para DA é o único fator sistemático associado à doença, excetuando-se a idade (HEYMAN, 1984; PLASSMAN; BREITNER, 2000). A DA pode ser transmitida de forma autossômica dominante, e as características de idade de início e evolução são determinadas pelos diferentes subtipos genéticos. Os defeitos genéticos localizados nos cromossomos

14 e 21 estão relacionados a formas de início precoce (abaixo dos 65 anos) da doença. Os cromossomos implicados até o momento nos subtipos genéticos são o 14 (gene PS-1), 21 (gene APP), 1 (gene PS-2) e 19 (apoE  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , apoE  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ) (GOATE, 1991; LEVY-LAHAD, 1995; VAN DUIJN, 1996).

A causa das demências parece ser decorrente de uma doença multifatorial. Existem características genéticas que, em associação com fatores ambientais ainda não identificados, levam à perda progressiva de neurônios e às manifestações clínicas da doença (PLASSMAN; BREITNER, 2000).

A causa da doença de Alzheimer suspeitada até o momento diz respeito a mutações nos genes da presenilina (presenilina I e II) e no gene da proteína precursora do amiloide (APP – *Amyloid Precursor Protein*), que afetam a proteína precursora do amiloide e seu metabolismo, corroborando, assim, com a hipótese do depósito da substância amiloide para o surgimento da DA. As pesquisas sugerem que o acúmulo de um peptídeo chamado beta-amiloide, por superprodução ou por incapacidade de degradação, levaria ao acúmulo de substância amiloide, causando as chamadas “placas amiloides no tecido cerebral”, levando à morte celular (PLASSMAN; BREITNER, 2000).

Já se pode apontar a apolipoproteína E (ApoE) como um fator risco para DA. Embora essa ApoE não seja considerada uma causa, é o determinante genético mais conhecido de suscetibilidade à doença de Alzheimer de início tardio. Existem três alelos comuns para o gene da ApoE: e2, e3 e e4. O alelo e4 é o que oferece um maior risco de doença de Alzheimer do tipo dose-dependente, ao passo que o alelo e2 pode ser protetor (POIRIER, 1993).

Reitz *et al.* (2010) realizaram um estudo longitudinal com 1051 idosos de Nova York sem comprometimento demencial ou disfunção cognitiva no início da pesquisa. Verificaram que os fatores de risco foram: idade, sexo, escolaridade, etnia, APOE  $\epsilon 4$  genótipo, história de diabetes, hipertensão ou tabagismo, níveis de lipoproteína de alta densidade e relação cintura / quadril.

De acordo com Fornari *et al.* (2010), a literatura sugere que o processo diagnóstico das síndromes demenciais assenta-se, fundamentalmente, na clínica, priorizando uma avaliação rigorosa do estado mental. Entretanto, a avaliação por neuroimagem e exames laboratoriais tem participação considerável em determinar a causa subjacente ao quadro demencial, revelando peculiaridades que podem nortear o diagnóstico diferencial, sendo de suma importância para o prognóstico e conduta terapêutica específica.

Procura-se, hoje em dia, ter um diagnóstico mais precoce possível, avaliando cuidadosamente o comprometimento cognitivo leve (CCL) ou MCI (*Mild Cognitive Impairment*), que representa um déficit nas tarefas de memória

episódica (do dia a dia), mas que é ainda insuficiente para preencher os critérios de diagnóstico para a demência. Isso porque é cada vez mais evidente que muitas dessas pessoas com CCL podem se encontrar em um estágio pré-clínico da DA (PETERSEN *et al.*, 1999) e essa progressão até a demência plena poderá levar vários anos.

O CCL tem sido amplamente estudado na literatura internacional, sendo recomendado pela Academia Americana de Neurologia o diagnóstico do CCL para a detecção precoce de demência. O CCL do tipo amnésico refere-se à zona de transição entre o envelhecimento normal e os estágios muito iniciais da DA, sendo os principais critérios diagnósticos para CCL amnésico: comprometimento subjetivo de memória; comprometimento objetivo de memória comparado com grupo emparelhado por idade e escolaridade; funcionamento cognitivo global normal; independência quanto às atividades da vida diária; ausência de demência. As demais funções cognitivas não estão necessariamente preservadas, contudo o grau de comprometimento não é suficiente para o indivíduo ser diagnosticado como demente. Estudos demonstraram que a taxa de conversão para DA foi de, aproximadamente, 10 a 15% ao ano, representando um subgrupo com risco elevado de desenvolver esta síndrome demencial. (PETERSEN *et al.*, 2001; HÄNNINEN *et al.*, 2002; WINBLAD *et al.*, 2004).

De acordo com Petersen *et al.* (2001) e Winblad *et al.* (2004), o CCL seria uma entidade heterogênea quanto à sua trajetória clínica, dividindo-se em três categorias diagnósticas: 1) CCL amnésico com maior risco de desenvolver DA; 2) CCL com comprometimento leve de múltiplos domínios cognitivos com maior risco de desenvolver outras síndromes demenciais, sendo DA uma trajetória possível; 3) CCL com comprometimento de uma única função cognitiva diferente de memória com maior risco de desenvolver demência frontotemporal e/ou afasia progressiva primária. Todos os grupos poderiam permanecer estáveis e não evoluir para síndrome demencial.

