

Fisiopatologia do envelhecimento cerebral e mecanismos *anti-aging*

Tiago Manuel Carvalheiro Barreto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Javier Ros Forteza

maio de 2020

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Francisco Javier Ros Forteza por ter aceitado tão prontamente ser meu orientador e por todo o apoio e disponibilidade na escolha e desenvolvimento do tema da monografia.

À Faculdade de Ciências da Saúde, aos docentes e não docentes, por todos estes anos de aprendizagem e por me terem ajudado a tornar numa pessoa melhor.

Aos meus pais, aos meus avós e à minha irmã, pois sendo este o meu segundo curso superior, a exigência e os sacrifícios foram ainda maiores. Sem eles não teria sido possível.

Ao meu tio, médico, que durante a infância me inculuiu o gosto pela medicina.

A todos os meus amigos, pois sempre me encorajaram e nunca me abandonaram.

Resumo

A idade é o principal fator de risco para as doenças crônicas, como o cancro, as doenças cerebrocardiovasculares e as doenças neurodegenerativas. Existe um déficit cognitivo com a idade condicionado por vários fatores: redes neuronais, reserva cognitiva prévia, fatores genéticos, fatores anatomopatológicos, fatores vasculares, entre outros. Recentemente, surgiram estudos com novas estratégias para prevenir doenças relacionadas com a idade.

O principal objetivo desta monografia é descrever e analisar o envelhecimento cerebral, assim como os mecanismos com potencial de interferir no mesmo. É necessária uma melhor compreensão da base biológica do envelhecimento e de como o envelhecimento incrementa o risco de doenças, procurando mecanismos de prevenção. A metodologia usada neste trabalho foi a pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Google Scholar. Foram também consultados alguns livros de referência. Na pesquisa utilizaram-se estas palavras-chave: “aging” associada a “brain”, “decline”, “cognitive”, “neurodegeneration”, “rejuvenation”, “model” and “organism”.

O envelhecimento produz alterações no sistema nervoso central, como alterações neuroanatômicas, alterações na neurotransmissão e alterações neurofisiológicas. As doenças mais relevantes associadas ao envelhecimento cerebral são: doença de Alzheimer, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral. São recomendadas estratégias preventivas: incentivar a educação, aumentar as atividades intelectuais e de lazer, boa higiene do sono, alimentação saudável, prática regular de exercício físico, evitar traumatismos cranianos e modificar os fatores de risco vascular. Novas abordagens têm sido investigadas: miméticos da restrição calórica; terapia celular com células estaminais; terapia genética e epigenética. Resultados concretos têm sido alcançados em modelos animais. O grande desafio é replicar os resultados em humanos.

Palavras-chave

Envelhecimento; declínio cognitivo; neurodegeneração; prevenção; neuroregeneração

Abstract

Age is the main risk factor for chronic diseases, such as cancer, cerebrovascular diseases and neurodegenerative diseases. There is a cognitive deficit with age conditioned by several factors: neuronal networks, cognitive reserve, genetic factors, anatomopathological factors, vascular factors, among others. Recently, studies have emerged with new strategies to prevent age-related diseases.

The main objective of this monograph is to describe and analyze the aging brain as well as the mechanisms with potential to interfere with it. A better understanding of the biological basis of aging and how aging increases the risk of disease is necessary, looking for prevention mechanisms. The methodology used in this work was the bibliographic research in the PubMed and Google Scholar databases. Some reference books were also consulted. In the research, these keywords were used: "aging" associated with "brain", "decline", "cognitive", "neurodegeneration", "rejuvenation", "model" and "organism".

Aging produces changes in the central nervous system, such as neuroanatomical changes, changes in neurotransmission and neurophysiological changes. The most relevant diseases associated with the aging brain are: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and stroke. Preventive strategies are recommended: encouraging education, increasing intellectual and leisure activities, good sleep hygiene, healthy diet, regular physical exercise, avoiding head injuries and modifying vascular risk factors. New approaches have been investigated: calorie restriction mimetics; cell therapy with stem cells; gene and epigenetic therapy. Concrete results have been achieved in animal models. The big challenge is to replicate the results in humans.

Keywords

Aging;cognitive decline;neurodegeneration;prevention;neuroregeneration

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chave	v
Abstract	vii
Keywords	vii
Índice	ix
Lista de figuras	xi
Lista de acrónimos	xiii
1. Introdução	1
2. Metodologia	2
3. Envelhecimento Cerebral	2
3.1. Alterações anatómicas e histológicas	2
3.2. Alterações bioquímicas e fisiológicas	4
3.3. Cognição	5
3.3.1. Funções cognitivas básicas	5
3.3.2. Funções cognitivas superiores	5
3.3.3. Reserva cognitiva	7
3.4. Genética e Epigenética	7
3.5. Patologias associadas	8
3.5.1. Doença de Alzheimer	8
3.5.2. Doença de Parkinson	10
3.5.3. Acidente vascular cerebral	12
4. Mecanismos anti-aging	14
4.1. Atividades sociocognitivas	14
4.2. Alimentação e exercício físico	15
4.3. Miméticos da restrição calórica (MRC)	17
4.3.1. Inibidores de mTOR	17
4.3.2. Modeladores das sirtuínas	18
4.3.3. Metformina	19
4.3.4. Acarbose	21
4.3.5. Inibidores da GH/IGF-1	21
4.3.6. O ácido acetilsalicílico e as estatinas	21
4.3.7. 17- α -estradiol	22
4.3.8. Ácido nordihidroguaiarético (NDGA)	22
4.3.9. Espermidina	23
4.3.10. Senolíticos	23
4.4. Terapia Hormonal	24
4.5. Parabiose	24
4.6. Terapia celular	25
4.7. Terapia genética	26
4.8. Terapia Epigenética	26
5. Conclusões finais e perspectivas futuras	27
6. Referências bibliográficas	30

Lista de figuras

Figura 1: Envelhecimento cerebral normal. Imagem por Ressonância Magnética (RM) ponderada em T2 de uma pessoa com 85 anos com capacidades cognitivas intactas.	3
Figura 2: FDG-PET - Evolução num doente com DA de 2010 até 2013.	10
Figura 3: Aparência macroscópica da palidez da substância negra no cérebro fresco.	12
Figura 4: Oclusão da artéria cerebral média direita: a) FLAIR; b) DWI.	13
Figura 5: Influência dos estados metabólicos no envelhecimento cerebral.	17
Figura 6: Atividade da metformina nas vias relacionadas com o envelhecimento.	20

Lista de acrónimos

17aE	17- α -estradiol
AAV2	Vírus adeno-associado tipo 2
ACA	Acarbose
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ADC	Coefficiente de difusão aparente
AIVD	Atividades instrumentais da vida diária
AMPK	Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina
AOA	Ácido oxaloacético
API	<i>Alzheimer Prevention Initiative</i>
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora amilóide
AREDS	<i>Age-Related Eye Disease Study</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCH	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCI	Acidente vascular cerebral isquémico
A β	Beta-amilóide
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CADASIL	Arteriopatia cerebral autossómica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia
DA	Doença de Alzheimer
DAG	Descarboxilase do ácido glutâmico
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DIAN-TU	<i>Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit</i>
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DMT2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNMT	DNA metiltransferases
DP	Doença de Parkinson
DPVC	Doença dos pequenos vasos cerebrais
DWI	Imagem ponderada em difusão
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
ERN	Espécies reativas de nitrogénio
ERO	Espécies reativas de oxigénio
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilhação auricular
FDG-PET	Tomografia por emissão de positrões com fluorodesoxiglucose
FINGER	<i>Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability</i>

Fisiopatologia do envelhecimento cerebral e mecanismos *anti-aging*

FLAIR	Recuperação por inversão atenuada de fluido
FNDC5	<i>Fibronectin type III domain-containing protein 5</i>
FRV	Fatores de risco vascular
GBA	Glucocerebrosidase
GH	Hormona do crescimento
HAT	Histonas acetiltransferases
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDAC	Histonas desacetilases
hNSC	Células estaminais neurais humanas
HTA	Hipertensão arterial
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
iNSC	Células estaminais neurais induzidas
iPSC	Células estaminais pluripotentes induzidas
ITP	<i>Interventions Testing Program</i>
MAPT	<i>Multidomain Alzheimer Preventive Trial</i>
miRNA	microRNA
MRC	Miméticos da restrição calórica
mRNA	RNA mensageiro
mTOR	Alvo da rapamicina nos mamíferos
mTORC1	Complexo-1 da mTOR
NA	Ácido nicotínico
NAD ⁺ /NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado/reduzido
NAM	Nicotinamida
NDGA	Ácido nordihidroguaiarético
NFT	Emaranhados neurofibrilares
NGF	Fator de crescimento nervoso
NIA	<i>National Institute on Aging</i>
NMN	Mononucleotídeo de nicotinamida
NPC	Células progenitoras neurais
NR	Ribosídeo de nicotinamida
NSC	Células estaminais neurais
PreDIVA	<i>Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care</i>
RC	Restrição calórica
RES	Resveratrol
RM	Ressonância magnética
RNA	Ácido ribonucleico
SIRT1	Sirtuína 1
SNpc	Substância negra <i>pars compacta</i>
TAME	<i>Targeting Aging with Metformin</i>
THS	Terapia hormonal de substituição
UFOV	<i>Useful Field of View</i>
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
WW-FINGERS	<i>World-Wide-FINGERS</i>

1. Introdução

A população mundial está a envelhecer a um ritmo acelerado. Em 2018, pela primeira vez na história, o número de pessoas no mundo com 65 ou mais anos ultrapassou o número de crianças com menos de cinco anos de idade. Em 2019, havia cerca de 703 milhões de pessoas com 65 ou mais anos na população global. A esperança de vida à nascença tem vindo a aumentar. Em 2019, a esperança de vida à nascença no mundo situou-se em 72,6 anos. Com o aumento da longevidade, a saúde e a educação devem ser prioridades. É urgente uma melhor compreensão do envelhecimento e uma mudança na prestação de cuidados de saúde às populações envelhecidas.(1,2)

Com o envelhecimento, as moléculas, as células, os tecidos e os órgãos sofrem alterações. A biologia do processo de envelhecimento é complexa e ainda não foi totalmente caracterizada. A idade é o principal fator de risco independente para as doenças crónicas mais prevalentes nos países desenvolvidos, como a diabetes, o cancro, as doenças cerebrovasculares e as doenças neurodegenerativas. Foram propostas nove características moleculares e celulares do envelhecimento: instabilidade genética; deterioração dos telómeros; alterações epigenéticas; perda da proteostase; desregulação dos sensores de nutrientes; alterações mitocondriais; senescência celular; exaustão das células estaminais; alteração da comunicação intercelular.(3)

No cérebro há um declínio funcional progressivo durante o envelhecimento, que se manifesta com a diminuição da capacidade de aprendizagem, da memória, da atenção, da velocidade na tomada de decisão, da perceção sensorial (visão, audição, tato, olfato e paladar) e da coordenação motora.(4-6) O declínio no desempenho cerebral, assim como nos outros órgãos, tende a acelerar a partir dos 50 anos de idade.(7) À medida que os indivíduos atravessam a sexta, sétima e oitava décadas de vida ficam cada vez mais propensos ao desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos, sendo a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP) as mais comuns.(8-11) O envelhecimento também é o principal fator de risco não modificável para o acidente vascular cerebral (AVC).(12) Assim, este declínio com a idade é condicionado por vários fatores: redes neuronais, reserva cognitiva prévia, fatores genéticos (APOE, CADASIL), fatores anatomopatológicos (beta-amilóide, corpos de Lewy, proteína tau), fatores vasculares (fatores de risco e doença vascular), entre outros.

O conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos no processo de envelhecimento é um dos temas que tem interessado a comunidade científica. O combate à progressão das doenças associadas ao envelhecimento, com o conseqüente aumento da

longevidade, é um dos principais objetivos da medicina moderna. O objetivo principal desta monografia é descrever e analisar o envelhecimento cerebral, assim como os mecanismos que interferem no mesmo. Nesta revisão é imperativo estudar a neurobiologia das alterações fisiopatológicas cerebrais inerentes ao envelhecimento e expor os mecanismos que se assumem como preventivos ou como prejudiciais à manutenção das capacidades funcionais e cognitivas.

2. Metodologia

A metodologia utilizada para a realização desta monografia baseia-se numa revisão bibliográfica exaustiva da informação mais relevante e atual. A pesquisa bibliográfica efetuou-se nas bases de dados PubMed e Google Scholar. Foram também consultados alguns livros de referência. A pesquisa foi realizada em Inglês, utilizando estas palavras-chave: “aging” associada a “brain”, “decline”, “cognitive”, “neurodegeneration”, “rejuvenation”, “model” and “organism”. Os artigos obtidos foram lidos na íntegra e selecionados segundo a relevância apresentada.

