

Efeitos do envelhecimento sobre o encéfalo

*Tales Alexandre Aversi-Ferreira**

*Humberto Gabriel Rodrigues***

*Luice Rezende Paiva****

Resumo

O aumento da proporção de idosos tem se configurado como um fenômeno global. O envelhecimento é um processo irreversível, que ocorre durante toda a vida, do nascimento à morte, e é acompanhado do declínio das funções biológicas da maior parte dos órgãos, como a redução do fluxo renal, do débito cardíaco, da tolerância à glicose, da capacidade vital dos pulmões, da massa corpórea e da imunidade celular, além do declínio em algumas habilidades intelectuais, associativas e motoras. O processo de envelhecimento é extremamente complexo e multifatorial e o estudo das bases moleculares desse fenômeno tem gerado um grande número de teorias, destacando-se as teorias estocásticas, baseadas no acúmulo aleatório de moléculas com alterações estruturais ou funcionais, e as teorias não estocásticas, relacionadas com mecanismos programados no genoma de cada organismo. Este trabalho busca contextualizar o envelhecimento cerebral através do córtex, já que é a principal estrutura do sistema neural no que se refere às funções sensoriais, motoras e associativas. Com o envelhecimento ocorrem

modificações morfofisiológicas, como a diminuição de neurônios corticais e do volume do núcleo dos neurônios, o que provoca patologias, como a perda de memória, o mal de Alzheimer e outras demências.

Palavras-chave: Envelhecimento cerebral. Neocórtex. Demências. Envelhecimento. Doença de Alzheimer.

* Doutor em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia. Professor Adjunto do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás.

** Mestrando em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia. Especialização em Genética e Bioquímica pela Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros.

*** Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Goiás.

Recebido em dez. 2007 e avaliado em abr. 2008

Introdução

Segundo Tavares et al. (2007), o aumento da proporção de idosos tem se configurado como um fenômeno global. Na população brasileira, o segmento etário que mais cresce é o do idoso. De acordo com o Instituto de Geografia e Estatística (2002), entre 1991 e 2000 o número de habitantes com sessenta anos e mais aumentou 2,5 vezes (35%) em comparação com o restante da população do país (14%). Atualmente, 15 milhões de pessoas têm mais de sessenta anos; o Brasil é considerado o sexto país no mundo com o maior número de idosos, em torno de 32 milhões, e em 2025 serão dois bilhões de pessoas com mais de sessenta anos em todo o mundo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

Existe uma preocupação voltada para o envelhecimento saudável (ganho de idade) em detrimento do envelhecimento associado a estados patológicos (senilidade). É, então, razoável pensar em aspectos preventivos em relação ao envelhecimento, que é um processo crônico-degenerativo tempo-dependente de natureza estocástica e com alguns determinantes genéticos, pelo qual cada vez mais pessoas estarão fadadas a passar (ARKING, 1998).

Para Ponte (1996), o envelhecimento é um processo irreversível, que ocorre durante toda a vida, do nascimento à morte, e é acompanhado pelo declínio das funções biológicas da maior parte dos órgãos, como a redução do fluxo renal, do débito cardíaco, da tolerância à glicose, da capacidade vital dos pulmões, da massa corpórea e da imunidade celular (VITORELLI; PESSINI; SILVA, 2005). A velhice saudável, no entanto, não depende só de

fatores biológicos, mas também de fatores psicológicos, como laços afetivos satisfatórios, tolerância ao estresse, espontaneidade e otimismo (GAVIÃO, 2000). Segundo Pereira et al. (2004), o envelhecer depende significativamente do estilo de vida e não é uniforme, pois o organismo envelhece como um todo, ao passo que seus órgãos, tecidos, células e estruturas subcelulares apresentam desgaste diferenciado com o passar da idade.

De acordo com o trabalho de Silva (2007), o processo de envelhecimento é extremamente complexo e multifatorial e, pela sua natureza multidisciplinar, o estudo das bases moleculares desse fenômeno tem gerado um grande número de teorias e uma vasta literatura, destacando-se as teorias “estocásticas”, baseadas no acúmulo aleatório de moléculas com alterações estruturais e/ou funcionais, e as teorias “não estocásticas”, relacionadas com mecanismos programados no genoma de cada organismo (LUKIW, 2007; LEE et al., 2006). Dentre as teorias estocásticas se incluem a dos radicais livres (RL), lesão mitocondrial, alteração do colágeno, lesão de membrana, mutação genética e “erro catastrófico” na síntese de proteínas, e as teorias neuroendócrina e imunológica (LETIEMBRE et al., 2007). Com relação às teorias não estocásticas podemos mencionar a teoria da senescência programada, proposta por Hayflic (1968), que se baseia na deterioração do programa genético que regula o desenvolvimento celular.