Atualmente, o diagnóstico da DA é feito com bases clínicas, observando-se critérios para a classificação *definida* (cujos achados clínicos foram confirmados por exame anatomopatológico: placas senis, emaranhados neurofibrilares, diminuição da densidade sináptica, especialmente na formação hipocampal e córtices de associação), *provável* (distúrbio de memória associado ao prejuízo de uma ou mais funções cognitivas) e *possível* (de curso atípico ou associada a outros fatores causais para demência) (McKHANN *et al.*, 1984).

Diante do crescente aumento de idosos no Brasil e no mundo, a alta prevalência e incidência das doenças demenciais já é uma realidade. Em

decorrência disso, o objetivo deste trabalho foi verificar a literatura existente no que se refere à prevenção das demências, em especial da doença de Alzheimer, e fatores que possam interferir no atraso da instalação de um quadro demencial.

## 2 Desenvolvimento

Na atualidade, não parecem existir provas de que qualquer medida de prevenção é definitivamente bem-sucedida quanto às demências, especificamente a DA. Todos os estudos de medidas para prevenir ou atrasar os efeitos do Alzheimer e das outras demências são frequentemente infrutíferos. De fato, estudos indicam relações entre fatores alteráveis, como dietas, risco cardiovascular, uso de produtos farmacêuticos ou atividades intelectuais e a probabilidade de desenvolvimento de Alzheimer da população. No entanto, só mais pesquisas, incluindo testes clínicos, revelarão se realmente esses fatores podem ajudar a prevenir a DA (MIDDLETON; YAFFE, 2009)

Polidori, Nelles e Pientka (2010) realizaram estudo com o objetivo de analisar os conhecimentos atuais sobre as possíveis vantagens das intervenções de estilo de vida, com especial atenção para o condicionamento físico, atividade cognitiva, lazer e atividade social, bem como a nutrição na prevenção das demências. Os autores observaram que há um grande número de trabalhos publicados afirmando a necessidade de medidas adequadas de prevenção das demências e desenvolvimento da DA. No entanto, atualmente há grande dificuldade na elaboração de diretrizes efetivas nesta área. Isso depende, sobretudo de estudos randomizados controlados avaliando os benefícios *versus* os riscos de intervenções estratégias de estilo de vida particular. Em virtude do rápido aumento de quadros demenciais, fatores como o de estilo de vida e sua melhoria são decisivos para a manutenção da saúde.

### 2.1 Dieta

A dieta desempenha um papel crucial na prevenção das doenças crônicas relacionadas com a idade. Os compostos bioativos como antioxidantes, principalmente contidos em frutas e verduras, são importantes para a proteção contra o estresse oxidativo e nitrosativo. Esses processos têm sido associados ao próprio envelhecimento e fisiopatologia do declínio cognitivo e demência (MANGIALASCHE *et al.*, 2009).

Fatores de risco para a demência, como a hipertensão, diabetes e obesidade, podem ser modificados pela dieta. Estudos comprovam que uma dieta rica em antioxidantes (vitaminas E e C) pode reduzir a inflamação que está associada ao risco de demência e retardar o declínio cognitivo.

Burgener *et al.* (2008) revisaram 34 estudos nas áreas de restrição dietética, antioxidantes e dieta mediterrânea, os quais apresentaram provas de que as intervenções nutricionais contra a demência têm um grande potencial de prevenir o desenvolvimento da demência. A inclusão de frutas e vegetais, pão, trigo e outros cereais, azeite, peixe e vinho tinto pode reduzir o risco de Alzheimer. Algumas vitaminas, como a B12, B3, C ou a B9, foram relacionadas em estudos ao menor risco de Alzheimer, embora outros estudos indiquem que não têm nenhum efeito significativo no início ou desenvolvimento da doença e podem ter efeitos secundários. Algumas especiarias, como a curcumina e o açafrão, mostraram sucesso na prevenção da degeneração cerebral em ratos de laboratório.

Pesquisas realizadas com idosos que consomem uma dieta mediterrânea, com maior consumo de frutas, vegetais e peixes, relataram que esses podem ter um risco mais baixo para desenvolver demência (GILLETTE-GUYONNET *et al.*, 2007). Porém, em outros grandes estudos observacionais não foi encontrada nenhuma associação entre ingestão de vitamina E e o risco de demência. Autores referem que não fica claro se as associações observadas entre o uso de antioxidantes são causais ou se são devidas a confusão dos dados, ou, ainda, a outros vícios da pesquisa (YAFFE *et al.*, 2004).