3. Envelhecimento Cerebral

O processo de envelhecimento produz importantes alterações no sistema nervoso central. As alterações podem ser: alterações neuroanatômicas (atrofia cerebral, diminuição da contagem de neurónios, aumento das placas neuríticas, aumento da lipofuscina e da melanina); alterações na neurotransmissão (declínio na transmissão colinérgica, diminuição da síntese dopaminérgica, diminuição da síntese de catecolaminas); alterações neurofisiológicas (diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, alterações eletrofisiológicas, como a diminuição do ritmo alfa, latências aumentadas nas respostas evocadas, entre outras).(13)

3.1. Alterações anatómicas e histológicas

O cérebro sofre várias alterações anatómicas e histológicas durante o processo de envelhecimento. Nem sempre é fácil distinguir de forma categórica o que é normal (figura 1) do que é patológico.(14) Alterações neuropatológicas, como a atrofia cerebral, as placas neuríticas e os emaranhados neurofibrilares, podem ser encontradas no cérebro de indivíduos idosos que não estão cognitivamente comprometidos ou demenciados.(15) Por outro lado, estudos recentes sugeriram que os idosos podem viver até idade avançada sem o acúmulo de placas neuríticas contendo beta-amilóide (A β). (16)

Estudos por ressonância magnética (RM) mostram atrofia em diferentes regiões do cérebro, principalmente no córtex frontal, no hipocampo, no tálamo e no núcleo *accumbens*. Também mostram redução da substância cinzenta e da substância branca, com aumento dos ventrículos corticais, dos sulcos e dos espaços subaracnoideus. Outros estudos também revelaram diminuição na massa cinzenta e no volume de substância branca nos lobos frontal, parietal e temporal.(17-19)

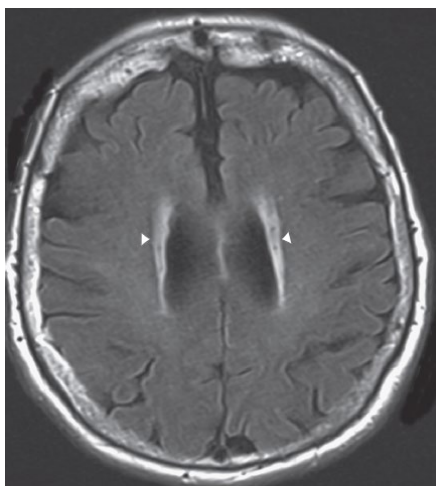


Figura 1: Envelhecimento cerebral normal. Imagem por Ressonância Magnética (RM) ponderada em T2 de uma pessoa com 85 anos com capacidades cognitivas intactas. Há sinal hiperintenso linear ao longo dos corpos dos ventrículos laterais. Possui uma margem externa lisa (pontas de seta), provavelmente representando perda de células ependimárias e gliose. É observada ligeira hiperintensidade da substância branca, provavelmente devido a alterações microvasculares. Existe ligeira atrofia do lobo frontal. Há algum espessamento da calota craniana e transformação em medula amarela/gordurosa.(14)

Alterações cerebrovasculares que afetam pequenas artérias e arteríolas são comuns no cérebro envelhecido. A função cerebrovascular decai, o que pode aumentar a probabilidade de doença dos pequenos vasos cerebrais (DPVC), de AVC (isquêmico e hemorrágico), de micro-hemorragias e de declínio cognitivo. O envelhecimento cerebrovascular tem as seguintes características que podem originar complicações: senescência endotelial; *stress* oxidativo e inflamação; rarefação microvascular; rigidez arterial; redução do lúmen vascular e redução do fluxo sanguíneo cerebral.(20)

Os neurónios sofrem mudanças morfológicas drásticas através de uma diminuição na ramificação sináptica, com diminuição do comprimento e do número de espinhas dendríticas. A neuroplasticidade é uma característica fulcral para o funcionamento do cérebro. A neurogênese na fase adulta, conhecida por ocorrer em locais como o giro denteado do hipocampo, pode até certo ponto compensar a perda neuronal. Estudos recentes suportam que a neurogênese e a sinaptogênese continuam até à morte.(21-24) Mutações somáticas de neurónios individuais no córtex pré-frontal e no hipocampo aumentam com a idade, especialmente no hipocampo.(25)

Durante o envelhecimento, uma das alterações morfológicas mais marcantes nos neurónios é o acúmulo de pigmentos de lipofuscina e de melanina. A lipofuscina acumula-se como agregados e apresenta um padrão específico de senescência nos estados fisiológicos e patológicos, alterando o citoesqueleto neuronal e o metabolismo celular. Está associada à perda neuronal, à proliferação e ativação da glia. Da mesma forma, depósitos de proteínas associadas a patologias, como placas beta-amilóides, emaranhados neurofibrilares (NFT) de proteína tau e de alfa-sinucleína nos corpos de Lewy, estão presentes mesmo em indivíduos normais. O seu acúmulo parece ser o resultado de uma resposta celular protetora contra o excesso de proteínas defeituosas.(26)

3.2. Alterações bioquímicas e fisiológicas

Diferentes regiões do cérebro mostram várias alterações bioquímicas, alterações a nível hormonal, alterações nos neurotransmissores e nos seus recetores.

Tradicionalmente, a diminuição da atividade hormonal durante o processo de envelhecimento tem sido considerada prejudicial devido à sua relação com o declínio das funções corporais. Pode ocorrer diminuição dos níveis da hormona do crescimento (GH), da melatonina, da dehidroepiandrosterona (DHEA), dos androgénios e dos estrogénios, enquanto pode aumentar o cortisol e a resistência à insulina.(27)

A integridade da rede neuronal no cérebro pode ser perturbada com a idade. Desequilíbrios excitatórios podem ocorrer como resultado da redução da sinalização GABAérgica.(28) A perturbação dos recetores acoplados à proteína G (serotoninérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos e colinérgicos) podem predispor a distúrbios neurodegenerativos, pois desempenham um papel crucial na memória, na tomada de decisões, na regulação do humor, no controlo motor, entre outros. A sua desregulação pode contribuir para o declínio cognitivo e para a depressão em idosos.(29)

A densidade dos canais de cálcio do tipo L (dependentes de voltagem) aumenta nos neurónios do hipocampo. Alterações no nível intracelular de cálcio afetam a função neuronal e podem estimular a apoptose, o que resulta no declínio da plasticidade e da cognição. As mitocôndrias produzem espécies reativas de oxigénio (ERO) e espécies reativas de nitrogénio (ERN) através da oxidação, levando ao aumento do *stress* oxidativo. O cérebro também mostra uma redução nas enzimas antioxidantes. O desfecho do processo dependerá da concentração de metais reativos, da função dos astrócitos e da micróglia, bem como da resposta a sinais inflamatórios ou hormonais.(30)

3.3. Cognição

O declínio cognitivo como um processo do envelhecimento tem sido bem documentado na literatura científica. As habilidades cognitivas podem ser divididas em funções cognitivas básicas (atenção, memória e percepção) e superiores (inteligência, tomada de decisão, função executiva, velocidade de processamento e linguagem).

3.3.1. Funções cognitivas básicas

Nas tarefas de atenção sustentada, geralmente, os idosos têm um bom desempenho. Quanto à atenção seletiva (capacidade de focar-se na informação relevante no momento e ignorar o que é irrelevante) é provável que as pessoas mais velhas tenham mais dificuldade. Os adultos mais velhos parecem ter mais dificuldades em tarefas que exigem troca ou divisão da atenção entre tarefas.(31)

A memória de trabalho, que requer funções executivas suportadas pelo córtex pré-frontal, mostra deterioração com a idade, enquanto os declínios na memória sensorial e no armazenamento passivo de curto prazo, que dependem principalmente da ativação e manutenção de representações no córtex posterior, são relativamente pequenos. Na memória episódica, o reconhecimento de itens simples mostra apenas pequeno declínio, aumentando com a requisição de processos controlados pelo córtex pré-frontal (por exemplo, recordação livre), de processos de associação que dependem do hipocampo e de outras estruturas do lobo temporal medial. Por outro lado, a memória semântica é preservada e pode aumentar até às últimas décadas de vida, consistente com o volume relativamente preservado dos lobos temporais anteriores. A memória processual mantém-se inalterada ou minimamente afetada.(32)

A percepção é definida como a capacidade de organizar, identificar e interpretar as informações sensoriais para representar e entender a situação ou o ambiente. As habilidades cognitivas e a percepção estão fortemente correlacionadas. Para os idosos, auxiliares da percepção, como óculos e aparelhos auditivos, são frequentemente necessários. A percepção está relacionada com as capacidades sensoriais e, portanto, as habilidades perceptivas podem diminuir com o envelhecimento.(33,34)

3.3.2. Funções cognitivas superiores

A inteligência é classificada como cristalizada e fluída. A inteligência cristalizada é definida como a capacidade de recuperar e aplicar as informações adquiridas no passado,

como utilizar o nosso conhecimento geral, vocabulário, habilidades e memórias semânticas. A inteligência fluída é a capacidade de armazenar as informações adquiridas e processá-las para tarefas específicas, envolvendo o uso da função executiva, memória, recursos de processamento para solucionar problemas e raciocinar. A inteligência fluída diminui com a idade, enquanto a inteligência cristalizada permanece constante ou até aumenta com a idade.(35)

A tomada de decisão é um processo que resulta na seleção de uma opção lógica entre as várias opções disponíveis. Surpreendentemente, esta função geralmente permanece intacta em adultos mais velhos. Eles podem até tomar melhores decisões em comparação com adultos mais jovens. Uma meta-análise de 29 estudos (com 4093 indivíduos) não revelou grandes diferenças na tomada de decisão entre adultos jovens e adultos mais velhos. As diferenças na tomada de decisão podem estar associadas à aprendizagem e à experiência ao longo da vida.(36)

O funcionamento executivo refere-se às capacidades que permitem controlar e orientar o comportamento segundo um determinado objetivo. O declínio da função executiva associado à idade pode ser atribuído a alterações da substância branca, atrofia e diminuição da neurotransmissão no lobo frontal.(37)

Regra geral, apesar das mudanças nas estruturas cerebrais, o sistema de linguagem permanece bastante estável ao longo da vida e depende de respostas dinâmicas neurais às exigências linguísticas. O vocabulário permanece estável e pode ser enriquecido com o tempo. Também é mantido um bom nível de compreensão.(38)

A velocidade de processamento refere-se à velocidade com a qual as atividades cognitivas são realizadas, bem como à velocidade das respostas motoras. Esta habilidade fluída começa a declinar na terceira década de vida. Muitas das alterações cognitivas nos idosos resultam da velocidade de processamento lenta.(39)

Vários estudos mostraram declínios volumétricos relacionados com a velocidade de processamento em idosos, especificamente no giro frontal inferior bilateral, no giro frontal superior esquerdo, nas regiões parietais superiores e no giro frontal médio.(40,41) Estudos recentes sugerem que os volumes do hipocampo e do cerebelo também podem estar associados à velocidade de processamento no envelhecimento.(42-44)

Embora muitas habilidades cognitivas, como a inteligência fluída, a memória de trabalho e a atenção dividida, tenham demonstrado declínio com a velhice, processos como a

inteligência cristalizada, a memória semântica e a capacidade da linguagem permanecem constantes ou até aumentam com a idade.(39)

3.3.3. Reserva cognitiva

A reserva cognitiva é um constructo teórico que não pode ser diretamente observado, sendo necessário instrumentos para quantificar e avaliar de forma empírica esse conceito.(45) A reserva cognitiva refere-se à adaptabilidade (eficiência, capacidade, flexibilidade) dos processos cognitivos e ajuda a explicar a resiliência das habilidades cognitivas ao envelhecimento, às lesões ou patologias.(46)

As experiências de vida, combinadas com fatores genéticos, influenciam a capacidade de as pessoas lidarem bem com as doenças cerebrais ou com o processo de envelhecimento. As diferenças individuais são influenciadas pelas capacidades cognitivas adquiridas, nível de escolaridade, profissão, atividades físicas e de lazer, interação social, entre outras.(45,46)

Diferentemente, a reserva cerebral pode ser concebida como o capital neurobiológico (números de neurónios, sinapses, entre outros) que explica a variação individual nas características estruturais do cérebro. Coloquialmente, enquanto a reserva cerebral pode ser considerada como o *hardware* do modelo passivo de reserva, a reserva cognitiva pode ser definida como o *software* do modelo ativo.(46)

3.4. Genética e Epigenética

A variabilidade na trajetória do envelhecimento cognitivo deve-se a fatores genéticos e ambientais que afetam a acumulação de danos celulares, bem como a suscetibilidade ou resiliência ao envelhecimento. A idade funcional ou fisiológica, definida pelos biomarcadores (isto é, idade biológica), fornece uma melhor estimativa da trajetória do envelhecimento.