O envelhecimento dos tecidos é resultado das mudanças das células renováveis para não renováveis, com uma diminuição marcada da capacidade de regeneração celular (MCARDLE; KATCH; KATCH, 1998). O envelhecimento fisiológico

compreende uma série de alterações nas funções orgânicas e mentais devidas exclusivamente aos efeitos da idade avançada sobre o organismo, levando a que o organismo perca a capacidade de manter o equilíbrio homeostático e que todas as funções fisiológicas gradualmente comecem a declinar (STRAUB et al., 2001). Caramelli e Barbosa (2002) citam como consequência das alterações celulares nos tecidos a diminuição do peso e volume dos órgãos, em virtude da substituição das células mortas por tecido cicatricial, atrofia desigual e desarmônica, diminuição da vascularização capilar dos tecidos; diminuição da água total existente no organismo à custa de água intracelular e, por último, aumento da quantidade de gordura corporal.

Com o aumento da média de vida da população, é mais comum o aparecimento de doenças associadas ao envelhecimento, tal como a doença de Alzheimer (DA) (SMITH, 1999). É comum a noção equivocada de que todas as pessoas de idade avançada tornam-se senis, e muitas vezes o estado de confusão é atribuído ao “envelhecimento” quando a causa pode ser alguma outra doença. Embora ocorram alterações no sistema neural, não se pode assumir que a senilidade é uma consequência normal do processo de envelhecimento (AVERSI-FERREIRA et al., 2004). A DA é a maior causa de demência no idoso e está associada diretamente ao envelhecimento (DIAMANDIS et al., 2000) e à deficiência da atividade do sistema neural, principalmente das atividades cerebrais, significando que uma desordem neuronal progressiva está acontecendo (BOTTINO et al., 2002).

O sistema neural é a estrutura mais complexa conhecida pelo homem e, apesar dos avanços científicos, muitas questões ainda restam sem respostas e muitas perguntas devem ser efetuadas, principalmente quanto ao seu envelhecimento e implicações (AVERSI-FERREIRA et al., 2004).

O tecido neural é composto basicamente de dois tipos celulares, que são os neurônios e as células gliais ou da neuroglia, sendo o neurônio a unidade funcional fundamental, com a função básica de receber, processar e enviar informações (MACHADO, 2000). O sistema nervoso central funciona como mecanismo principal nas decodificações do processo de envelhecimento, que promove uma série de alterações anatômicas e químicas no encéfalo e medula. Algumas alterações anatômicas e químicas têm sido estudadas profundamente e com utilização de equipamentos mais precisos (TRELLES, 1986).

O córtex é a principal estrutura do sistema neural no que se refere às funções sensoriais, motoras e associativas (SUPER; SORIANO; UYLINGS, 1998). Desde o começo do século XX, numerosas questões sobre a origem, evolução e função do córtex têm sido esclarecidas, mas muitas ainda não podem ser respondidas (BROCCOLI, 1999). No córtex cerebral podem ser distinguidas diversas áreas, com limites e funções relativamente definidos. A diferença entre elas reside na espessura e composição das camadas celulares e na quantidade de fibras nervosas que chegam ou partem de cada uma (AVERSI-FERREIRA et al., 2004).

O envelhecimento normal do cérebro pode ser acompanhado de alterações men-

tais superponíveis às de uma demência incipiente, levando aos problemas de diagnóstico diferencial, especialmente com a doença de Alzheimer. Embora se tenham estabelecido em consenso, para a DA, critérios neuropsicológicos, patológicos e de neuroimagem para diferenciação entre o normal e o patológico, o diagnóstico dos problemas cognitivos leves de cada indivíduo idoso continua representando um desafio (DAMASCENO, 1999).

Para Westerbreg et al. (2002), as doenças crônico-degenerativas, como a doença de Parkinson, e as alterações cognitivas, como ocorre na doença de Alzheimer, também passaram a ser mais incidentes na velhice. A doença de Parkinson é reconhecida como um dos distúrbios neurológicos mais comuns nos idosos, que acomete principalmente o sistema motor e cuja causa ainda é desconhecida, notando-se que ocorre uma diminuição de dopamina produzida na substância negra. Na doença de Alzheimer os fusos neurofibrilares são considerados fundamentais para seu desenvolvimento e para sua gravidade (ALMEIDA, 1997), além da presença do alelo E-4 do gene 19 da apolipoproteína E representar também um fator de risco para seu desenvolvimento (DAMASCENO, 1999).