O uso dos extratos de *Ginkgo biloba* (Gb) para tratamento e prevenção de afecções relacionadas ao envelhecimento e, particularmente, de transtornos da memória, baseia-se em práticas médicas ancestrais e estende-se largamente nos dias de hoje, necessitando de estudos sistemáticos sobre a eficácia de seus princípios ativos. A inconstância dos achados dos estudos clínicos que avaliaram a eficácia da Gb em transtornos demenciante tem sido interpretada com base em limitações metodológicas e também na gravidade da demência das amostras selecionadas (FORLENZA, 2003). No tratamento das demências e da doença de Alzheimer três efeitos biológicos, consistentemente demonstrados *in vitro*, sustentam os possíveis benefícios da Gb na fisiopatologia da doença de Alzheimer e outras demências: a prevenção da neurotoxicidade pelo b-amilóide, a inibição de vias apoptóticas e a proteção contra danos oxidativos (LUO *et al.*, 2002; ZHOU; ZHU, 2000; LUO, 2001; SASTRE *et al.*, 2000).

A investigação sobre o consumo de ácidos graxos poli-insaturados em relação aos resultados cognitivos também foi inconclusiva, embora outros

estudos observacionais tenham mostrado que as pessoas que consumiam ácidos graxos poli-insaturados tinham menor risco de demências (FOTUHI; MOHASSEL; YAFFE, 2009).

Os estudos neste âmbito ainda se mostram contraditórios. Existem, porém, diversos estudos que mostram resultados unânimes em afirmar que uma dieta saudável reduz o risco de doenças cardiovasculares e, consequentemente, oferece resultados positivos à saúde.

## 2.2 Depressão

Perturbações do humor afetam uma porcentagem considerável de indivíduos com DA em algum ponto da evolução da síndrome demencial. Sintomas depressivos são observados em até 40-50% dos pacientes, e transtornos depressivos acometem algo em torno de 10-20% dos casos (WRAGG; JESTE, 1989).

A história de depressão pode determinar um maior risco para o desenvolvimento posterior da DA. Essa relação pode refletir um fator de risco independente para a doença (RAIMOND *et al.*, 2006). Estudos mostram que pessoas mais velhas, com sintomas de depressão, têm mais chances de ter demência quando comparadas com indivíduos sem sintomas (JORM, 2001; OWNBY *et al.*, 2006). A depressão está associada a elevados níveis de cortisol, que podem danificar o hipocampo e aumentar o risco de demência. Além disso, estudos recentes mostram que pessoas com depressão têm reforçado depósito de substância b - amiloide (BUTTERS *et al.*, 2008).

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar as relações entre a depressão e a demência (JORM, 2001):

- **Depressão na demência:** sintomas depressivos parte integrante do processo demencial;
- **Demência com depressão:** coexistem os dois fenômenos, porém o quadro depressivo instalou-se num quadro demencial preexistente;
- **Depressão com comprometimento cognitivo:** depressão evolui com dificuldades cognitivas, particularmente memória recente e concentração;
- **Demência na depressão:** comprometimento cognitivo resulta do processo depressivo (pseudodemência depressiva).

Em estudo recente, Naismith *et al.* (2010) avaliaram a eficácia do treinamento cognitivo em idosos com uma história de transtorno depressivo. Os autores verificaram que o treinamento cognitivo pode ser uma técnica viável de prevenção secundária para a depressão na idade avançada, em um grupo

que está em risco para o declínio cognitivo e progressão para demência. Autores sugerem que pesquisas adicionais são necessárias para verificar e comprovar se os sintomas depressivos são um fator de risco efetivo para a demência. Da mesma forma, sugerem estudos adicionais para verificar se o tratamento dos sintomas depressivos poderia reduzir o risco de demência (MIDDLETON; YAFFE, 2009).

### 2.3 Engajamento Social

A boa qualidade de vida no idoso excede os limites individuais e deve ser vista por múltiplos aspectos, ou seja, uma velhice satisfatória é resultado da interação entre pessoas em mudança vivendo em sociedade e de suas relações intra, extraindividuais e comunitárias (NERI, 2007). A dimensão social preservada, senso de produtividade, participação e realização de atividades, autoeficácia cognitiva, *status* social, entre outros, constituem fatores supostamente protetores à doença demencial, assim como a continuidade dos papéis familiares e ocupacionais, a manutenção das relações sociais informais e das redes de relações.

De acordo com Middleton e Yaffe (2009), pessoas com rico engajamento social, quando comparadas com as socialmente inativas, possuem menos predisposição ao desenvolvimento da doença citada. A reserva cognitiva pode estar relacionada com esse fato. Atividades de lazer, atividades físicas e atividades cognitivas estão normalmente aumentadas em pessoas socialmente ativas, e as três situações juntas proporcionam proteção contra a demência. Uma das formas de explicar o efeito protetor do engajamento social adequado é o estímulo cerebral proporcionado pelo convívio, estimulando conexões cerebrais e aumentando a reserva cognitiva.

Giles *et al.* (2005), em um estudo longitudinal australiano sobre envelhecimento com 1.477 pessoas acima de setenta anos, questionaram os participantes quanto à frequência e à quantidade de contatos que costumavam ter com amigos, filhos, parentes ou conhecidos. Verificaram que as amizades aumentavam muito mais a expectativa de vida do que, por exemplo, o contato íntimo com filhos e parentes. Segundo os pesquisadores australianos, manter contatos com as pessoas que nos consideram importantes e nos dão valor tem efeito positivo sobre a nossa saúde, tanto física como mental. Assim, o estresse e as tendências depressivas são reduzidos e comportamentos relevantes para a saúde, como hábito de beber ou fumar, sofrem influências benéficas.