As tecnologias de *microarray* e de sequenciação de nova geração permitem a análise da expressão de milhares de genes que podem ser usados como biomarcadores da idade fisiológica/funcional, permitindo o estudo dos mecanismos subjacentes à variabilidade no envelhecimento. O envelhecimento do cérebro é caracterizado pelo aumento da expressão de genes relacionados com vários danos (*stress* oxidativo, neuroinflamação, disfunção mitocondrial, desregulação do cálcio). Além disso, o declínio cognitivo correlaciona-se com a diminuição da expressão de determinados genes no hipocampo e no córtex pré-frontal, estando estes ligados à plasticidade sináptica.(47,48)

A expressão genética no envelhecimento reflete as alterações nas cascatas de sinalização da transcrição associadas à senescência endócrina, à função sináptica senescente e ao aumento da inflamação. A epigenética refere-se a processos para regular a expressão genética que não são devidos a alterações na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA). Embora todas as células tenham o mesmo DNA, os mecanismos epigenéticos determinam o destino da célula. Por exemplo, os gêmeos monozigóticos compartilham o mesmo DNA e os marcadores epigenéticos são semelhantes entre jovens pares de gêmeos. No entanto, durante o envelhecimento, diferenças nos fatores ambientais e no estilo de vida estão subjacentes ao surgimento de diferenças epigenéticas que se correlacionam com as diferenças de fenótipo, incluindo a função cognitiva.(49)

Na epigenética é vista uma potencial ligação entre os fatores ambientais/estilo de vida (*status* hormonal, dieta, *stress* e exercício físico) e a variabilidade na função cognitiva durante o envelhecimento. Os mecanismos moleculares para a regulação epigenética incluem a metilação do DNA e as modificações de histonas, alterando a estrutura da cromatina e a acessibilidade do DNA. Além disso, o pequeno ácido ribonucleico (RNA) não codificante, o microRNA (miRNA), liga-se ao RNA mensageiro (mRNA) para regular a tradução. Atualmente, é fundamental investigar a relação da epigenética na regulação da expressão de genes associados ao envelhecimento cerebral e ao declínio cognitivo.(50)

3.5. Patologias associadas

O rápido crescimento da população idosa representa um grande desafio para os sistemas de saúde. O envelhecimento acarreta várias alterações no sistema nervoso e é difícil delimitar claramente as fronteiras entre o normal e o patológico. A morbidade é maior na população envelhecida e há um aumento da prevalência das doenças crônico-degenerativas, com consequente aumento de incapacidades. Com o aumento da vulnerabilidade a uma ampla gama de distúrbios neurológicos torna-se imperioso destacar de forma muito resumida os aspectos fisiopatológicos mais relevantes.

3.5.1. Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e uma grande causa de incapacidade, dependência e mortalidade. Atualmente, não existe cura para esta doença neurodegenerativa. As manifestações clínicas, que são inicialmente insidiosas, incluem perda de memória e declínio das restantes funções superiores. Existe uma progressão da cognição normal para o déficit cognitivo ligeiro, seguido pela demência e o aumento da sua gravidade.(51)

A DA familiar é rara e está geralmente ligada a mutações em 3 genes específicos: APP no cromossoma 21; PSEN1 no cromossoma 14 e PSEN2 no cromossoma 1. A DA de início tardio, esporádica, é a forma mais comum e resulta provavelmente da interação entre fatores genéticos e ambientais. O gene da apolipoproteína E (APOE), que possui três variantes mais comuns (ϵ_2 , ϵ_3 e ϵ_4), é o maior fator de risco genético na DA esporádica. Dentro destas, a variante ϵ_4 é a de maior risco conhecido.(52) Outros genes também foram identificados e considerados de risco: TREM2, ADAM10, PLD3, ABCA7, CLU, CR1, PICALM, SORL1, entre outros.(53) Atualmente, têm aparecido novas mutações: IQCK, ACE, ADAMTS1 e WWOX.(54)

As duas alterações patológicas mais evidentes são a deposição de placas neuríticas e a formação de emaranhados/tranças neurofibrilares (NFT) intracelulares. Os emaranhados neurofibrilares contêm proteína tau hiperfosforilada e têm uma distribuição regional progressiva, conhecida como estágios de Braak. A deposição de tau no tronco cerebral pode ser considerada um evento patológico anterior à cascata amilóide, estando a sua extensão, sem remissão, correlacionada com o grau de declínio cognitivo. As placas neuríticas insolúveis desenvolvem-se pela agregação de proteína beta-amilóide ($A\beta$), resultando do processamento proteolítico anormal da proteína precursora amilóide (APP). Depositam-se inicialmente no córtex temporal, orbitofrontal e no *precuneus*. O processo patológico compromete o funcionamento de células nervosas altamente diferenciadas que suspendem o seu ciclo celular com o objetivo de sobreviver.(55)

Atualmente, a hipótese da cascata amilóide é a mais aceite para explicar a fisiopatologia da DA. O acúmulo de formas patológicas de $A\beta$ é o processo patológico primário, estimulado por um desequilíbrio entre a produção e a eliminação de $A\beta$. As placas neuríticas são constituídas por $A\beta_{40}$ (40 aminoácidos) e por $A\beta_{42}$ (42 aminoácidos), sendo esta última a mais abundante. Ao contrário das mutações nos genes beta-amilóides, as mutações tau, isoladamente, não causam DA. Em indivíduos mais idosos, frequentemente, ocorre sobreposição de patologias, como por exemplo: doença dos pequenos vasos cerebrais (DPVC) e presença de corpos de Lewy.(53)

Nenhuma das características macroscópicas é, por si só, específica da DA, mas o seu valor preditivo tem sido reconhecido. As lesões provocadas geram perda de neurónios e sinapses, levando aos sintomas normalmente associados à doença. A deposição de amilóide e os NFT podem preceder as mudanças no cérebro, incluindo a perda de volume no lobo temporal medial (hipocampo e córtex entorrinal), a diminuição do metabolismo da glicose, entre outras (figura 2).(55)

Os inibidores da acetilcolinesterase (AChE), como o donepezil, a galantamina, a rivastigmina, são a base do tratamento sintomático, aumentando a disponibilidade de acetilcolina (ACh) através da inibição da sua hidrólise nas sinapses colinérgicas. A memantina é um tratamento sintomático alternativo para a DA moderada a grave. A memantina, um antagonista parcial do receptor de N-metil-D-aspartato, visa reduzir a neurotoxicidade excitatória do l-glutamato sem interferir nas suas funções fisiológicas.(53)

Os ensaios clínicos destinados ao desenvolvimento de terapêuticas que abordam especificamente a A β têm falhado. Atualmente, não existem fármacos modificadores da DA disponíveis. As terapias modificadoras da doença em estudo têm como alvos principais a A β e a proteína tau, assim como a inflamação e os danos oxidativos. A imunoterapia na DA é considerada uma das abordagens que pode atuar na agregação e deposição de A β . Um dos anticorpos monoclonais em evidência é o aducanumab.(53)

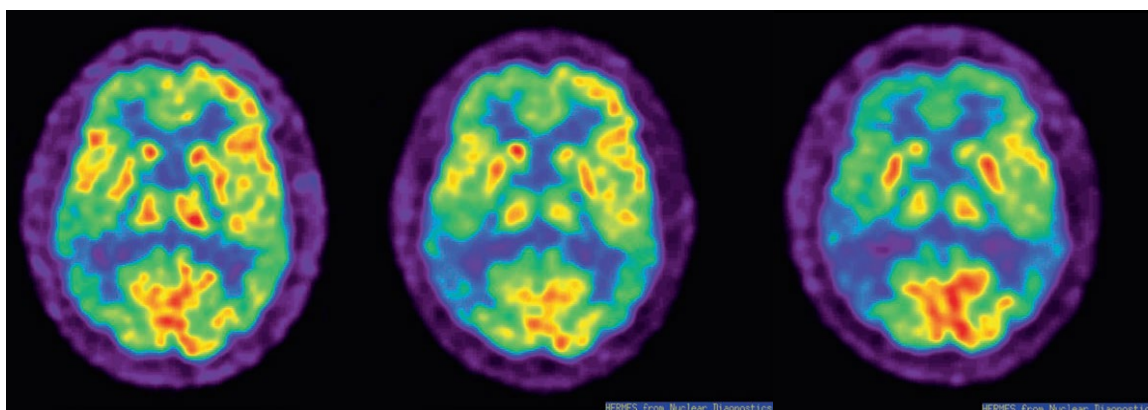


Figura 2: FDG-PET - Evolução num doente com DA de 2010 até 2013. A tomografia por emissão de positrões (PET) com fluorodesoxiglicose (FDG) mostra típico hipometabolismo temporoparietal e, em estágios posteriores, no córtex frontal. O hipometabolismo geralmente é bilateral, mas pode ser unilateral, especialmente no início. Normalmente, o córtex sensorio-motor, o córtex visual primário, os gânglios da base e o tálamo são preservados. O hipometabolismo cerebral nem sempre se correlaciona com o estágio clínico do doente (por exemplo, doentes com um quociente de inteligência elevado podem apresentar sintomas menos graves apesar da extensa perda de função neuronal observada na PET).(56)

3.5.2. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum do envelhecimento, atrás apenas da doença de Alzheimer. A fisiopatologia da doença resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais, estimando-se que cerca de 5% a 10% dos casos tenham causa genética monogénica. O maior fator de risco genético é a mutação no gene da glucocerebrosidase (GBA). Embora a maioria dos casos seja esporádica, cerca de 20% dos doentes com DP reportam pelo menos um familiar em primeiro ou segundo grau afetado pela doença. A evidência sugere que o traumatismo craniano, a exposição a

pesticidas agrícolas, a toxinas e a exposição excessiva a metais pesados como o manganésio aumentam o risco de DP esporádica.(57)

A DP é caracterizada pela morte de neurónios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* (SNpc) localizada no mesencéfalo (figura 3). As características neuropatológicas são os corpos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas de agregados insolúveis de proteínas mal dobradas de α -sinucleína, podendo envolver a ubiquitina e outras moléculas. O modelo mais amplamente citado para explicar a progressão neuropatológica da DP é a hipótese de Braak.(58) É proposto que a deposição tem início no núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago, assim como no núcleo olfativo anterior. A seguir, há disseminação progressiva para o tronco encefálico e, em estágios posteriores, para o mesocórtex, o allocórtex e, finalmente, o neocórtex. Além disso, alguns dados sugerem que a agregação de α -sinucleína pode começar nos plexos autónomos do intestino e que isso pode ser influenciado pelo microbioma intestinal.(59)

O diagnóstico clínico da DP baseia-se principalmente em características motoras, como o tremor de repouso assimétrico lentamente progressivo, a rigidez em roda dentada, a bradicinesia e a instabilidade postural. Complicações não motoras podem preceder a clínica motora: anosmia, obstipação, distúrbios do sono e depressão, entre outras. Nas fases mais avançadas pode ocorrer disfunção autonómica, dor e defeito cognitivo.(58) Os tratamentos disponíveis oferecem bom controlo dos sintomas motores, mas não impedem a progressão da neurodegeneração, a evolução da doença e a crescente incapacidade. Estes tratamentos são baseados na substituição da dopamina, havendo terapias alternativas em casos refratários, como a estimulação cerebral profunda, desde que se cumpram determinados critérios.(59)

A DP é um distúrbio complexo, com fatores ambientais e genéticos convergindo num conjunto comum de vias, incluindo disfunção mitocondrial, *stress* oxidativo, alterações na homeostase proteica, autofagia desregulada e neuroinflamação. Sendo o envelhecimento o fator contribuinte mais importante, o seguimento de pessoas no estágio inicial pode ser uma estratégia eficaz para reduzir a sua progressão. Um grande objetivo, tanto para entender a doença como para combatê-la, é desenvolver fatores preditivos para identificar indivíduos em risco e manifestações precoces que precedem os sintomas motores. Com isto, fica aberta a possibilidade de estabelecer terapias eficazes que possam retardar o processo neurodegenerativo. Existe, assim, a necessidade de mais estudos para entender melhor a fisiopatologia.(60)

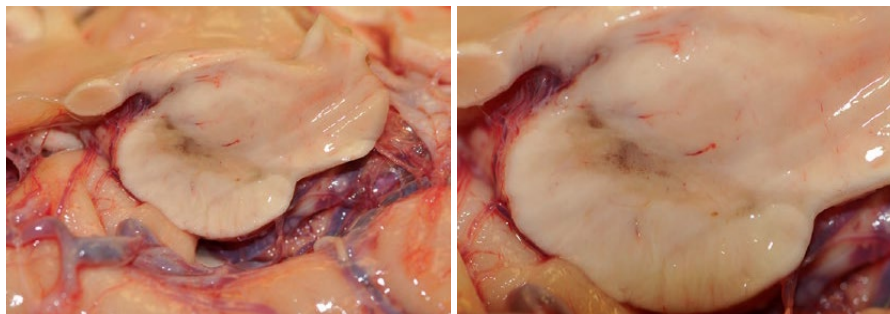


Figura 3: Aparência macroscópica da palidez da substância negra no cérebro fresco. A despigmentação é consequência da degeneração dos neurónios dopaminérgicos que contêm neuromelanina, o que resulta numa diminuição dos níveis de dopamina.(61)

3.5.3. Acidente vascular cerebral

Entre as várias doenças neurológicas que aumentam de prevalência com o envelhecimento destaca-se o acidente vascular cerebral (AVC). O AVC é uma das principais causas de morte e incapacidade no mundo.