Segundo Mangone e Sanguinetti (1997), com o avançar da idade acelera-se o processo de atrofia cerebral, com dilatação de sulcos e ventrículos, perda de neurônios, presença de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, depósitos de proteína β -amilóide e degeneração granulovacuolar, os quais aparecem

precocemente nas regiões temporais mediais e parietais e espalham-se por todo o neocórtex. De acordo com Ericsson, Poston e Foreyt (1993), certa lentidão de percepção, memória e raciocínio parece ser uma consequência normal do envelhecimento, porém há evidências de que exercícios físicos e mentais contínuos e moderados são úteis à manutenção das capacidades cognitivas. Tem-se a necessidade de discernir com precisão entre os efeitos diferenciais da senescência e da senilidade, para que o envelhecimento não seja diagnosticado e tratado como doença ou que as patologias deixem de receber o devido tratamento (PAPALÉO; PONTES, 1996; PASCHOAL, 1996a).

Como o aumento de idosos gera demandas sociais relativas a esta faixa etária, justifica-se o estudo como uma forma de compreender alguns dos fatores intervenientes no complexo processo de envelhecimento e suas consequências no cérebro.

Neste trabalho realiza-se uma revisão bibliográfica sobre as principais alterações morfológicas e fisiológicas advindas do envelhecimento, no que se refere às estruturas cerebrais, principalmente do neocórtex, que é caracterizado pelas funções sensoriais, motoras e associativas mais avançadas. Demências de difícil etiologia podem ter sua origem em processos normais do envelhecimento; assim, se essa hipótese se tornar teoria, muitas explicações das causas de demências podem ter sua origem ainda em tenra idade, portanto pode ser evitada sua instalação e/ou retardado seu tempo de início.

O envelhecimento demográfico

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 2002 mostram que entre 1991 e 2000 o número de habitantes com sessenta anos e mais de idade aumentou 2,5 vezes (35%) se comparado com o restante da população do país (14%). De acordo com publicações das Nações Unidas, (2001), o Brasil é considerado o sexto país do mundo com maior número de idosos (Tab. 1).

Tabela 1 - Número absoluto de pessoas (em milhões) acima de sessenta anos de idade em países com população total perto ou acima de cem milhões (em 2002)

Países	2002	2025
China	134,2	287,5
Índia	81,0	168,5
Estados Unidos da América	46,9	86,1
Federação Russa	26,2	35,0
Indonésia	17,1	33,4
Brasil	14,1	32,7
Paquistão	8,6	18,3
México	7,3	17,7
Bangladesh	7,2	17,6
Nigéria	5,7	11,4

Fonte: Nações Unidas, (2001).

Segundo a OMS (1999), o idoso é o indivíduo que ultrapassa os 65 anos de idade. No Brasil, como a expectativa de vida é mais baixa que em outros países mais desenvolvidos, determinou-se que seria considerada idosa a pessoa com sessenta anos ou mais.

Senescência e senilidade

O envelhecimento pode resultar em dois processos diferentes, denominados

“senescência” e “senilidade”, conceitos que devem ser diferenciados. Caracteriza-se o envelhecimento como senescência, o que resulta de uma interação complexa de fatores genéticos, metabólicos, hormonais, imunológicos e estruturais, agindo sobre níveis moleculares, celulares, histológicos e orgânicos; é caracterizado pelos efeitos biológicos ou anatomofisiológicos do envelhecimento, quando ocorre a diminuição da capacidade de reparação biológica. Por sua vez, senilidade é um processo que se refere às alterações produzidas pelas afecções, incluindo debilidade ou deterioração do corpo e/ou da mente (KAPLAN; SADOCK, 1990; ARKING, 1998; PAPA-LÉO NETTO, 2002).

O processo de envelhecimento populacional ocorrido nas sociedades ocidentais modernas gerou um problema social, pois o acometimento de doenças crônicas e as incapacidades funcionais nos idosos têm sido mais difíceis de prevenir do que evitar as mortes (OMS, 1998). Ademais, o cuidado da população idosa representa um desafio para o sistema de saúde, uma vez que há maior ocorrência de doenças crônicas e incapacitantes nesta faixa etária em comparação às outras (LIMA-COSTA; BARRETO; GIATTI, 2003; CALDAS, 2003).

Teorias sobre o envelhecimento

Para Mota, Figueiredo e Duarte, (2004), as diversas teorias sobre o envelhecimento podem ser operacionalmente divididas em duas categorias gerais: teorias estocásticas e teorias genéticas.