Observa-se a comprovação dos efeitos benéficos dos contatos sociais, como nos casos também de doenças cardiovasculares, pressão alta e problemas gastrointestinais. Louks *et al.* (2005) descobriram que a circulação da interleucina-6 no sangue de homens idosos com um grande círculo de amizades é bem menor do que no sangue daqueles que são sozinhos. Essa substância causadora de inflamações é considerada um fator de risco para doenças cardiovasculares, pois estimula a arteriosclerose.

#### 2.4 Atividade Cognitiva

Segundo Stern (2002), a reserva cognitiva pode ser entendida como um conjunto de competências que dão suporte a algumas pessoas para manejar com a progressão da patologia demencial. Esse conjunto de competências é supostamente enriquecido pelas experiências vivenciadas nas relações educacionais e/ou profissionais exercidas ao longo da vida.

Há evidências epidemiológicas de que estilo de vida caracterizado pela participação em atividades de lazer de natureza intelectual e social está associado com um menor declínio cognitivo em idosos saudáveis e pode reduzir o risco de demência incidente. Há também evidências de estudos de imagem funcional de que os indivíduos que exercem atividades de lazer, clinicamente, oferecem uma maior tolerância à DA. É possível que os aspectos da experiência de vida, como o envolvimento em atividades de lazer, podem resultar no funcionamento mais eficiente das redes cognitivas e, portanto, numa reserva cognitiva que retarda o início das manifestações clínicas da demência (POLIDORI *et al.*, 2010).

É consenso que a atividade intelectual permanente parece protelar a idade e o aparecimento das demências. Relatos levam a propor que idosos cognitivamente ativos têm risco reduzido de desenvolvimento de doenças demenciais e os que desenvolvem o processo patológico tendem a demonstrar mais tardiamente os sintomas, uma vez que são detentores da chamada “reserva cognitiva”. Do ponto de vista neurobiológico, a reserva cerebral é entendida como a densidade sináptica neocortical, ou seja, o acúmulo de conexões interneuronais na substância cinzenta do cérebro (CAIXETA, 2009). Dessa forma, a formação cognitiva pode melhorar a memória, o raciocínio e a velocidade de processamento mental (CAIXETA, 2005; MIDDLETON; YAFFE, 2009). O mesmo autor relata que o efeito da atividade física na cognição ainda é bastante complexo e multifatorial. Nesse contexto se encontram os níveis elevados de fatores neurotróficos envolvidos na reparação

neuronal. Ainda, em termos de risco vascular aparece a atividade física como neoformadora de capilares, fator este protetor ao risco citado. Para finalizar, cita a menor quantidade de formação de placa amiloide em ratos com altos índices de atividade física voluntária.

Um grupo de pesquisadores do Centro Médico de St. Lukes, em Chicago, acompanhou uma amostra de freiras e padres. Os sacerdotes foram submetidos periodicamente a uma bateria de 19 testes neuropsicológicos e, oito anos após, realizou-se a análise da necropsia do cérebro de 130 religiosos. Concluíram que a presença de lesões características da doença de Alzheimer não tinha associação com o nível de escolaridade dos indivíduos. Porém, quando analisaram o desempenho cognitivo nos testes, constataram que os melhores desempenhos foram obtidos pelos mais escolarizados, nos quais a doença só se manifestou quando eram encontradas cinco vezes mais lesões cerebrais do que nos outros (CAIXETA, 2009).

A atividade cognitiva está intimamente relacionada com o engajamento social, uma vez que está sujeita a um sistema de co-dependência. Estudos (SILVER; JILINSKAIA; PERLS, 2001; ERICKSON; BARNES, 2003) têm mostrado que o envelhecimento não necessariamente vem acompanhado de declínio e prejuízo cognitivo. Isso posto, a atividade cognitiva pode se manter até a idade longa. A estimulação neuronal promovida pelo engajamento social adequado promove a saúde cognitiva, entre outros. Hultsch *et al.* (1999) e Schaie (2005) citam que maior estimulação, como treinamento cognitivo e engajamento ativo em atividades intelectuais, está diretamente relacionada com menor risco de declínio cognitivo, assim como para desenvolver a doença de Alzheimer (WILSON *et al.*, 2002).

De acordo com Siegers, Van Boxtel e Jolles (2008), os efeitos do treinamento em informática e utilização da internet também têm sido recentemente avaliados em um estudo randomizado controlado com 240 participantes idosos saudáveis, submetidos a treinamento ou não, em três sessões de treinamento de 4 horas durante duas semanas. O estudo apresenta dados não conclusivos e abre possibilidade de discussões futuras. Atividades como leitura de livros ou jornais, escrever (mesmo sem finalidade direcionada a algum objetivo específico), fazer palavras cruzadas, jogos de tabuleiro ou cartas, participar de discussões de grupo organizado e tocar instrumentos musicais colaboram com o aprimoramento da reserva cognitiva. A inter-relação dessas atividades (cognitivas e sociais) ocorre de acordo com a interpretação do papel que é exigido no momento, corroborando, dessa forma, com o bom desempenho em ambas as atividades e desencadeando um melhor desempenho comportamental-cognitivo e social.