O AVC pode ser dividido em dois tipos: isquémico (AVCI) ou hemorrágico (AVCH). O AVC isquémico é causado por uma oclusão vascular localizada, levando à interrupção do fornecimento de oxigénio e glicose ao tecido cerebral, afetando subsequentemente os processos metabólicos do território envolvido (figura 3).(62)

Os fatores de risco são semelhantes às doenças cardiovasculares em geral e incluem hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), fibrilhação auricular (FA), dislipidemias, tabagismo, consumo excessivo de álcool, obesidade e sedentarismo, alimentação desequilibrada, doença renal e histórico familiar ou predisposição genética.(63)

Em termos genéticos, a arteriopatia cerebral autossómica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) é um distúrbio ligado a mutações no gene NOTCH3. A mutação é a causa hereditária mais comum de DPVC, estando fortemente ligada à hereditariedade da demência vascular e do AVCI.(64)

O AVCI é, de longe, o mais prevalente. Os pilares do tratamento são as terapias de revascularização, como a trombólise intravenosa e a trombectomia endovascular, em doentes criteriosamente selecionados.(65)

O AVCH é menos comum, mas continua a ser o tipo mais fatal. A redução da pressão arterial e o tratamento hemostático em caso de coagulopatia são os pilares do tratamento médico, enquanto a cirurgia pode ser recomendada apenas numa minoria de doentes. A

admissão em unidades de AVC está associada a melhores resultados em doentes que sofrem AVC agudo.(65)

A isquemia cerebral pode causar danos cerebrais ao ativar a cascata isquêmica. Ocorre um conjunto complexo de processos neuroquímicos que envolvem a falha bioenergética celular devido à hipoperfusão cerebral focal, excitotoxicidade, *stress* oxidativo, disfunção da barreira hematoencefálica, lesão microvascular, ativação hemostática, inflamação pós-isquêmica e, finalmente, a morte de neurónios, glia e células endoteliais. Os doentes podem apresentar sequelas sensoriais, motoras e cognitivas que podem levar a alterações na marcha, no equilíbrio e ao risco de quedas. A linguagem pode ser afetada ao nível da expressão e compreensão.(66)

As doenças neurodegenerativas e cerebrovasculares têm importantes consequências médicas, sociais e económicas. O progresso na identificação dos mecanismos dessas doenças tornou evidente que existem vários vínculos entre as doenças neurodegenerativas e as doenças cerebrovasculares. O estudo desses vínculos pode fornecer novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias e para uma compreensão mais completa dos processos das doenças.(67)

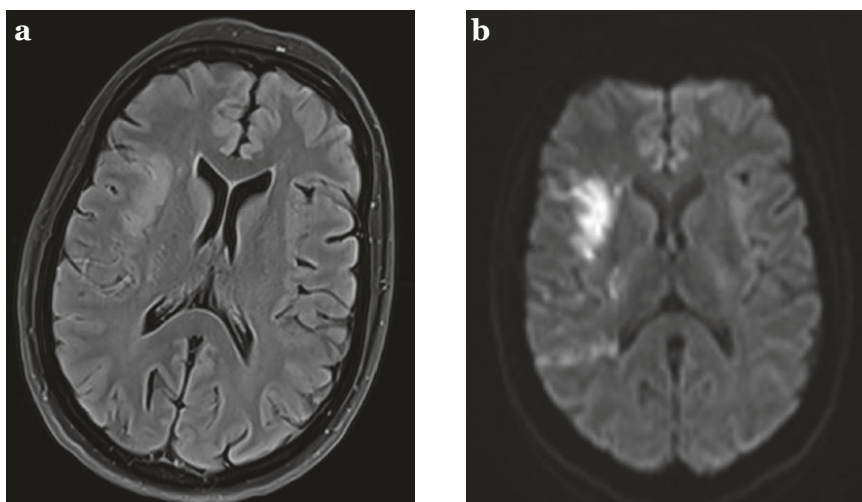


Figura 4: Oclusão da artéria cerebral média direita: a) FLAIR; b) DWI. Em a) na imagem por recuperação por inversão atenuada de fluido (FLAIR) há demarcação hiperintensa após 6 horas, sendo útil para avaliar o início do AVCI. Em b) a restrição da difusão apresenta hipersinal na imagem ponderada em difusão (DWI). O hipersinal nas imagens de difusão deve ser confirmado pela presença de hiposinal correspondente no mapa de coeficiente de difusão aparente (ADC). Corresponde ao território isquémico afetado pelo edema citotóxico. Tem elevada sensibilidade na deteção precoce do AVCI.(68)

4. Mecanismos *anti-aging*

Várias são as teorias que procuram explicar o complexo processo de envelhecimento. De facto, é necessário esclarecer melhor os mecanismos subjacentes ao processo de envelhecimento, a fim de promover intervenções capazes de interferir no mesmo. Estudos recentes propõem mecanismos e estratégias que podem conter algumas aplicações concretas.

4.1. Atividades sociocognitivas

O potencial de várias atividades intelectuais, como ler jornais e livros, tocar música, dançar, jogar (jogos de tabuleiro, jogos de cartas), entre outros, tem sido estudado. Uma meta-análise recente incluiu 19 estudos sobre os efeitos de tais atividades cognitivas. Há evidências crescentes de que a participação em atividades de lazer com estímulo cognitivo pode contribuir para a redução do risco de defeito cognitivo e de mais tarde vir a desenvolver demência.(69) As atividades mentalmente estimulantes foram associadas a melhor memória, velocidade de processamento e funcionamento executivo.

Atualmente, as relações sociais são também consideradas como fatores determinantes para a nossa saúde e longevidade. O isolamento social pode aumentar o risco de demência devido à inatividade intelectual, levando a menor reserva cognitiva, maior risco de depressão e precipitar fatores de risco vascular (FRV), como sedentarismo e HTA.(70) Uma melhoria nos contatos sociais parece correlacionar-se com uma redução do risco de demência. Níveis de escolaridade mais altos parecem estar relacionados com menor risco de defeito cognitivo, assim como a maior capacidade de controlar os FRV modificáveis, como tabagismo, alcoolismo, DM, HTA, obesidade e distúrbios do sono.(71)

Na mesma medida que cresce o interesse e a evidência da eficácia do treino cognitivo, também aumenta a controvérsia. O treino cognitivo é um tipo específico de intervenção cognitiva com o objetivo de melhorar as habilidades em domínios específicos, como a atenção, a velocidade de processamento, a função executiva ou a memória. Em geral, os programas de treino cognitivo melhoram os resultados cognitivos no mesmo domínio, mas não afetam necessariamente vários domínios cognitivos. Uma questão importante é perceber se influenciam as atividades instrumentais da vida diária (AIVD). A melhor evidência da melhoria da função diária vem de estudos do treino cognitivo da velocidade de processamento, teste *Useful Field of View* (UFOV). Estudos randomizados demonstraram que o treino cognitivo UFOV melhorou de forma consistente a função das AIVD.(72)

4.2. Alimentação e exercício físico

O padrão alimentar mais bem estudado é a dieta mediterrânea, cujos principais componentes são frutas, legumes, cereais e azeite, juntamente com consumo moderado de vinho tinto e baixo consumo de carne vermelha e laticínios. A dieta mediterrânea tem sido associada, para além dos benefícios cerebrocardiovasculares, à redução do risco das doenças neurodegenerativas. Até ao momento, existem meta-análises que fornecem evidências convincentes destes benefícios, contudo mais investigação é necessária.(73)

O mecanismo subjacente aos benefícios da dieta mediterrânea não é totalmente compreendido. No entanto, evidências acumuladas indicam que as cinco adaptações mais importantes induzidas pelo padrão alimentar mediterrâneo são: o efeito hipolipemiante; a proteção contra a inflamação, contra a agregação plaquetária e contra o *stresse* oxidativo; a modificação das hormonas e fatores de crescimento envolvidos na patogénese do cancro; a inibição das vias de deteção de nutrientes por restrição específica de aminoácidos e a produção intestinal mediada pela microbiota de metabólitos que influenciam a saúde.(74)

Dois estudos randomizados de suplementos nutricionais para a degeneração macular relacionada com a idade (AREDS e AREDS2) confirmaram que seguir uma dieta mediterrânea, rica em vegetais, frutas, grãos integrais e peixe, reduzia o risco de declínio mental. Os estudos incluíram uma amostra de 7756 pessoas no total. O AREDS avaliou a função mental dos participantes durante cinco anos e o AREDS2 avaliou a função mental na linha de base e novamente dois, quatro e dez anos depois. Aqueles que seguiram a dieta mediterrânea de forma mais estrita tiveram o menor risco de declínio mental. Aos dez anos, os participantes do AREDS2 que comeram mais peixe tiveram a menor taxa de declínio mental.(75)

Os investigadores também descobriram que as pessoas com o gene APOE, com maior risco de DA, tiveram pontuações mais baixas, em média, na função cognitiva e maior comprometimento mental do que aquelas sem o gene. Os benefícios de seguir uma dieta mediterrânea foram semelhantes em pessoas com e sem o gene APOE. Isso significa que os efeitos da dieta na função cognitiva seriam independentes do risco genético da DA.(75)

A restrição intermitente de energia pode melhorar o desempenho motor e cognitivo, protegendo os neurónios em modelos animais da DA, da DP, da epilepsia e do AVC. A restrição calórica (RC) e o jejum intermitente retardam o declínio estrutural e funcional durante o envelhecimento em roedores e macacos de laboratório.(76) A RC reduz o envelhecimento mitocondrial cerebral, incluindo o dano oxidativo, a desestabilização da

membrana, a desregulação do cálcio e a suscetibilidade à apoptose. As vias de sinalização neural ativadas pelo exercício físico e pela RC podem estimular a biogênese mitocondrial nos neurónios e também promover a neuroplasticidade e a resistência ao *stress* (figura 5).(77)

A intervenção dietética pode ser muito eficaz para promover o envelhecimento saudável e retardar o aparecimento de doenças neurodegenerativas. No entanto, os mecanismos pelos quais a RC pode retardar o defeito cognitivo permanecem pouco compreendidos. Nesse sentido, a pesquisa de miméticos da restrição calórica (MRC) despertou o interesse de muitos investigadores, cientes de que uma dieta hipocalórica mantida ao longo da vida é um desafio difícil para a maioria das pessoas.(78)

O exercício físico pode reduzir o risco de demência por vários mecanismos. O exercício regular de resistência durante pelo menos 5 semanas aumenta os níveis sanguíneos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O exercício regular estimula a liberação de *fibronectin type III domain-containing protein 5* (FNDC5) no músculo. O produto subsequente após clivagem da FNDC5, a irisina, induz a expressão de BDNF no hipocampo. A resistência à insulina e o *stress* oxidativo cerebral são reduzidos pelo exercício. O exercício reduz o *stress* oxidativo aumentando a atividade de enzimas antioxidantes, como a catalase e o superóxido dismutase, reduzindo assim os produtos da peroxidação lipídica neuronal.(79)

Os idosos mais ativos fisicamente podem apresentar volumes maiores de substância cinzenta, incluindo o córtex frontal, o hipocampo e o núcleo caudado, o que pode reduzir o risco de defeito cognitivo. Os resultados em idosos são apoiados por estudos clínicos que mostraram que a atividade física regular, entre seis meses e um ano, está associada a um aumento do volume do córtex frontal e do hipocampo.(80)

Várias meta-análises têm demonstrado o efeito positivo do exercício físico. Por exemplo, uma meta-análise (com 163 797 participantes em 16 estudos prospectivos) mostrou que o nível mais elevado de atividade física estava associado a uma redução de 28% na incidência de demência e a uma redução de 45% na incidência de doença de Alzheimer.(81)

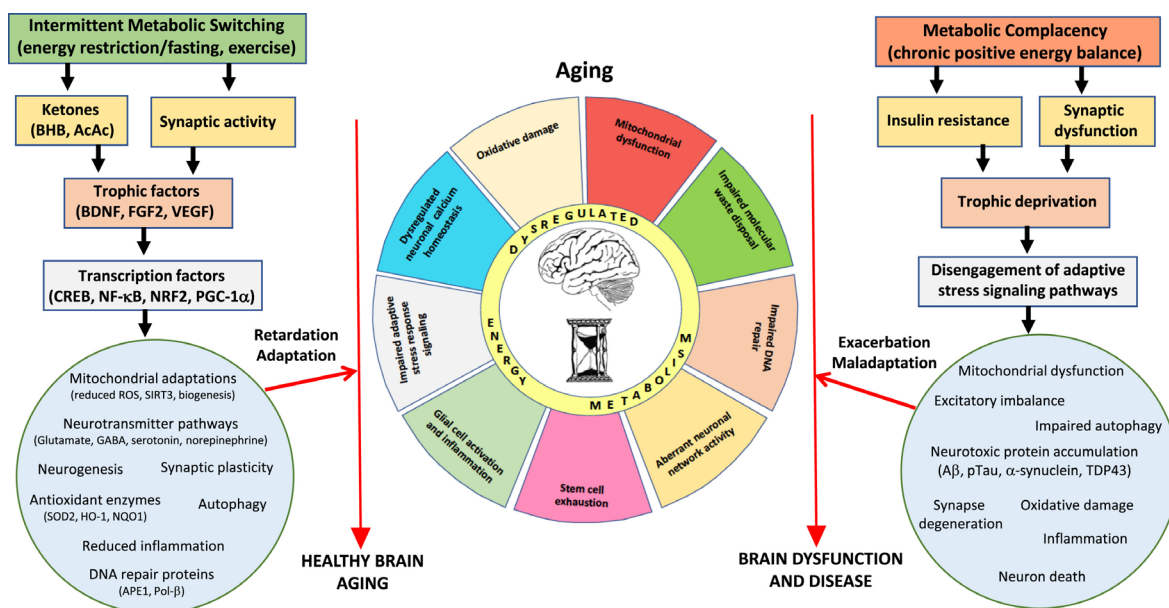


Figura 5: Influência dos estados metabólicos no envelhecimento cerebral. À esquerda na figura: padrões de alimentação e estilos de vida que resultam no esgotamento intermitente das reservas de glicogênio hepático e na mobilização de ácidos gordos para gerar cetonas (jejum e exercício) também aumentam a atividade da rede neuronal. São ativadas as vias de sinalização que regulam positivamente a expressão de fatores tróficos e ativam fatores de transcrição que induzem a expressão de genes codificantes de proteínas responsáveis pelo aumento da plasticidade neural, aumentando, assim, a resiliência durante o envelhecimento. À direita na figura: contrariamente, num estilo de vida nocivo e sedentário há desregulação metabólica (resistência à insulina e dislipidemia) e diminuição da ativação das vias de sinalização neuroprotetoras. Aumenta o risco de doenças neurológicas (DA, DP, AVC).(76)