As teorias estocásticas sugerem que a perda de funcionalidade que acompanha o fenômeno do envelhecimento é causa-

da pela acumulação aleatória de lesões, associadas à ação ambiental, em moléculas vitais, o que provoca um declínio fisiológico progressivo (CRISTOFALO; GERHARD; PIGNOLO, 1994). Várias teorias estão incluídas neste grupo, entre as quais se destacam a das mutações somáticas, a do erro-catástrofe, a da reparação do DNA, a da quebra de ligações, a da glicosilação avançada e a teoria do estresse oxidativo.

A teoria das mutações somáticas, uma das primeiras tentativas de compreensão do fenômeno de envelhecimento no nível molecular, surgiu da constatação de que doses de radiações subletais são frequentemente acompanhadas por uma diminuição do tempo de vida (CURTIS, 1963).

Proposta por Orgel (1963), a teoria do erro-catástrofe do envelhecimento celular postula que os erros na síntese de uma proteína podem ser utilizados na síntese de outras proteínas, levando a uma diminuição progressiva da fidelidade e à eventual acumulação de proporções de proteínas aberrantes, potencialmente letais (MOTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004). Esses erros assumem significado especial quando afetam proteínas envolvidas na síntese de DNA, resultando na perda de fidelidade do DNA replicado; conseqüentemente, aumentam as mutações somáticas e originam-se, eventualmente, patologias e disfunção celular (MARTIN; HOEHN; NORWOOD, 1980).

Hart e Setlow (1963) desenvolveram a teoria da reparação do DNA, a qual, de acordo com estes autores, concebe que é a velocidade de reparação do DNA que determina o tempo de vida de indivíduos

de espécies diferentes e entre indivíduos da mesma espécie.

O pressuposto de que a acumulação de proteínas modificadas pode levar à incapacidade funcional da célula normal foi defendido pela teoria da quebra de ligações (CRISTOFALO; GERHARD; PIGNOLO, 1994). Esta teoria teve origem na constatação de que um aumento da quebra de ligações em macromoléculas, como o DNA, o colágeno e a elastina, com a idade está associado ao declínio dos processos fisiológicos. A quebra de ligações das proteínas pela glicosilação pode ser uma das causas do fenômeno de envelhecimento celular (LEE; CERAMI, 1990).

As reações de glicosilação na modificação de proteínas são, atualmente, consideradas um dos principais mecanismos responsáveis pelo fenômeno de envelhecimento celular. A teoria da glicosilação sugere que a modificação de proteínas pela glicose e a associação de reações de Maillard levam à formação de ligações cruzadas graduais no colágeno que são características nos indivíduos idosos (CERAMI, 1985; MORRISON et al., 1994). Postula que as ligações cruzadas formadas no colágeno, causadas pelo elevado nível de glicemia e de glicose tecidual, conduzem à deterioração estrutural e funcional dos tecidos (HAYOZ et al., 1998).

A teoria do estresse oxidativo, ou teoria dos radicais livres (metabólitos reativos do oxigênio – MROS), é, dentre as teorias sobre o envelhecimento, uma das mais conhecidas, sendo considerada por muitos pesquisadores a explicação mais convincente para várias das alterações degenerativas associadas ao envelheci-

mento (NOHL, 1993; FUKAGAWA, 1999; KRAUSE, 2007). O envolvimento dos metabólitos reativos de oxigênio no fenômeno de envelhecimento e na doença foi proposto pela primeira vez por Harman em 1966 (HARMAN, 1966, apud MOTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004), o qual considera o envelhecimento como o resultado da acumulação de lesões moleculares provocadas pelas reações dos RL nos componentes celulares ao longo da vida, o que conduz à perda de funcionalidade e a doenças com o aumento da idade, levando à morte (HARMAN, 1991).

As teorias genéticas salientam a determinante participação dos genes no processo de envelhecimento sem negar a importância das influências ambientais na longevidade (MOTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004). Entre as teorias genéticas ou não estocásticas estão incluídas a teoria do envelhecimento celular, ou senescência programada, a teoria dos telômeros, a teoria da mutagênese intrínseca, a teoria neuroendócrina e a teoria imunológica.

A teoria da senescência programada, proposta por Hayflic (HAYFLIC, 1968 apud SILVA, 2007), baseia-se na deterioração do programa genético que regula o desenvolvimento celular. A existência de um único gene responsável pelo envelhecimento em humanos parece pouco provável, apesar de já terem sido identificados alguns genes relacionados com doenças específicas de idades avançadas. Certos alelos específicos do gene da apolipoproteína E estão associados a um aumento do risco de desenvolvimento tardio da doença de Alzheimer (CURTSINGER et al., 1995). Em humanos normais, a investigação dos gerontogenes tem permitido identificar

genes responsáveis pelo desenvolvimento de doenças associadas à idade, mas não genes específicos do processo de envelhecimento, como acontece em organismos mais simples, como em nematóides e em leveduras (MOTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004).