Segundo Buschert, Bokde e Hampel (2010), a intervenção cognitiva é uma terapia não invasiva que pode auxiliar na prevenção e no tratamento da DA. Com a intervenção cognitiva em idosos saudáveis e pacientes com DA verificaram resultados positivos dessa abordagem. Os dados sugerem que intervenções cognitivas podem trazer benefícios terapêuticos para pacientes com DA. Estudos funcionais e estruturais de ressonância magnética têm aumentado a compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes ao envelhecimento e à neurodegeneração, mas o uso de técnicas de neuroimagem para investigar o efeito da intervenção cognitiva no cérebro permanece largamente inexplorado. Os autores reforçam a necessidade de futuras pesquisas sobre o uso de intervenções cognitivas na DA e discussão dos efeitos desta terapia sobre a modificação da doença.

## 2.5 Atividade Física

Não é apenas o exercício intelectual que mantém o cérebro ativo, protegendo-o ou amenizando os sintomas de um processo demencial. A atividade física tem uma importante função nesse sentido. Em contrapartida, o sedentarismo é um grande vilão no desencadeamento de algumas formas de demências, em especial as de natureza vascular. A realização de uma meta-análise que avaliou 18 pesquisas com homens e mulheres de 55 a 80 anos demonstrou que a vida sedentária aumenta o risco de demência. Um estudo realizado pela Universidade de Harvard com 18 mil mulheres acima dos 65 anos concluiu que, quanto maior é o tempo dedicado à atividade física, especialmente caminhadas, mais lento é o declínio cognitivo (CAIXETA, 2009).

Polidori (2010) relata que o exercício regular está associado a um atraso no início da demência e doença de Alzheimer em uma população de 1.740 pessoas de 65 anos, acompanhadas por mais de seis anos. Quando 134 residentes de um lar de idosos com DA foram divididas em dois grupos e submetidas a um exercício coletivo de 60 minutos duas vezes por semana, constataram-se um declínio mais lento na deficiência motora e aumento da velocidade da marcha. Esses resultados foram apresentados após 12 meses de intervenção no grupo submetido ao exercício coletivo em relação ao grupo de cuidados habituais. Porém, várias subjetividades foram encontradas nestes estudos. Portanto, as pesquisas produzidas até agora no campo da atividade física e prevenção de demência (primária ou secundária) em idosos não são conclusivas e necessitam de continuidade de atenção. Necessitam ser revistas, por meio de pesquisas adicionais, as questões da melhor estratégia

em termos de intensidade, tipo e duração do exercício. Pressupõe-se que não há provas suficientes sobre a eficácia dos programas de atividade física na melhoria da cognição, comportamento, depressão, mortalidade em pessoas com demência. Se, por um lado, não há evidências suficientes que permitam dizer se programas de atividade física são benéficos para indivíduos com demência, há uma grande variedade de artigos relevantes sobre a melhora da função cognitiva nos idosos saudáveis praticantes de atividade física.

Em uma pesquisa realizada por Yaffe *et al.* (2001) com 5925 mulheres com mais de 65 anos, observou-se a relação entre a atividade física e a cognição. As mulheres com maior nível de atividade física demonstraram declínio cognitivo menor em relação às que menos se movimentavam. A distância das caminhadas estava relacionada à cognição, mas não à velocidade, o que reforça a ideia de que mesmo níveis moderados de atividade física podem prevenir e limitar o declínio cognitivo em idosos.

Santin (2010) sugere que por meio da atividade física o movimento humano passa a ter uma importância no cuidado com a saúde e em um entendimento que não se reduz ao fisiológico, mas se amplia a partir da conceituação de movimento como um comportamento, uma postura, uma presença e uma intencionalidade, ou seja, desvinculadas de concepções puramente mecanicistas. A conceituação do processo de envelhecimento a partir das relações estabelecidas com a atividade física pode ainda não possuir verdades absolutas; por isso, necessita ser vista num contexto multidimensional e dinâmico, ainda sem resposta unificada.

## 2.6 Fator de Risco Vascular

De acordo com Caramelli e Barbosa (2002), a demência vascular, aqui entendida como as mais diversas síndromes demenciais secundárias ao comprometimento vascular do SNC, é a segunda causa mais frequente de demência em países ocidentais, correspondendo a cerca de 10% dos casos, com dados de prevalência encontrados entre 1,2% a 4,2% em indivíduos acima de sessenta anos. Além disso, a associação da doença cerebrovascular com a doença de Alzheimer ocorre em cerca de 15% dos casos de demência. Hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias e tabagismo apontam como fatores de risco iminente às doenças cerebrovasculares. Acima dos 85 anos, a prevalência da doença aumenta substancialmente, chegando à faixa dos 30% dos indivíduos nessa faixa etária.