4.3. Miméticos da restrição calórica (MRC)

4.3.1. Inibidores de mTOR

O mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos) regula o envelhecimento em mamíferos. No cérebro está ligado à plasticidade sináptica, aprendizagem e memória, através da regulação da síntese de proteínas e autofagia. No cérebro envelhecido, a autofagia é reduzida, contribuindo para a acumulação de proteínas agregadas e para a neurodegeneração. Assim, a desregulação da via mTOR durante o envelhecimento pode contribuir para a disfunção cerebrovascular e para a predisposição a doenças neurodegenerativas.(82)

Na última década, várias investigações científicas concentraram-se no potencial antienvelhecimento da rapamicina, um inibidor da proteína quinase serina/treonina mTOR que pode prolongar a vida útil de organismos, incluindo leveduras, vermes, moscas e ratos. A rapamicina pode prevenir ou atrasar o aparecimento de doenças relacionadas com o envelhecimento em ratos, incluindo o cancro e a DA.(83)

Apesar dos resultados positivos, muitos estudos também observaram um conjunto diversificado de efeitos adversos, incluindo resistência à insulina, dislipidemia e imunossupressão, o que poderia impedir a sua ampla aplicação.(84) Recentemente, têm sido estudados análogos da rapamicina com maior seletividade para mTORC1 (complexo-1 da mTOR), associados a menores efeitos adversos.(83)

4.3.2. Modeladores das sirtuínas

A primeira sirtuína a ser descoberta foi a Sir2, encontrada numa levedura. Posteriormente, foram identificadas nos mamíferos sete sirtuínas (SIRT 1-7). O resveratrol (RES) atua como um MRC através da ativação de uma família de proteínas desacetilases dependentes de dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado (NAD⁺), as sirtuínas. O RES é uma molécula polifenólica não flavonóide naturalmente encontrada em várias fontes, como frutas (uvas, amoras e amendoins), raízes, grãos, sementes, flores, vegetais, chá (chá verde e chá preto) e vinho tinto. Muitos efeitos terapêuticos têm sido associados ao RES, como propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticarcinogênicas, cardioprotetoras e analgésicas. Alterações benéficas em vários marcadores bioquímicos, moleculares e histológicos foram observadas após um tratamento durante 2 anos com RES em primatas de meia-idade sujeitos a uma dieta obesogênica. Especificamente, houve uma redução na inflamação cerebral, uma melhoria da neurotransmissão e da integridade da microvasculatura.(85)

O RES foi capaz de aumentar a longevidade em leveduras, vermes, abelhas e moscas da fruta. Em ratos, que receberam uma dieta hipercalórica, houve um aumento da longevidade em comparação com ratos que não ingeriram RES. Em indivíduos obesos do sexo masculino, a suplementação com RES durante 30 dias impediu a desregulação metabólica associada à obesidade, ativando a via da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) e da sirtuína 1 (SIRT1) no músculo esquelético, diminuindo a pressão sistólica, os marcadores inflamatórios, os níveis de glicose e lípidos circulantes no sangue. Vários ativadores sintéticos da SIRT1, como SRT1460, SRT1720, SRT2104 e SRT2183, foram sintetizados na última década. Entre eles, o SRT1720 é o mais estudado. Este agente mostrou aumento da longevidade e melhoraria na eficiência metabólica em ratos.(86)

Os efeitos neuroprotetores do RES em doenças neurológicas, como a DA e a DP, estão relacionados com a proteção dos neurónios contra o dano oxidativo. No cancro cerebral, o RES induz a apoptose, inibe a angiogênese, diminui a invasão e a proliferação de células tumorais. Na DA demonstrou alguma evidência contra a agregação de A β e na taupatia.

Em ratos houve redução dos níveis de tau, inibiu a hiperfosforilação e a agregação da tau.(87)

Uma abordagem mais recente é o uso de moléculas que aumentam os níveis de NAD⁺. O NAD⁺ tem um papel central no metabolismo e os seus níveis diminuem significativamente durante o envelhecimento.

O aumento dos níveis de NAD⁺, através de precursores como nicotinamida (NAM), ribosídeo de nicotinamida (NR), mononucleotídeo de nicotinamida (NMN) ou ácido nicotínico (NA), pode atrasar o envelhecimento. Além de proteger os neurónios danificados, os precursores de NAD⁺ têm mostrado importância no adiamento dos efeitos de várias doenças neurodegenerativas. Em modelos da DA, os tratamentos com NR e NMN melhoraram a cognição e a plasticidade sináptica nos ratos. A NAM aumentou a viabilidade celular num modelo de *Drosophila* da DP. Vários estudos também sugerem que uma dieta rica em NA reduz o risco de desenvolver DP e melhora a função física de indivíduos com DP.(88)

Outra estratégia direcionada ao aumento dos níveis de NAD⁺ para ativar as sirtuínas é a suplementação com ácido oxaloacético (AOA). O AOA é um intermediário do ciclo de Krebs que demonstrou aumentar os níveis de NAD⁺ e restaurar o equilíbrio redox NAD⁺/NADH. Foi demonstrado em ratos que o tratamento com AOA reduz o dano neural no AVC, no traumatismo craniano e na epilepsia, presumivelmente pela redução do *stress* oxidativo. Depois de mostrar benefícios na absorção de glicose em animais, um estudo clínico relatou níveis reduzidos de glicose no sangue e na urina em doentes diabéticos. Num estudo com nemátodes, o AOA aumentou significativamente a longevidade através da via AMPK, mas não envolveu a Sir2.(89)

4.3.3. Metformina

A metformina é um antidiabético oral da classe das biguanidas. A metformina, medicamento de primeira linha no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), inibe a gliconeogénese com a ativação da AMPK no fígado. Numerosos estudos demonstram que a metformina tem efeitos positivos no processo antienvelhecimento em doentes com DMT2. No Reino Unido, num estudo prospetivo da diabetes (UKPDS), a metformina diminuiu o risco de doenças cardiovasculares, a incidência de cancro e a mortalidade por todas as causas quando comparada com outros medicamentos antidiabéticos. Além disso, um grande estudo observacional retrospectivo, que incluiu mais de 180 000 indivíduos, descreveu que doentes com DMT2 tratados com metformina em monoterapia viveram

mais do que os controlos não diabéticos, mas não investigaram uma associação dose-resposta.(90)

A metformina foi sugerida como moduladora dos recetores de citocinas, de insulina, de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e de adiponectina. A metformina demonstrou inibir as vias inflamatórias, estimular a AMPK e inibir a mTOR. Também pode modular o *stress* oxidativo e atuar como um agente senolítico (Figura 6). Evidências emergentes sugerem que a metformina pode preservar a função cognitiva.(91)

Uma meta-análise de 14 estudos sugeriu que a metformina deve continuar a ser usada como terapia de primeira linha nos doentes com DMT2 e com risco de desenvolver demência ou doença de Alzheimer. No entanto, o uso de metformina por indivíduos sem DMT2 na prevenção de demência não é suportado pelas evidências disponíveis.(92)

Nos Estados Unidos da América (EUA), o *Targeting Aging with Metformin (TAME) Trial* é um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que testa se a metformina é capaz de retardar o aparecimento de doenças relacionadas com a idade, como o cancro, as doenças cerebrocardiovasculares e a doença de Alzheimer, intervindo nos processos subjacentes do envelhecimento. Participarão mais de 3000 indivíduos entre os 65 e os 79 anos de idade. Se for bem-sucedido, o TAME marcará uma mudança de paradigma.(91)

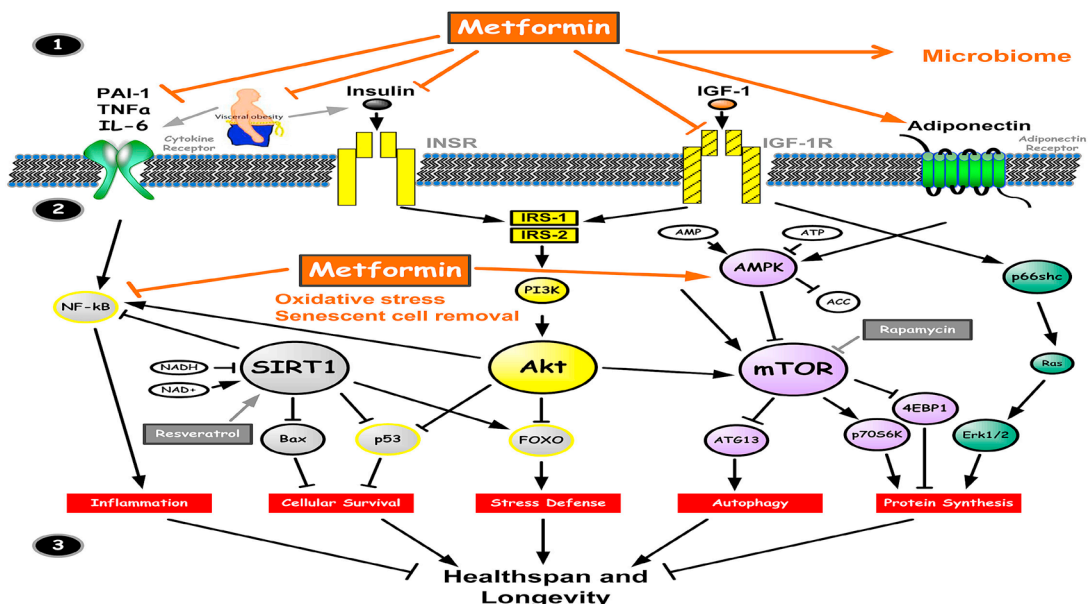


Figura 6: Atividade da metformina nas vias relacionadas com o envelhecimento. 1 - Fora da célula, a metformina afeta os recetores de citocinas, insulina, IGF-1 e adiponectina, sendo que estas vias são ativadas com o envelhecimento e, quando moduladas, estão associadas à longevidade. 2 - No espaço intracelular, a metformina inibe a via inflamatória e ativa a AMPK, aumentando a inibição do mTOR, que parece ser o principal alvo para modular o envelhecimento. Também modula o *stress* oxidativo e remove as células senescentes. 3 - Estes processos em conjunto podem melhorar a inflamação, a sobrevivência celular, a defesa ao *stress*, a autofagia e a síntese proteica, estando estes associados ao envelhecimento e à longevidade.(91)

4.3.4. Acarbose

Outra estratégia para afetar a disponibilidade de energia é interferir na digestão dos hidratos de carbono e, assim, diminuir a disponibilidade de glicose. A acarbose (ACA) é uma das principais candidatas nessa abordagem. A ACA inibe as hidrolases de glicosídeo, enzimas necessárias para digerir os hidratos de carbono, especificamente as enzimas alfa-glucosidase no intestino delgado e também a alfa-amilase pancreática. O efeito geral do tratamento com ACA é uma redução dos níveis circulantes de glicose e da hemoglobina glicada (HbA_{1c}), com potencial para a redução da hiperglicemia pós-prandial. A ACA parece aumentar a longevidade em ratos, sobretudo nos machos, mesmo quando iniciada na fase tardia da vida. Os efeitos neuroprotetores podem dever-se à regulação do metabolismo da glicose e da sinalização da insulina.(89)

4.3.5. Inibidores da GH/IGF-1

O IGF-1 é secretado pelo fígado em resposta à hormona do crescimento (GH). Estudos recentes mostram que a atividade somatotrófica reduzida está relacionada com o aumento da longevidade e com o atraso no aparecimento de doenças relacionadas com a idade. A redução nos níveis de IGF-1 tem efeitos positivos na proteção contra as doenças crónicas (cancro e diabetes) e pode prolongar a vida útil de modelos animais. Como demonstrado em ratos geneticamente modificados, a manipulação do eixo GH/IGF-1 pode ter efeitos profundos na longevidade. Apesar desta linha propícia de investigação, ainda nenhum medicamento emergiu. Um medicamento a ser considerado é o pegvisomant, que é muito eficaz no tratamento da acromegalia ou excesso de GH, pois atua como um antagonista do receptor de GH para reduzir a produção de IGF-1. Parece ser altamente eficaz e seguro, podendo normalizar os níveis de IGF-1. O grande obstáculo é o seu elevado custo, mesmo para investigações pré-clínicas.(90)

4.3.6. O ácido acetilsalicílico e as estatinas

A aspirina é um medicamento anti-inflamatório não esteroide com propriedades antioxidantes documentadas. O *stress* oxidativo e a inflamação são duas importantes características do envelhecimento e são os prováveis alvos dos efeitos da aspirina. Estudos demonstraram o aumento da longevidade em ratos, mas apenas em machos. Vários estudos independentes em roedores demonstraram um efeito positivo da aspirina no envelhecimento cerebral. Uma polipílula contendo aspirina melhorou a função sináptica e reduziu a patologia de A β e de tau num modelo de ratos com DA. A suplementação com aspirina melhorou a transmissão sináptica neuronal e melhorou a memória em modelos

de rato com defeito cognitivo induzido por cirurgia. No entanto, esses efeitos em humanos são questionáveis.(93)