A existência de um tempo de vida finito nas células eucarióticas normais e a capacidade das células cancerosas em superá-lo podem depender dos telômeros, de acordo com a teoria dos telômeros (MARX, 1994). O envelhecimento associa-se a uma desaceleração da multiplicação celular e à menor reposição das células que morrem. As estruturas relacionadas a essa reposição, permitindo a integridade dos cromossomos durante a divisão celular, são os telômeros, e a enzima que adiciona uma repetição de DNA nestes e, desse modo, restaura a capacidade de multiplicação celular, retardando o envelhecimento dos tecidos, é a telomerase (BLACKBURN, 1997). Com o passar do tempo a função da telomerase declina e os telômeros se encurtam; assim, após centenas de divisões celulares, as pontas dos cromossomos ficarão danificadas, podendo os genes situados próximos aos telômeros ser deletados, e o encurtamento dos telômeros ocorre porque a maior parte das células somáticas normais não sintetiza telomerase (KURENOVA; MASON, 1997; BLACKBURN, 1997). Marx (1994) afirma que, no entanto, a síntese de telomerase é ativada nas células cancerosas, o que poderá contribuir para a capacidade destas de se dividirem continuamente.

A teoria da mutagênese intrínseca, proposta por Burnet em 1974, considera que a longevidade das diferentes espécies

animais difere em virtude de uma constituição genética específica, que regula a fidelidade do seu material genético e sua replicação. De acordo com esta teoria, a longevidade do animal depende do menor número de erros na replicação do seu DNA celular e da capacidade das respectivas enzimas reparadoras do DNA (CRISTOFALO; GERHARD; PIGNOLO, 1994; MARTIN; HOEHN; NORWOOD, 1980).

Uma das teorias genéticas do envelhecimento mais relevantes é a teoria neuroendócrina (FINCH, 1994), que constitui uma hipótese alternativa para explicar a degeneração funcional associada à idade. De acordo com esta teoria, o nível de envelhecimento é resultado do declínio de diversos hormônios do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, que controla o sistema reprodutor, o metabolismo e outros aspectos do funcionamento normal de um organismo (CRISTOFALO; GERHARD; PIGNOLO, 1994; FINCH, 1994; LEVIN, 2001; MILLER, 1994a; SONNTAG et al., 1999).

Segundo Mota, Figueiredo e Duarte, (2004) a teoria imunológica, criada por Walford (1969), aborda as alterações nas respostas imunológicas associadas à idade. Estudos com humanos e roedores idosos evidenciam declínios em vários aspectos da proteção imunológica, incluindo a formação de auto-anticorpos com elevada afinidade, diminuição da resposta das células T aos antígenos e menor resistência a infecções e a doenças (CRISTOFALO; GERHARD; PIGNOLO, 1994; ERNST et al., 1990; MILLER, 1994b; MILLER, 1994c).

Paschoal (1996b) afirma não ser possível ter uma única definição de envelhecimento que tenha utilidade em diferentes contextos, pois esse conceito guarda relação com o campo de pesquisa e o objeto de interesse. Portanto, o envelhecimento pode ser compreendido por processos biológicos, sociais, intelectuais, econômicos, funcionais e cronológicos. Por sua vez, Madureira et al. (2005) registram que o envelhecimento é um processo fisiológico que não está, necessariamente, ligado à idade cronológica.

Alterações morfofisiológicas derivadas do envelhecimento

Para Hoeman (2000), viver mais tempo aumenta a probabilidade em 80% de se contrair uma ou mais doenças crônicas, bem como limitações físicas incapacitantes. Acrescenta que em muitos casos é difícil distinguir quando se trata de alterações decorrentes do processo de envelhecimento ou de manifestações patológicas. Segundo Argimon e Montes (2004), com o envelhecimento há uma tendência à ocorrência natural de patologias e alterações relacionadas com a idade, gerando aumento na vulnerabilidade às doenças, entre as quais as demências têm posição de destaque.

Existe de fato uma relação estreita entre incapacidades e idosos, mas, para Zimmerman (2000), as três condições mais frequentes dessas incapacidades em pessoas com mais de 65 anos são artropatias, hipertensão arterial sistêmica e cardiopatias, numa relação de prevalência de 47,2%, 41,4% e 30,4%, respectivamente.