Segundo Smid *et al.* (2001), o diagnóstico de DV está baseado na presença de fatores de risco, acompanhado pela presença de um quadro clínico abrupto relacionado a um acidente vascular encefálico ou acidente isquêmico transitório. De difícil diagnóstico diferencial, necessita-se estabelecer relação causal entre o comprometimento cerebrovascular e o quadro demencial, uma vez que as doenças demenciais tipo Alzheimer e cerebrovasculares estão intimamente relacionadas. Nesse ponto, os exames de imagem são importantes para o critério específico de diferenciação, assim como os sinais neurológicos focais específicos.

A tomografia computadorizada (TC) do crânio e a imagem por ressonância magnética (RM) comumente evidenciam múltiplas lesões vasculares do córtex cerebral e estruturas subcorticais. Porém, existem cada vez mais evidências de que a demência vascular possa coexistir com a doença de Alzheimer (o que piora o prognóstico desta), levando a uma confusão diagnóstica.

Middleton e Yaffe (2009) relatam que pessoas com hipertensão na meia idade, assim como os diabéticos, têm risco significativamente aumentado de desenvolver doenças demenciais na idade longeva. O rastreamento e acompanhamento das pessoas em grupo de risco devem ter como finalidade a prevenção precoce por meio de mudança de estilo de vida. Novamente aqui a associação dos fatores de prevenção se apresenta de forma efetiva para minimizar o risco de demência. Por ser uma doença secundária a um acometimento vascular cerebral, é passível de prevenção.

### 3 Considerações Finais

A prevenção da doença demencial possui característica multifatorial e depende do estilo de vida que o adulto hoje adquire e pretende manter até a longevidade. Tipo de dieta, saúde emocional, engajamento social, atividade cognitiva e diminuição dos fatores de risco vascular são itens de potencial importância na prevenção deste mal. Além desses, vários outros fatores podem ser citados, uma vez que a combinação de diversos padrões de comportamento resulta em saúde na sociedade que envelhece.

Nesse contexto, é importante salientar que se, por um lado, podemos controlar alguns fatores relacionados ao desenvolvimento das demências, por outro, existe a necessidade de modificar o estilo de vida e os maus hábitos impostos pela rotina da vida moderna. Assim, poderemos estar melhor preparados para enfrentarmos os desafios impostos pela terceira idade.

Diante do exposto, observa-se a existência de um grande número de pesquisas ainda em andamento acerca desse assunto específico. A inter-relação entre os fatores predisponentes da doença demencial faz-se necessária. O esclarecimento das possíveis controvérsias entre os estudos e pesquisas adicionais convergirá para novas perspectivas para o alcance da longevidade com qualidade. A busca incessante de conhecimentos resultará em estratégias efetivas de prevenção, assim como no atraso na instalação da doença demencial e, até mesmo, na cura desta patologia.

## CURRENT PERSPECTIVES ON ALZHEIMER'S DISEASE PREVENTION

### abstract

The elderly population is the fastest growing worldwide. With medical advances and new concepts of quality of life, life expectancy has been increasing. And on that basis, the medicine confronted a new challenge: the rise of neurodegenerative diseases, which in most cases, are linked to the aging process. Among the diseases of aging, Alzheimer's disease is highly prevalent and has become a public health problem. Currently, about 35 million people worldwide are suffering from some form of dementia. This pathology involves loss of memory and leads to important cognitive disorders. Therefore, the objective of this study was to verify the existing literature regarding the prevention of dementias or the delaying of the installation of a dementia. Recent studies show links between diet, depression, cardiovascular risk, social engagement, intellectual activities, physical activity and the likelihood of developing Alzheimer's population. The need for additional studies is important for clarifying the relationship of these factors to the prevention or delay of dementias, especially Alzheimer's Disease.

### keywords:

Dementias. Alzheimer's Disease. Memory. Prevention.

### referências

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. *World Alzheimer Report 2010* – The global economic impact of dementia. London, 2010.