Por outro lado, existe a hipótese que a desregulação da homeostase do colesterol contribua para a doença de Alzheimer em humanos. As estatinas reduziram alguns dos marcadores neuropatológicos da demência em roedores. A sinvastatina (10 ou 20 mg/kg por 4 semanas) reduziu a neurotoxicidade, as citocinas pró-inflamatórias, as placas A β e melhorou a memória em ratos diabéticos. A sinvastatina reduziu a neurotoxicidade de A β no hipocampo e no giro denteado. Reduziu a neuroinflamação, melhorando o fluxo sanguíneo cerebral, reduzindo as placas A β e atenuando o *stress* oxidativo. Existem vários estudos e meta-análises em larga escala em humanos que demonstraram o potencial das estatinas na demência, mas também foram relatados resultados contraditórios.(93)

4.3.7. 17- α -estradiol

O 17- α -estradiol (17aE) é um isômero ótico do 17- β -estradiol com afinidade reduzida para os recetores de estrogênio. Esta forma é descrita como neuroprotetora *in vitro* em células cultivadas e *in vivo* num modelo animal de isquemia-reperfusão. Também foi descrito que protege contra a neurodegeneração em modelos celulares e animais da DP e doença cerebrovascular. O 17aE reduz a inflamação, melhora a função mitocondrial e atenua os danos oxidativos durante o envelhecimento. O uso de 17aE aumentou a longevidade em ratos machos, mas não em fêmeas.(94)

4.3.8. Ácido nordihidroguaiarético (NDGA)

O ácido nordihidroguaiarético (NDGA) possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Estudos referem que o NDGA aumentou a vida útil de ratos machos geneticamente heterogêneos, mas não de fêmeas. Existem alguns estudos sobre os efeitos do NDGA no envelhecimento cerebral. O tratamento com NDGA aumentou a vida útil, reduziu o *stress* oxidativo, reduziu a neuroinflamação e melhorou a memória num modelo de mosca da DA. Em modelos de mamíferos, o NDGA impediu a toxicidade neuronal de A β *in vitro* e reduziu os depósitos de A β em modelos de ratos transgênicos da DA. A suplementação de NDGA foi bem tolerada em humanos, embora, nesta fase, estudos que analisem os efeitos da suplementação de NDGA na cognição ainda não tenham sido realizados.(93)

4.3.9. Espermidina

Uma nova substância proposta para imitar os efeitos benéficos da restrição alimentar é a poliamina natural espermidina. Resultados em modelos de envelhecimento destacaram vários benefícios da ingestão oral de espermidina, incluindo a recuperação da memória em moscas da fruta. Num estudo randomizado e controlado, a suplementação com espermidina (1,2 mg/dia por 3 meses) foi associada ao melhor desempenho da memória em adultos mais velhos (60 a 80 anos) com defeito cognitivo subjetivo. No entanto, mais evidência científica é necessária.(95)

4.3.10. Senolíticos

A senescência celular aumenta com a idade e desempenha um papel no dano tecidual, na inflamação e na redução da função física. As células senescentes acumulam-se durante o envelhecimento e podem potencializar o aparecimento de doenças.

Um estudo conduzido na Mayo Clinic demonstrou que o transplante de um número relativamente pequeno de células senescentes em ratos jovens é suficiente para causar disfunção física persistente e reduzir a taxa de sobrevivência. Foram necessárias menos células senescentes para causar os mesmos efeitos em ratos mais velhos, assim como foram necessárias menos células senescentes em ratos com uma dieta hiperlipídica do que em ratos magros. Assim, conclui-se que a obesidade agrava os efeitos do envelhecimento.(96)

Posteriormente, usou-se um tratamento com uma mistura de duas substâncias senolíticas, o dasatinibe (fármaco anticancerígeno) e a quercetina (antioxidante encontrado em maçãs, brócolos e outros alimentos). Observou-se que, tanto nos ratos jovens transplantados com células senescentes como nos ratos naturalmente envelhecidos, houve uma melhoria na função física e um aumento da sobrevivência pós-tratamento em 36%, enquanto reduziu o risco de mortalidade para 65%. Por último, os senolíticos usados em amostras de tecido adiposo humano eliminaram as células senescentes em 48 horas.(96)

Um ensaio clínico mais recente, aberto de fase I, mostrou que os senolíticos diminuem as células senescentes em humanos. O estudo, que envolveu apenas 9 participantes com nefropatia diabética, concluiu que a combinação de dasatinibe com quercetina removeu células senescentes nos participantes. A sua administração oral três vezes ao dia reduziu o número de células senescentes do tecido adiposo 11 dias depois.(97)

Outro estudo recente com ratos demonstrou que a terapia senolítica (dasatinibe com quercetina) foi suficiente para remover as placas de A β , reduzir a neuroinflamação e melhorar a memória num modelo de rato com DA. Portanto, a terapia senolítica pode fornecer uma via promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas.(98)

4.4. Terapia Hormonal

Também foi proposta a terapia hormonal como terapia antienvhecimento. Houve resultados positivos iniciais em estudos com animais que receberam dehidroepiandrosterona (DHEA). No entanto, em humanos demonstrou apenas alguns efeitos modestos na densidade mineral óssea. A suplementação com DHEA não teve efeitos na composição corporal, na força muscular, na sensibilidade à insulina ou na qualidade de vida, enquanto foram observadas algumas, mas não sustentadas, melhorias nos parâmetros metabólicos e no bem-estar psicológico em pessoas com insuficiência adrenal.(99)

A terapia hormonal de substituição (THS) com estrogênio/progesterona é geralmente recomendada em casos selecionados de sintomas graves relacionados com a menopausa e/ou de alto risco de fraturas por fragilidade. Uma revisão da Cochrane, incluindo 19 estudos e 40 410 mulheres na pós-menopausa, concluiu que a THS é ineficaz na prevenção primária ou secundária de eventos cardiovasculares. Pelo contrário, aumenta o risco de AVC e eventos tromboembólicos venosos. As diretrizes atuais recomendam o uso da THS em casos selecionados, na menor dose eficaz e durante o menor tempo necessário.(99)

Recentemente, a melatonina tem sido alvo de investigação. Alguns estudos sugerem o seu efeito antioxidante, anti-inflamatório e antidepressivo. Além disso, a melatonina reduz a toxicidade mitocondrial, inibe a apoptose e promove a autofagia, reduzindo a neuroinflamação em ratos.(100)

Em resumo, os resultados são contraditórios e não há evidência sólida para apoiar a terapia hormonal.

4.5. Parabiose

Outra abordagem com cerca de 150 anos é a parabiose. Na investigação do envelhecimento, a parabiose conecta cirurgicamente os sistemas circulatórios de um animal jovem com outro idoso para determinar se certos fatores no sangue jovem podem influenciar positivamente o envelhecimento. Evidências cumulativas de experiências com

parabiose, transfusão de sangue e transferência de plasma demonstraram que o sangue jovem pode rejuvenescer vários órgãos em ratos idosos, incluindo o cérebro, o fígado, o coração e os músculos. Por outro lado, o sangue longo vivo acelera o envelhecimento em ratos jovens.(101)

O sangue jovem pode induzir rejuvenescimento cerebral, incluindo melhoria na aprendizagem e na memória. O transplante de medula óssea jovem atenuou o declínio cognitivo em ratos idosos, com preservação das sinapses do hipocampo e redução da reatividade da microglia. Os avanços tecnológicos permitiram a obtenção de células estaminais pluripotentes induzidas (iPSC) e o desenvolvimento de intervenções moleculares para neutralizar os mecanismos do envelhecimento ou rejuvenescer o sistema hematopoiético, podendo levar a novas abordagens clínicas. Com o aumento das doenças associadas ao envelhecimento, como a DA e a DP, a parabiose pode contribuir para o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas. O desafio é como aplicar os resultados em humanos.(101)

4.6. Terapia celular

Com o envelhecimento há um declínio significativo na neurogênese, que resulta da perda significativa de células estaminais neurais (NSC) e células progenitoras neurais (NPC), com subsequente deterioração da função neuronal. As NSC/NPC possuem a capacidade de se diferenciar em neuroblastos (precursores neurais), astrócitos, oligodendrócitos que dão origem ao tecido do hipocampo e zona subventricular. As NSC/NPC estão a ser utilizadas em ensaios clínicos de fase I/II na esclerose lateral amiotrófica (ELA), com notável melhoria na escala de força muscular do *Medical Research Council* e atraso na progressão da doença até 18 meses após o transplante de células estaminais neurais humanas (hNSC). É importante ressaltar que os doentes não apresentaram efeitos adversos às células, mantendo um regime imunossupressor em doses baixas.(102)

Os transplantes de NSC/NPC também mostram resultados promissores na melhoria da capacidade de aprendizagem e da memória na DA, no acidente vascular cerebral isquêmico e na doença de Parkinson avançada. Estes estudos estão a mostrar que a sobrevivência a longo prazo, bem como a integração funcional, podem ser alcançadas com as células estaminais neurais induzidas (iNSC) em modelos de neurodegeneração em ratos.(102)

4.7. Terapia genética

A terapia genética tem grandes expectativas no tratamento de distúrbios neurodegenerativos. Recentemente, ensaios clínicos baseados em terapia genética foram aplicados à DA. A transferência de fator de crescimento nervoso (NGF) mediada por vírus adeno-associado tipo 2 (AAV2) demonstrou ser bem tolerada e produziu expressão a longo prazo de NGF em doentes com DA. Num estudo de fase I, a transferência *ex vivo* do gene NGF não causou efeitos adversos a longo prazo e houve melhoria na taxa de declínio cognitivo. O procedimento consistiu na implantação de fibroblastos autólogos geneticamente modificados para expressar NGF no cérebro dos doentes com DA.(103)

Na DP, os benefícios clínicos mais evidentes foram demonstrados num ensaio clínico de fase II no qual injetaram diretamente no núcleo subtalâmico o vetor AAV2 com o gene da descarboxilase do ácido glutâmico (DAG). Os doentes exibiram melhora dos sintomas em comparação com doentes não tratados. A longo prazo, verificou-se a formação de novas vias funcionais polissinápticas que ligam o núcleo subtalâmico às regiões corticais motoras. Mais recentemente, melhorias significativas nos resultados clínicos e na qualidade de vida foram referidas num estudo de fase I em doentes com DP. Neste estudo foi administrado o vetor AAV2 com o gene da descarboxilase do L-aminoácido aromático e feita a monitorização por ressonância magnética para otimizar a transferência.(103)

4.8. Terapia Epigenética

Mecanismos epigenéticos, incluindo modificações de histonas, metilação do DNA e alterações na expressão do microRNA (miRNA), desempenham um papel central na regulação da expressão genética e na instabilidade genómica. A desregulação epigenética contribui para as patologias associadas ao envelhecimento. As modificações epigenéticas são potencialmente reversíveis, havendo possibilidade para intervenção farmacológica. Nos últimos anos, uma série de medicamentos foi desenvolvida visando os reguladores epigenéticos, incluindo moduladores de DNA metiltransferases (DNMT), de histonas desacetilases (HDAC), de histonas acetiltransferases (HAT) e miRNAs não codificantes, com efeitos potenciais contra vários tipos de tumores, síndromes mielodisplásicas e distúrbios neurodegenerativos.(86)

Nos últimos anos, os inibidores de DNMT tornaram-se medicamentos expectantes no tratamento de várias doenças crónicas, principalmente o cancro. Foi demonstrado que a inibição de DNMT1 é capaz de reverter o fenótipo maligno das células, restaurando a expressão de genes silenciados envolvidos na diferenciação, senescência e apoptose. No

entanto, o seu papel preventivo na carcinogénese permanece duvidoso e existe o risco de potenciar o desenvolvimento de metástases. Entre as substâncias que afetam a atividade da HDAC, os inibidores parecem ser os mais prometedores. Alguns estudos demonstram que o aumento da acetilação de histonas pode estar envolvido na DA e que os inibidores de HDAC podem ser neuroprotetores, regulando as disfunções sinápticas e da memória nos modelos *in vitro* e *in vivo* da patologia. Por último, em estudos experimentais observou-se que os miRNAs são capazes de prolongar a vida em *Caenorhabditis elegans* e em ratos.(86)

5. Conclusões finais e perspetivas futuras

O envelhecimento populacional a nível mundial representa uma das transformações demográficas e sociais mais significativas do século XXI, com implicações transversais a todos os setores da sociedade. A promoção de um envelhecimento ativo e saudável ao longo do ciclo de vida tem sido um caminho apontado como resposta aos desafios relacionados com a longevidade e com o envelhecimento da população.(2)

O processo de envelhecimento produz importantes alterações no sistema nervoso central, como alterações neuroanatômicas, alterações na neurotransmissão e alterações neurofisiológicas.(13) O processo normal de envelhecimento está associado a declínios em certas capacidades sensoriais e habilidades cognitivas, como a perceção visual, a atenção dividida, a memória de trabalho, a velocidade de processamento, a inteligência fluída e a função executiva. Embora esses declínios ainda não sejam bem compreendidos, investigações recentes identificaram alterações na substância cinzenta e na substância branca, bem como alterações cerebrovasculares e ao nível da neurotransmissão, que podem contribuir para as alterações cognitivas observadas com o envelhecimento.(39)