Silva (2007) afirma que durante o processo de envelhecimento ocorrem diversas alterações macro e microscópicas no encéfalo, as quais incluem o peso e o volume do órgão; o aspecto dos giros e sulcos; o volume dos ventrículos; o tamanho e o número dos neurônios, além da extensão da ramificação dendrítica; o número de espículas e de sinapses; o acúmulo de pigmento de lipofusina nos neurônios e células gliais e o aparecimento de modificações microscópicas características, como as placas senis, os enovelamentos ou emaranhados neurofibrilares, a degeneração granulovacuolar, os corpos de Hirano e a angiopatia amilóide cerebral, também citados por outros autores (MARTIN, 2006; TOESCU; VERKHRATSKY, 2007; SCAHILL et al., 2003). Algumas dessas alterações estão relacionadas com a perda de memória e com problemas auditivos e oculares (KELLY, et al., 2005; REUTERLORENZ; LUSTIG, 2005).

De acordo com Almeida (1998), o processo de envelhecimento é acompanhado de declínio intelectual, embora apenas em alguns casos essa deterioração prossiga no sentido de evolução para a demência. Existem várias evidências de que o desempenho intelectual do idoso apresenta discreta deterioração em tarefas que exigem maior velocidade e flexibilidade no processamento de informações; também pode haver algum comprometimento em relação a fases anteriores da vida, particularmente na memória processual e na lembrança livre.

Para Kaplan e Sadock (1990), com o envelhecimento ocorrem diminuição de peso cerebral e perda de aproximadamente cinquenta mil neurônios por

dia, principalmente do córtex cerebral, podendo ocorrer uma deterioração mental significativa. Straub et al. (2001) referem que o envelhecimento do cérebro provoca a diminuição do seu volume, com perda de neurônios e outras substâncias; e as fibras neurais perdem mielina, reduzindo, assim, a velocidade de condução do estímulo neural, além de declinar a habilidade de gerar neurônios na zona ventricular e subventricular; há diminuição dendrítica, da massa e do número de células nervosas, causando destruição das vias associativas (BIZON; GALLAGHER, 2005).

Richard (1991) observou, utilizando análise histológica, que durante o processo de envelhecimento podem estar ocorrendo diversas alterações, das quais as mais importantes são a diminuição de células, alterações dendríticas, placas senis, degeneração neurofibrilar, degeneração granulovascular e acúmulo de lipofusina. Okuma (1998) ressalta que ocorre também uma diminuição progressiva e de forma acelerada do consumo de oxigênio e de glicose, diminuindo, assim, as condições cognitivas do indivíduo, decorrentes dos diversos circuitos cerebrais semelhantes ao processo que ocorre na doença de Alzheimer.

Segundo Ganança e Caovilla (1998), as mudanças ocorridas durante o processo de envelhecimento comprometem a habilidade do sistema neural central no processamento dos sinais vestibulares, visuais e proprioceptivos responsáveis pela manutenção do equilíbrio corporal, com diminuição da capacidade de modificação dos reflexos adaptativos. Além disso, sintomas de tontura e desequilíbrio fazem parte dessas alterações sensoriais, que também podem acometer outras idades,

porém aparecem com maior frequência após os 65 anos.

Diversos fatores podem ocasionar a neurodegeneração de diferentes processos, culminando numa via comum de cascata de sinalização que resulta na morte celular (SILVA, 2007). Pfefferbaum, Adalsteinsson e Sullivan (2006) citam que vários fatores externos, como o consumo crônico de etanol, podem ser responsáveis por danos celulares relacionados com o envelhecimento. Por outro lado, Krazem et al. (2003) mostraram em seu trabalho que animais idosos que consumiram etanol cronicamente obtiveram melhoras em déficits cognitivos associados ao envelhecimento, ao passo que para animais adultos avaliados em tarefas de aprendizado e memória os efeitos desse consumo foram prejudiciais.

Alterações celulares e fisiológicas que acompanham o processo de envelhecimento parecem ter efeitos pronunciados sobre doenças neurodegenerativas (SILVA, 2007). Para Troulinaki, Tavernarakis (2005), as alterações celulares provocadas por fatores ambientais e ou genéticos, as quais acontecem ao longo do envelhecimento, aceleram a progressão de processos neurodegenerativos, com disfunções cognitivas, associadas ou não com sintomas de demência. Para Gray (1996) a razão principal de os idosos ficarem doentes com mais frequência do que os jovens é que, em razão da vida mais longa, foram expostos por mais tempo a fatores externos, comportamentais e ambientais que causam doenças do que os indivíduos mais novos.