- ASSOCIATION INTERNATIONAL CONFERENCE ON ALZHEIMER'S DISEASE (AICAD 2010). *Recommendations to Update Diagnostic Criteria*. Disponível em: <[http://www.alz.org/research/diagnostic\\_criteria/](http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/)>. Acesso em: 10 set. 2010.
- BALLONE, Geraldo José. Demências. PsiqWeb, 2008. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/site/?area=NO/LerNoticia&idNoticia=115>>. Acesso em: 11 set. 2010.
- BAYLES, Kathryn A. Language function in senile dementia. *Brain and Language*, Arizona, v. 16, n. 2, p. 265-280, Jul. 1982.
- BAYLES, Kathryn A.; TOMOEDA, Cheryl. *The ABCs of dementia*. Phoenix, Arizona: Canyonlands Publishing Inc., 1995.
- BAYLES, Kathryn A.; TOMOEDA, Cheryl; TROSSET, Michael W. Alzheimer's Disease: effects on language. *Developmental Neuropsychology*, Arizona, v. 9, n. 2, p.131-160, 1993.
- BERTOLUCCI, Paulo Henrique Ferreira. Demências. In: ORTIZ, Karen Zazo. *Distúrbios neurológicos adquiridos: linguagem e cognição*. Barueri: Manole, 2005, p. 295-312.
- BURGENER, Sandra C. *et al.* Evidence supporting nutritional interventions for persons in early stage Alzheimer's disease (AD) *Journal of Nutrition, Health and Aging*, Paris, v. 12, n. 1, p. 18-21, Jan. 2008.
- BUSCHERT, Verena; BOKDE, Arun L. W.; HAMPEL, Harald. Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, London, v. 6, n. 9, p. 508-517, Sept. 2010.
- BUTTERS, Meryl A. *et al.* Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, Neuilly-sur-Seine, France, v. 10, n. 3, p. 345-357, 2008.
- CAIXETA, Leonardo. Velho mal do milênio. *Mente e Cérebro*, São Paulo, ed./esp. v. 21, p. 46-53. 2009.
- CARAMELLI, Paulo; BARBOSA, Maira Tonidandel. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 24, supl. 1, p. 7-10, abr. 2002.
- CORRADA, Maria *et al.* Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology*, Minneapolis, v. 71, n. 5, p. 337-343, Jul. 2008.
- DSM-IV DIAGNOSTIC AND STATISTICAL – MANUAL OF MENTAL DISORDERS. American Psychiatric Association, Arlington, Virginia, 1994.
- DSM-IV-TR MANUAL DE DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICA DAS PERTURBAÇÕES MENTAIS. American Psychiatric Association, Arlington, Virginia, 4. Ed. texto revisto, 2002.
- DUBOIS, Bruno *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS – ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, England, v. 6, Issue 8, p. 734-746, Aug. 2007.
- ERICKSON, Cynthia A.; BARNES, Carol A. The neurobiology of memory changes in normal aging. *Experimental Gerontology*, Elmsford, NY, v. 38, n. 1-2, p. 61-69, Jan. 2003.
- FORLENZA, Orestes Vicente. Ginkgo biloba e memória: mito ou realidade? *Revista de Psiquiatria Clínica*, São Paulo, v. 30, n. 6, p. 218-220, 2003.
- FORNARI, Luís Henrique Tieppo *et al.* As diversas faces da síndrome demencial: como diagnosticar clinicamente? *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 20, n. 2, p.185-193, 2010.
- FOTUHI, Majid; MOHASSEL, Payam; YAFFE, Kristine. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nature Clinical Practice Neurology*, London, v. 5, n. 3, p. 140-152, Mar. 2009.

GALLUCCI NETO, José; TAMELINI, Melissa Garcia; FORLENZA, Orestes Vicente. Diagnóstico diferencial das demências. *Revista de Psiquiatria Clínica*, São Paulo, v. 32, p. 119-130, 2005.

GALTON, Clare J.; HODGES, John R. The spectrum of dementia and its treatment. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, London, v. 33, n.3, p. 234-239, 1999.

GILES, Lynne C. *et al.* Effect of social networks on 10 years survival in very old Australians: the Australian longitudinal study of aging. *Journal of Epidemiology and Community Health*, London, v. 59, p. 574-579, 2005.

GILLETTE-GUYONNET, Sophie *et al.* IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, Paris, v. 11, n. 2, p. 132-152, mar./apr. 2007.

GOATE, Alison *et al.* Segregation of a Missense Mutation in the Amyloid Precursor Protein Gene with Familial Alzheimer's Disease. *Nature*, London, v. 349, n. 6311, p. 704-706, 1991.

HÄNNINEN, Tuomo *et al.* Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*, Copenhagen, v. 106, n. 3, p. 148-154, 2002.

HEYMAN, Albert *et al.* Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Annals of Neurology*, Boston, v. 15, n. 4, p. 335-341, Apr. 1984.

HOFFMAN, Albert *et al.* The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem prevalence research group. *International Journal of Epidemiology*, Oxford, v. 20, n. 3, p. 736-748, 1991.

HULTSCH, David F. *et al.* Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychology and Aging*, Washington, v. 14, n. 2, p. 245-263, Jun. 1999.

LEVY-LAHAD, Ephrat *et al.* A familial Alzheimer's Disease Locus on Chromosome 1. *Science*, v. 269, n. 5226, p. 970-972, Aug. 1995.

LOUCKS, Eric B. *et al.* Social integration is associated with fibrinogen concentration in elderly men. *Psychosomatic Medicine – Journal of Biobehavioral Medicine*, New York, v. 67, n. 3, p. 353-357, May-Jun. 2005.

LUO, Yuan. Ginkgo biloba neuroprotection: therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, Amsterdam, v. 3, n. 4, p. 401-407, August. 2001.

LUO, Yuan *et al.* Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, Washington, v. 99, n.19, p. 12197-12202, Sept. 2002.

JORM, Anthony F. *The epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders*. London: Chapman and Hill, 1990.

JORM, Anthony F. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, Stockholm, Sweden, v. 35, n. 6, p. 776-781, Dec. 2001.