As atividades do ritmo circadiano sofrem alterações à medida que as pessoas envelhecem. Vários estudos sugerem a presença de perturbações do ritmo circadiano no estágio pré-clínico das doenças neurodegenerativas. Portanto, a perturbação do ritmo circadiano pode ser considerada um marcador ou pródromo útil para as doenças neurodegenerativas. Evidências de estudos preliminares sugerem que a perturbação do ritmo circadiano, além de ser um sintoma da neurodegeneração, também pode ser um potencial fator de risco para o desenvolvimento da DA e DP.(104) É importante destacar o papel do sono, que é considerado um período vital para a depuração de A β do líquido cefalorraquidiano através do sistema glinfático. Recentemente, um estudo concluiu que a privação aguda de sono resulta numa maior carga amilóide no hipocampo, no giro para-hipocampal, no tálamo (especialmente no lado direito), no putâmen e no *precuneus* direito.(79)

As evidências atuais apontam para um conjunto de estratégias preventivas, como por exemplo: incentivar a educação, aprender novas línguas, aumentar as atividades intelectuais e de lazer (leitura, fazer palavras cruzadas, jogos de mesa), boa higiene do sono e alimentação saudável, prática de exercício físico regular, ser cauteloso (na locomoção e condução) e modificar os fatores de risco vascular. Igualmente, manter uma integração familiar e social (alargar as redes sociais, fazer voluntariado) e combater a depressão (atitude mental positiva e evitar o isolamento). Estas recomendações promovem o envelhecimento saudável e podem retardar os efeitos das doenças neurodegenerativas até que sejam desenvolvidos medicamentos preventivos ou modificadores da doença.(79,105)

O envelhecimento, sendo um processo tão complexo e heterogêneo, dificilmente será modificado por uma única abordagem. A abordagem multidimensional pode reduzir a taxa de declínio cognitivo e, eventualmente, retardar o início da demência. Até à data, três grandes estudos europeus foram concluídos: o *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability* (FINGER), o francês *Multidomain Alzheimer Preventive Trial* (MAPT) e o holandês *Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care* (PreDIVA). A intervenção multidimensional baseia-se na melhoria do estilo de vida e na adesão a tratamentos médicos para fatores de risco vasculares e doenças vasculares. Em conjunto, os estudos mostram que uma intervenção multidimensional no estilo de vida pode melhorar ou manter o desempenho cognitivo nos idosos em risco. Para investigar os efeitos na população mundial, inserida em diversos contextos culturais e geográficos, foi recentemente lançada a rede *World-Wide-FINGERS* (WW-FINGERS).(106)

Em 2017, uma nova fase do maior estudo clínico randomizado (2802 indivíduos com idade entre os 65 e os 94 anos) para estudar a importância do treino cognitivo, o *Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly* (ACTIVE), foi financiada pelo *National Institute on Aging* (NIA) nos EUA. Realizará um acompanhamento de 20 anos para determinar se a melhoria da cognição e da função diária observadas durante o estudo inicial de 10 anos resulta na redução a longo prazo da incidência de demência, dos anos de incapacidade, dos custos e da utilização do sistema de saúde, bem como no aumento dos anos de vida ativa na idade avançada.(107)

O NIA, reconhecendo que é possível interferir no envelhecimento, criou o *Interventions Testing Program* (ITP). O ITP testa dietas, substâncias ou outras intervenções para verificar se previnem doenças e se aumentam a longevidade em ratos. As principais descobertas do ITP são que o ácido nordihidroguaiarético, a aspirina e o 17- α -estradiol

aumentam a longevidade em ratos machos. A acarbose prolonga a vida útil, preferencialmente, em ratos machos. A rapamicina (inibidor mTOR) apresenta a evidência mais convincente para interferir no envelhecimento, tendo aumentado a longevidade em ratos de ambos os sexos.(91,93) No entanto, muito recentemente, um estudo concluiu que a suplementação com glicina também é capaz de aumentar a longevidade em ratos machos e fêmeas.(108)

O estudo *Targeting Aging with Metformin* (TAME) tem como objetivo principal não apenas avaliar os efeitos específicos da metformina, mas também testar um novo modelo de investigação clínica e impulsionar o desenvolvimento de medicamentos de nova geração. Assim, pretende-se interferir diretamente no envelhecimento e não apenas tratar doenças.(91)

Durante o envelhecimento há um aumento da prevalência das doenças crônico-degenerativas, que são as principais causas de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos, destacando-se os distúrbios neurológicos como a DA, a DP e o AVC. Pela primeira vez na história da humanidade, estudos com rigor científico começam a testar terapias com potencial de retardar o envelhecimento, bem como prevenir e tratar de forma mais efetiva as doenças relacionadas com a idade. Várias investigações tiveram sucesso em modelos animais e o grande desafio é replicar os resultados em humanos.

Os ensaios clínicos a decorrer, incluindo o *Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit* (DIAN-TU) e a *Alzheimer Prevention Initiative* (API), estão a investigar o efeito das terapias anti-amilóides. Os integrantes dos ensaios clínicos são indivíduos assintomáticos ou com sintomas ligeiros portadores de mutações genéticas de risco, sendo o objetivo dos ensaios determinar se o processo neurodegenerativo pode ser modificado ou se o início dos sintomas clínicos pode ser retardado.(53)

O envelhecimento e a senescência são processos complexos e regulados por vários fatores genéticos e ambientais. Numerosas biotecnologias de rejuvenescimento estão a ser utilizadas atualmente nos ensaios clínicos em humanos, incluindo imunoterapias direcionadas aos vários agregados (A β , tau, α -sinucleína) implicados nas doenças neurodegenerativas. As terapias senolíticas, principalmente com dasatinibe e quercetina, também têm vindo a ser estudadas com alguns resultados promissores. Um estudo mais recente usou o Navitoclax, um medicamento validado em modelos pré-clínicos que mostrou elevada atividade senolítica, modificando-o com uma galactose acetilada. O novo composto de segunda geração (chamado Nav-Gal) demonstrou uma ampla atividade senolítica seletiva e uma redução da toxicidade plaquetária causada pelo Navitoclax.(109)

O desenvolvimento da nanotecnologia e da tecnologia das iPSC vieram revolucionar a aplicação da terapia celular nas doenças neurodegenerativas. Por último, também a terapia genética, com a modulação da expressão de enzimas e de fatores neurotróficos, está em expansão e novas investigações surgirão nos próximos anos.

As mudanças demográficas irão transformar as sociedades do futuro, ficando os sistemas de saúde responsáveis por proporcionar qualidade de vida a milhões de idosos. A complexidade do envelhecimento requer abordagens holísticas para manter ou melhorar a saúde das pessoas. A interferência no envelhecimento pode também levantar várias questões éticas, como as consequências sociais e ambientais da longevidade extrema e o entendimento básico do que significa ser humano.

6. Referências bibliográficas

1. United Nations. World Population Prospects 2019: Highlights [Internet]. New York (USA): Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2019 [cited 2020 Mar 16]. Available from: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf
2. United Nations. World Population Ageing 2019 [Internet]. New York (US): Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2020 [cited 2020 Mar 16]. Available from: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf>
3. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
4. Alexander GE, Ryan L, Bowers D, Foster TC, Bizon JL, Geldmacher DS, Glisky EL. Characterizing cognitive aging in humans with links to animal models. *Front Ag Neurosci*. 2012 Sep 12;4:21. doi:10.3389/fnagi.2012.00021
5. Dykiert D, Der G, Starr JM, Deary IJ. Age Differences in Intra-Individual Variability in Simple and Choice Reaction Time: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012 Oct 11;7(10):e45759. doi:10.1371/journal.pone.0045759
6. Levin O, Fujiyama H, Boisgontier MP, Swinnen SP, Summers JJ. Aging and motor inhibition: A converging perspective provided by brain stimulation and imaging approaches. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jun 1;43:100–17. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.04.001
7. Mendonca G V., Pezarat-Correia P, Vaz JR, Silva L, Heffernan KS. Impact of Aging on Endurance and Neuromuscular Physical Performance: The Role of Vascular

- Senescence. *Sports Med.* 2017 Apr 26;47(4):583–98. doi:10.1007/s40279-016-0596-8
8. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature.* 2004 Aug 5;430(7000):631–9. doi:10.1038/nature02621
 9. Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):896–912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3
 10. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):505–17. doi:10.1016/S0140-6736(15)01124-1
 11. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017 Apr 3;13(4):217–31. doi:10.1038/nrneurol.2017.27
 12. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging.* 2019 May 1;11(9):2542–4. doi:10.18632/aging.101931
 13. Inouye SK. Neuropsychiatric Aspects of Aging. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 109.
 14. Ajtai B, Masdeu JC, Lindzen E. Structural Imaging using Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 446.
 15. Mufson EJ, Malek-Ahmadi M, Perez SE, Chen K. Braak staging, plaque pathology, and APOE status in elderly persons without cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2016;37:147–53. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.012
 16. Neltner JH, Abner EL, Jicha GA, et al. Brain pathologies in extreme old age. *Neurobiol Aging.* 2016;37:1–11. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.009
 17. Walhovd KB, Westlye LT, Amlien I, et al. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiol Aging.* 2011;32(5):916–32. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.013
 18. Farokhian F, Yang C, Beheshti I, Matsuda H, Wu S. Age-Related Gray and White Matter Changes in Normal Adult Brains. *Aging Dis.* 2017 Dec 1;8(6):899-909. doi:10.14336/AD.2017.0502.
 19. Pareek V, Rallabandi VS, Roy PK. A Correlational Study between Microstructural White Matter Properties and Macrostructural Gray Matter Volume Across Normal Ageing: Conjoint DTI and VBM Analysis. *Magn Reson Insights.* 2018 Oct 14;11. doi:10.1177/1178623X18799926.
 20. Cho K. Aging, Cerebrovascular Burden, and Cognitive Decline. *IntechOpen.* 2019 Oct 19. doi:10.5772/intechopen.89854
 21. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, et al. Human Hippocampal Neurogenesis

- Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*. 2018 Apr 5;22(4):589-99.e5. doi:10.1016/j.stem.2018.03.015
22. Knoth R, Singec I, Ditter M, et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One*. 2010 Jan 29;5(1):e8809. doi:10.1371/journal.pone.0008809
23. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1219-27. doi:10.1016/j.cell.2013.05.002
24. Ma CL, Ma XT, Wang JJ, et al. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav Brain Res*. 2017 Jan 15;317:332-9. doi:10.1016/j.bbr.2016.09.067
25. Lodato MA, Rodin RE, Bohrsen CL, et al. Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons [published correction appears in *Science*. 2018 Jul 6;361(6397):]. *Science*. 2018;359(6375):555-59. doi:10.1126/science.aao4426
26. Moreno-García A, Kun A, Calero O, Medina M, Calero M. An Overview of the Role of Lipofuscin in Age-Related Neurodegeneration. *Front Neurosci*. 2018 Jul 5;12:464. doi:10.3389/fnins.2018.00464
27. van den Beld AW, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, van der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):647-58. doi:10.1016/S2213-8587(18)30026-3.
28. Porges EC, Woods AJ, Edden RA, et al. Frontal Gamma-Aminobutyric Acid Concentrations Are Associated With Cognitive Performance in Older Adults. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017 Jan;2(1):38-44. doi:10.1016/j.bpsc.2016.06.004
29. de Oliveira PG, Ramos MLS, Amaro AJ, Dias RA, Vieira SI. Gi/o-Protein Coupled Receptors in the Aging Brain. *Front Aging Neurosci*. 2019 Apr 24;11:89. doi:10.3389/fnagi.2019.00089
30. Kumar A, Yegla B, Foster TC. Redox Signaling in Neurotransmission and Cognition During Aging. *Antioxid Redox Signal*. 2018 Jun 20;28(18):1724-45. doi:10.1089/ars.2017.7111.
31. Zanto TP, Gazzaley A. Attention and Ageing. In: Nobre AC, Kastner S, editors. *The Oxford Handbook of Attention*. Oxford: Oxford University Press; 2014. p. 927-71.
32. Lustig C, Lin Z. Memory: Behavior and Neural Basis. In: Schaie KW, Willis SL, editors, *Handbook of the Psychology of Aging*. 8th ed. Amsterdam: Academic Press; 2016. p. 147-63
33. Roberts KL, Allen HA. Perception and Cognition in the Ageing Brain: A Brief Review of the Short- and Long-Term Links between Perceptual and Cognitive Decline.

Front Aging Neurosci. 2016 Mar 1;8:39. doi:10.3389/fnagi.2016.00039

34. Maharani A, Dawes P, Nazroo J, Tampubolon G, Pendleton N; Sense-Cog WP1 group. Visual and hearing impairments are associated with cognitive decline in older people. *Age Ageing*. 2018;47(4):575-581. doi:10.1093/ageing/afy061

35. Baghel MS, Singh P, Srivas S, Thakur MK. Cognitive Changes with Aging. *Proc. Natl. Acad. Sci., India, Sect. B Biol. Sci.* 2017 Aug 24;89(3):765-73. doi:10.1007/s40011-017-0906-4

36. Mata R, Josef AK, Samanez-Larkin GR, Hertwig R. Age differences in risky choice: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Oct;1235:18-29. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06200.x

37. Mokhber N, Avan A, Delbari A, Shojaeianbabaei G, Azarpazhooh MR, Chaimowitz G. Ageing and Cognitive Function: A Mini-Review". *EC Neurology [Internet]*. 2019 Jun 24 [cited 2020 Apr 15];11(7):475-80. Available from: <https://www.econicon.com/ecne/pdf/ECNE-11-00528.pdf>

38. X- Shafto MA, Tyler LK. Language in the aging brain: The network dynamics of cognitive decline and preservation. *Science*. 2014 Oct 30;346(6209):583-7. doi:10.1126/science.1254404

39. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013 Nov;29(4):737-52. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002

40. Chee MW, Chen KH, Zheng H, et al. Cognitive function and brain structure correlations in healthy elderly East Asians. *Neuroimage*. 2009 May 15;46(1):257-69. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.036.