Para Soares (2006), apesar de causar transtornos, o esquecimento é normal em

qualquer idade, porém devem-se distinguir os casos circunstanciais em decorrência de estresse dos quadros realmente patológicos. O autor aponta como as principais causas de amnésias o estresse, a depressão e até demências mais graves, como a doença de Alzheimer. Indica também que estágios mais avançados do mal de Parkinson, a dependência crônica e grave de álcool, cocaína e outras drogas, lesões vasculares, traumatismo craniano repetido e a exposição a metais pesados por longo período também podem levar a quadros de esquecimento.

Os fatores psicológicos, que incluem a inteligência e capacidade cognitiva, como a capacidade de resolver problemas e de se adaptar a mudanças e perdas, são indícios fortes de envelhecimento ativo e longevidade (SMITH, 1999).

Patologias associadas ao envelhecimento cerebral

A doença de Alzheimer é a maior causa de demência no idoso e está associada diretamente com do envelhecimento (ALMEIDA; CROCCO, 2000) e à deficiência da atividade do sistema neural, sobretudo das atividades cerebrais, significando que uma desordem neuronal progressiva está acontecendo (BOTTINO et al., 2002). Esta doença neurodegenerativa progressiva causa perda de memória e altera funções intelectuais superiores. Geralmente, o paciente evolui para morte em torno de oito a dez anos do início do quadro (ROCCA et al., 1991). Segundo Mangone e Sanguinetti (1997), as bases bioquímicas da doença de Alzheimer são degeneração de neurônios colinérgicos, principalmente

no núcleo basal de Meynert; desregulação das aminas biogênicas centrais e glutamatérgicas; microangiopatia amilóide; perda sináptica; formação de placas senis, constituídas por proteína β -amilóide, principalmente nas áreas límbicas e no córtex de associação, e degeneração fibrilar com alteração de proteínas neuronais.

Para Mangone e Sanguinetti (1997), com o avançar da idade acelera-se o processo de atrofia cerebral, com dilatação de sulcos e ventrículos, perda de neurônios, presença de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, depósitos de proteína β -amilóide e degeneração granulovacuolar, os quais aparecem precocemente nas regiões temporais mediais e espalham-se por todo o neocórtex. Na doença de Alzheimer, já em suas fases iniciais, essas alterações são mais acentuadas, particularmente a maior densidade de emaranhados neurofibrilares no córtex parietal e entorrinal, subiculum e região CA1 do hipocampo, em correlação com os distúrbios precoces e proeminentes da memória factual (“secundária”) observados nesta doença (DAMASCENO, 1999).

Na doença de Alzheimer ocorrem alterações especialmente nos córtices associativo frontal, temporoparietal e occipital e no hipocampo, o que explica distúrbios de fala, coordenação, cognição e memória. Paixão et al. (1998) relatam que exames anatomopatológicos mostram placas senis, degeneração neurofibrilar e angiopatia amilóide ao lado do desaparecimento dos grandes neurônios piramidais. As placas senis são compostas de um núcleo de material amorfo, rodeado por neurônios em degeneração e por astrócitos, as células responsáveis pela “cicatrização” do tecido

cerebral, e aumentam com a idade, sendo sua quantidade diferencial entre o normal e o patológico. De acordo com o autor, há também perda de neurônios do núcleo basal de Meynert, no cérebro, de onde se projetam para todo o córtex neurônios que usam a acetilcolina como neurotransmissor; por consequência, diminui a atividade colinérgica.

Fatores genéticos, como mutações nos genes da “proteína precursora de amilóide”, “presenilina 1” e “presenilina 2” e presença do alelo E-4 do gene 19 da apolipoproteína E, parecem desempenhar papel fundamental nas formas familiares da doença de Alzheimer com início pré-senil, podendo também funcionar como fatores de risco em alguns casos de início tardio que englobam anormalidades da butirilcolinesterase-K e mutações no cromossomo 12 (LEHMANN; JOHNSTON; SMITH, 1997). Para Paixão et al. (1998), embora considerem a hipótese mais consistente, a deficiência de acetilcolina não é a única alteração neuroquímica nesta doença. Citam ainda que foram verificadas alterações em aminoácidos excitatórios, que, em animais, estão envolvidos no processo de aprendizado. Por isso, acreditam que esses déficits podem ser importantes no tratamento da doença de Alzheimer.

Muitas das características histológicas das doenças de Alzheimer e de Parkinson são também encontradas, em menor proporção, no envelhecimento “normal”, e o perfil das alterações de sistemas neurotransmissores nestas doenças parece representar uma exacerbação daquele encontrado no envelhecimento (TROULINAKI; TAVERNARAKIS, 2005).