MANGIALASCHE, Francesca *et al.* Biomarkers of oxidative and nitrosative damage in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ageing Research Reviews*, Oxford, GB, v. 8, n. 4, p. 285-305, Oct. 2009. [PubMed]

McKHANN, Guy *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, Minneapolis, v. 34, n. 7, p. 939-944, Jul. 1984.

- MESULAM, M. Marcel. Aging, Alzheimer's disease, and dementia. In: \_\_\_\_\_. (Ed.). *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2000, p. 455-458.
- MIDDLETON, Laura E.; YAFFE, Kristine. Promising strategies for the prevention of dementia. *Archives of Neurology*, Chicago, v. 66, n. 10, p. 1210-1215, Oct. 2009.
- NAISMITH, Sharon L. *et al.* Enhancing memory in late-life depression: the effects of a combined psychoeducation and cognitive training program. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. v. 19, n. 3, p. 240-248, Mar. 2010. [Epub ahead of print]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808114>>. Acesso em: 10 set 2010.
- NÉRI, Anita. Liberalesso Atitudes e preconceitos em relação à velhice. In: \_\_\_\_\_. (Org.). *Idosos no Brasil: vivências, desafios e perspectivas na terceira idade*. São Paulo: Editora Perseu Abramo, Edições SESC/SP. 2007, p. 33-46.
- NITRINI, Ricardo *et al.* Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics*, New York, v. 21, p. 622-630, Aug. 2009.
- OWNBY, Raymond L. *et al.* Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, Chicago, v. 63, n. 5, p. 530-538, May 2006.
- PETERSEN, Ronald C. *et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, Chicago, v. 56, n. 3, p. 303-308, Mar. 1999.
- PETERSEN, Ronald C. *et al.* Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, Minneapolis, v. 56, n. 9, p. 1133-1142, 2001.
- PLASSMAN, Brenda; BREITNER, John. The genetics of Alzheimer's disease. In: O'BRIEN, John; AMES, David; BURNS, Alistair (Ed.). *Dementia*. 2. ed. London: Arnold, 2000.
- POIRIER, Judes *et al.* Apolipoprotein e polymorphism and Alzheimer's disease. *The Lancet*, London, v. 342, n. 8873, p. 697-699, Sept. 1993.
- POLIDORI, Maria Cristina; NELLES, Gereon; PIENKA, Ludger. Prevention of Dementia: Focus on Lifestyle. *International Journal of Alzheimer's Disease*, London, 2010 Published online 2010 June 29.
- REITZ, Christiane *et al.* A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons. *Archives of Neurology*, Chicago, v. 67, n. 7, p. 835-841, 2010.
- ROCCA, Walter A. *et al.* Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM Prevalence Research Group. *Annals of Neurology*, Boston, v. 30, p. 381-390, 1991.
- SASTRE, Juan; PALLARDO, Federico V.; VIÑA, José. Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life*, London, v. 49, n. 5, p. 427-435, 2000.
- SLEGGERS, Karin; VAN BOXTEL, Martin P. J.; JOLLES, Jelles. Effects of computer training and internet usage on the well-being and quality of life of older adults: a randomized, controlled study. *Journals of Gerontology – Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, Washington, v. 63, n. 3, p. 176-184, 2008.
- SILVER, Margery H.; JILINSKAIA, Evgenia; PERLS, Thomas T. Cognitive functional status of age-confirmed centenarians in a population-based study. *Journals of Gerontology – Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, Washington, v. 56, n. 3, p. 134-140, 2001.

STERN, Yaakov. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, New York, v. 8, n. 3, p. 448-460, 2002 [PubMed].

VALE, Francisco de Assis Carvalho. Diagnóstico diferencial das demências I: demências degenerativas vs. outras demências (ou demências secundárias). *Alzheimer Hoje*, São Paulo, v. 5, n. 2, p.13-18, 2005.

VAN DUJIN, Cock M. Epidemiology of the Dementias: Recent Developments and New Approaches. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, London, v. 60, n. 5, p. 478-488, 1996.

WINBLAD, Bengt *et al.* Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, Osford, v. 256, n. 3, p. 240-246, Sept. 2004.

WILSON, Robert S. *et al.* Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *The Journal of the American Medical Association*, v. 287, n. 6, p. 742-748, Feb. 2002.

WRAGG, Robin E.; JESTE, Dillip V. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, Washington, v. 146, p. 577-587, May, 1989.

YAFFE, Kristine *et al.* A Prospective Study of Physical Activity and Cognitive Decline in Elderly Women – Women Who Walk. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 161, p. 1703-1708, Jul. 2001.

YAFFE, Kristine *et al.* Age-related eye disease study research group. Impact of anti-oxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology*, Minneapolis, v. 63, n. 9, p. 1705-1707, Nov. 2004.

ZHOU, Li-Jun; ZHU, Xing Zu. Reactive oxygen species-induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of bilobalide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Baltimore, v. 293, n. 3, p. 982-988, Jun. 2000.

Recebido: 28/06/2010  
1ª Revisão: 28/09/2010  
2ª Revisão: 29/10/2010  
3ª Revisão: 10/05/2011  
Aceite Final: 02/09/2011