41. Hartberg CB, Sundet K, Rimol LM, Haukvik UK, Lange EH, Nesvåg R, et al. Brain Cortical Thickness and Surface Area Correlates of Neurocognitive Performance in Patients with Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Healthy Adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*. Cambridge University Press. 2011 Oct 3 ;17(6):1080-93. doi:10.1017/S1355617711001081

42. Papp KV, Kaplan RF, Springate B, Moscufo N, Wakefield DB, Guttmann CR, Wolfson L. Processing speed in normal aging: effects of white matter hyperintensities and hippocampal volume loss. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2014;21(2):197-213. doi:10.1080/13825585.2013.795513

43. Nadkarni NK, Nunley KA, Aizenstein H, et al. Association between cerebellar gray matter volumes, gait speed, and information-processing ability in older adults enrolled in the Health ABC study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Aug;69(8):996-1003. doi:10.1093/gerona/glt151

44. O'Shea A, Cohen RA, Porges EC, Nissim NR, Woods AJ. Cognitive Aging and the Hippocampus in Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2016 Dec 8;8:298.

doi:10.3389/fnagi.2016.00298

45. Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Jan 9;19(1). doi:10.1007/s11910-019-0917-z
46. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement.* 2018 Sep 14;S1552-5260(18)33491-5. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.219
47. Ianov L, Rani A, Beas BS, Kumar A, Foster TC. Transcription Profile of Aging and Cognition-Related Genes in the Medial Prefrontal Cortex. *Front Aging Neurosci.* 2016 May 17;8:113. doi:10.3389/fnagi.2016.00113
48. Ianov L, De Both M, Chawla MK, et al. Hippocampal Transcriptomic Profiles: Subfield Vulnerability to Age and Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2017 Dec 8;9:383. doi:10.3389/fnagi.2017.00383
49. Starnawska A, Tan Q, McGue M, et al. Epigenome-Wide Association Study of Cognitive Functioning in Middle-Aged Monozygotic Twins. *Front Aging Neurosci.* 2017 Dec 12;9:413. doi:10.3389/fnagi.2017.00413
50. Barter JD, Foster TC. Cellular and Molecular Mechanisms for Age-Related Cognitive Decline. In: Heilman KM, Nadeau SE, editors. *Cognitive Changes and the Aging Brain.* Cambridge: Cambridge University Press; 2019. p. 16-27. doi:10.1017/9781108554350.003
51. Davis M, O Connell T, Johnson S, et al. Estimating Alzheimer's Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(8):777-88. doi:10.2174/1567205015666180119092427
52. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019 Aug 2;14(1):32. doi:10.1186/s13024-019-0333-5
53. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25:59-70. doi:10.1111/ene.13439
54. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing [published correction appears in *Nat Genet.* 2019 Sep;51(9):1423-24]. *Nat Genet.* 2019;51(3):414-30. doi:10.1038/s41588-019-0358-2
55. Braak H, Del Tredici K. The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain.* 2015;138(10):2814-33. doi:10.1093/brain/awv236
56. Weis S, Sonnberger M, Dunzinger A, Voglmayr E, Aichholzer M, Kleiser R, et al. *Imaging Brain Diseases.* Vienna: Springer; 2019. Chapter 32, Neurodegenerative Diseases: Alzheimer Disease (AD); p. 897–931. doi:10.1007/978-3-7091-1544-2_32

57. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. *Acta Med Port* 2019 Oct;32(10):661–70. doi:10.20344/amp.11978
58. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2019 Aug 24;36(1):1-12. doi:10.1016/j.cger.2019.08.002
59. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020 Jan;27(1):27-42. doi:10.1111/ene.14108
60. Cuenca L, Gil-Martinez AL, Cano-Fernandez L, Sanchez-Rodrigo C, Estrada C, Fernandez-Villalba E, Herrero MT. Parkinson's disease: a short story of 200 years. *Histol Histopathol*. 2019 Jun;34(6):573-91. doi:10.14670/hh-18-073
61. Weis S, Sonnberger M, Dunzinger A, Voglmayr E, Aichholzer M, Kleiser R, et al. *Imaging Brain Diseases*. Vienna: Springer; 2019. Chapter 37, Neurodegenerative Diseases: Parkinson Disease; p. 1001-20. doi:10.1007/978-3-7091-1544-2_37
62. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J. AVC Isquémico Profilaxia e Tratamento Informação para médicos hospitalares e medicina ambulatoria [Internet]. European Stroke Initiative, Recomendações 2003 [cited 2020 Mar 16]. Available from: http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/EUSI_recommendations_flyer_portugal.pdf
63. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, Khalessi AA. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery*. 2019 Jul 1;85(suppl_1):S4-S8. doi:10.1093/neuros/nyz042
64. Wang MM. CADASIL. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:733-43. doi:10.1016/B978-0-444-64076-5.00047-8
65. Poli L, Costa P, Morotti A. Acute Stroke. *Semin Neurol*. 2019 Feb;39(1):61-72. doi:10.1055/s-0038-1676992
66. Fff Mansfield A, Inness EL, Mcilroy WE. Stroke. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:205-28. doi:10.1016/B978-0-444-63916-5.00013-6
67. Lendahl U, Nilsson P, Betsholtz C. Emerging links between cerebrovascular and neurodegenerative diseases-a special role for pericytes. *EMBO Rep*. 2019 Nov 5;20(11):e48070. doi:10.15252/embr.201948070
68. Weis S, Sonnberger M, Dunzinger A, Voglmayr E, Aichholzer M, Kleiser R, et al. *Imaging Brain Diseases*. Vienna: Springer; 2019. Chapter 18, Vascular Disorders: Ischemia–Infarction–Stroke; p. 473-97. doi:10.1007/978-3-7091-1544-2_18
69. Yates LA, Ziser S, Spector A, Orrell M. Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2016 Nov;28(11):1791–806

70. Yang YC, Boen C, Gerken K, Li T, Schorpp K, Harris KM. Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jan 19;113(3):578-83. doi:10.1073/pnas.1511085112
71. Lll Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6
72. Edwards JD, Fausto BA, Tetlow AM, Corona RT, Valdés EG. Systematic review and meta-analyses of useful field of view cognitive training. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jan;84:72-91. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.11.004
73. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Jan;72(1):30-43. doi:10.1038/ejcn.2017.58
74. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Mar 2;73(3):318-26. doi:10.1093/gerona/glx227
75. Keenan TD, Agrón E, Mares JA, Clemons TE, van Asten F, Swaroop A, et al. Adherence to a Mediterranean diet and cognitive function in the Age-Related Eye Disease Studies 1 & 2. *Alzheimer's Dement*. 2020 Apr 13. doi:10.1002/alz.12077
76. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab*. 2018 Jun 5;27(6):1176-99. doi:10.1016/j.cmet.2018.05.011
77. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Feb;19(2):63-80. doi:10.1038/nrn.2017.156
78. Marti-Nicolovius M, Arevalo-Garcia R. Envejecimiento y memoria: efectos de la restricción calórica. *Rev Neurol*. 2018 Jun 16;66(12):415-22. doi:10.33588/rn.6612.2017516
79. Shea Y-F, DeKosky ST. Preventing Cognitive Decline and Dementia. In: Heilman KM, Nadeau SE, editors. *Cognitive Changes and the Aging Brain*. Cambridge: Cambridge University Press; 2019. p. 291–306. doi:10.1017/9781108554350.019
80. Erickson KI, Hillman CH, Kramer AF. Physical activity, brain, and cognition. *Curr Opin Behav Sci*. 2015;4:27–32. doi:10.1016/j.cobeha.2015.01.005
81. Liu-Ambrose T, Barha C, Falck RS. Active body, healthy brain: Exercise for healthy cognitive aging. *Int Rev Neurobiol*. 2019;147:95-120. doi:10.1016/bs.irn.2019.07.004
82. Van Skike CE, Lin AL, Roberts Burbank R, et al. mTOR drives cerebrovascular, synaptic, and cognitive dysfunction in normative aging. *Aging Cell*. 2020 Jan;19(1):e13057. doi:10.1111/acel.13057
83. Schreiber KH, Arriola Apelo SI, Yu D, et al. A novel rapamycin analog is highly

selective for mTORC1 in vivo. *Nat Commun.* 2019 Jul 19;10(1):3194. Published 2019 Jul 19. doi:10.1038/s41467-019-11174-0

84. Arriola Apelo SI, Lamming DW. Rapamycin: An InhibiTOR of Aging Emerges From the Soil of Easter Island. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016 Jul;71(7):841-9. doi:10.1093/gerona/glw090

85. Wahl D, Bernier M, Simpson SJ, de Cabo R, Le Couteur DG. Future directions of resveratrol research. *Nutr Healthy Aging.* 2018 Jun 15;4(4):287-90. doi:10.3233/NHA-170035

86. Vaiserman AM, Lushchak OV, Koliada AK. Anti-aging pharmacology: Promises and pitfalls. *Ageing Res Rev.* 2016 Nov;31:9-35. doi:10.1016/j.arr.2016.08.004

87. Andrade S, Ramalho MJ, Pereira MDC, Loureiro JA. Resveratrol Brain Delivery for Neurological Disorders Prevention and Treatment. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 20;9:1261. doi:10.3389/fphar.2018.01261

88. Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules: The In Vivo Evidence. *Cell Metab.* 2018 Mar 6;27(3):529-47. doi:10.1016/j.cmet.2018.02.011

89. Ingram DK, Roth GS. Calorie restriction mimetics: can you have your cake and eat it, too? *Ageing Res Rev.* 2015 Mar;20:46-62. doi:10.1016/j.arr.2014.11.005

90. Son DH, Park WJ, Lee YJ. Recent Advances in Anti-Aging Medicine. *Korean J Fam Med.* 2019 Sep;40(5):289-96. doi:10.4082/kjfm.19.0087

91. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab.* 2016 Jun 14;23(6):1060-65. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.011

92. Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(4):1225-36. doi:10.3233/JAD-180263

93. Wahl D, Anderson RM, Le Couteur DG. Anti-aging therapies, cognitive impairment and dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 May 24;glz135. doi:10.1093/gerona/glz135

94. Strong R, Miller RA, Antebi A, et al. Longer lifespan in male mice treated with a weakly estrogenic agonist, an antioxidant, an α -glucosidase inhibitor or a Nrf2-inducer. *Aging Cell.* 2016 Oct;15(5):872-84. doi:10.1111/accel.12496

95. Wirth M, Benson G, Schwarz C, et al. The effect of spermidine on memory performance in older adults at risk for dementia: A randomized controlled trial. *Cortex.* 2018 Dec;109:181-8. doi:10.1016/j.cortex.2018.09.014

96. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med.* 2018 Aug;24(8):1246-56. doi:10.1038/s41591-018-

0092-9

97. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease [published correction appears in EBioMedicine. 2020 Feb;52:102595]. EBioMedicine. 2019 Sep 18;47:446-56. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.069
98. Zhang P, Kishimoto Y, Grammatikakis I, et al. Senolytic therapy alleviates A β -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. Nat Neurosci. 2019 May;22(5):719-28. doi:10.1038/s41593-019-0372-9
99. Dominguez LJ, Barbagallo M. Anti-aging: Myth or Reality. Reference Module in Biomedical Sciences. 2019. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.11370-4
100. Ali T, Rahman SU, Hao Q, et al. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation. J Pineal Res. 2020 May 6. doi:10.1111/jpi.12667
101. Kang S, Moser VA, Svendsen CN, Goodridge HS. Rejuvenating the blood and bone marrow to slow aging-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. Commun Biol. 2020 Feb 13;3(1):69. doi:10.1038/s42003-020-0797-4
102. Brooks RW, Robbins PD. Treating Age-Related Diseases with Somatic Stem Cells. Adv Exp Med Biol. 2018;1056:29-45. doi:10.1007/978-3-319-74470-4_3
103. Vaiserman A, De Falco E, Koliada A, Maslova O, Balistreri CR. Anti-ageing gene therapy: Not so far away? Ageing Res Rev. 2019 Dec;56:100977. doi:10.1016/j.arr.2019.100977
104. Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):307-18. doi:10.1016/S1474-4422(18)30461-7
105. Nunes, B. Envelhecer com Saúde - Guia para melhorar a sua saúde física e psíquica. Lisboa: Lidel; 2008
106. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. J Prev Alzheimers Dis. 2020;7(1):29-36. doi:10.14283/jpad.2019.41
107. Willis S, Rebok G. OVERVIEW OF THE ACTIVE STUDY AT 20 YEARS. Innov Aging. 2019;3(Suppl 1):S432. Published 2019 Nov 8. doi:10.1093/geroni/igz038.1616
108. Miller RA, Harrison DE, Astle CM, et al. Glycine supplementation extends lifespan of male and female mice. Aging Cell. 2019 Jun;18(3):e12953. doi:10.1111/acel.12953
109. González-Gualda E, Pàez-Ribes M, Lozano-Torres B, et al. Galacto-conjugation of

Navitoclax as an efficient strategy to increase senolytic specificity and reduce platelet toxicity. *Aging Cell.* 2020 Apr;19(4):e13142. doi:10.1111/accel.13142