Menezes e Teive (2003) relatam que o mal de Parkinson foi descoberto em 1817 por James Parkinson, que a definiu como uma “doença crônica progressiva do sistema neural começando na meia idade”. É uma paralisia agitante que acomete, sobretudo, o sistema motor, com maior prevalência nos idosos do gênero masculino, acima dos cinquenta anos.

Para Castagno (1993), o desequilíbrio, alteração de marcha e anormalidades posturais são freqüentes na doença de Parkinson. Reichert, Doolittle e McDowell, (1982) referem que essas queixas acometem de 0,5 a 1% dos indivíduos acima de cinquenta anos, havendo, na maioria dos casos, hipofunção vestibular bilateral.

O sistema vestibular pode influenciar os movimentos, a sensação somatossensorial, a digestão, o equilíbrio e o estado mental. A atividade vestibular modifica as condições bioelétricas neuronais do cerebelo, que, por sua vez, influenciam os neurônios motores e os interneurônios do tronco encefálico e espinhais, bem como os neurônios do colículo superior e do córtex cerebral (GANANÇA et al., 2000).

Reichert, Doolittle e McDowell (1982) associaram a ausência ou diminuição das respostas vestibulares em pacientes com doença de Parkinson a sintomas de instabilidade postural e ao agravamento de outros sintomas nesse tipo de resposta vestibular. Os autores argumentam com a referência de que em seus estudos pacientes com instabilidade postural e quedas freqüentes tiveram ausência de respostas calóricas nos testes realizados.

Com o envelhecimento, a velocidade de condução dos impulsos nervosos é re-

duzida, ocorrendo também alterações dos neurotransmissores. A falta de dopamina, neurotransmissor que age nos núcleos da base, acarreta o surgimento da doença de Parkinson (WESTERBREG et al., 2002). Umphred (1994) comenta que a manifestação inicial é o tremor de repouso unilateral que afeta sobretudo as mãos; é grosseiro e lento e costuma desaparecer durante o movimento e o sono. Ainda refere que o início das manifestações dá-se quando há perda de dopamina e considera a doença de Parkinson como uma aceleração anormal do processo de envelhecimento.

Teive (2002) afirma que a deficiência de dopamina provoca uma perda da ação dopaminérgica dos gânglios da base, que são estruturas localizadas na profundidade do cérebro envolvidas na modulação dos movimentos, particularmente no corpo estriado, caracterizando a disfunção nigro-estriatal e determinando o aparecimento dos principais sinais e sintomas da doença de Parkinson.

A respeito da perturbação das regiões dos núcleos da base, substância negra e corpo estriado, Jones e Godwin-Austen (1982) referem que essas massas nucleares centrais de substância cinzenta contêm praticamente toda a dopamina do cérebro humano, sendo uma das aminas que transmitem impulsos de um neurônio para outro por meio da sinapse. Logo, a sua falta resulta na degeneração de neurônios na doença de Parkinson e nas síndromes degenerativas do parkinsonismo (como a doença de Alzheimer), ou, ainda, em lesões focais depois da encefalite letárgica.

De acordo com Hernandez e Olmes (2000), alterações decorrentes do enve-

lhecimento podem ser amenizadas e diminuídas com a prática de uma atividade física regular e bem orientada, que auxilia nas degenerações e transformações do organismo. Para o autor, um fator de suma importância é a nutrição, porque torna possível melhorar as condições de vida, facilitando e tornando o envelhecimento menos drástico para o indivíduo.

Outros autores acreditam que a restrição alimentar parece proteger o sistema nervoso central dos efeitos relacionados ao envelhecimento (ECKLES-SMITH et al., 2000; MATTSON; DUAN; GUO, 2003; PROLLA; MATTSON, 2001). A restrição alimentar parece diminuir o estado oxidativo e danos em lipídios, proteínas e, especialmente, no DNA mitocondrial, podendo também diminuir mutações no DNA e, portanto, apresentar um efeito benéfico durante o envelhecimento (BARJA, 2004a; BARJA, 2004b; GREDILLA; BARJA, 2005).

Conclusões

O maior desafio no século XXI será cuidar de uma população de mais de 32 milhões de idosos, a maioria com níveis socioeconômico e educacional baixos e uma alta prevalência de doenças crônicas e incapacitantes. O sistema de saúde terá de enfrentar uma crescente demanda por procedimentos diagnósticos e terapêuticos das doenças crônicas não transmissíveis, principalmente das cardiovasculares e neurodegenerativas, e uma demanda ainda maior por serviços de reabilitação física e mental.

As diversas hipóteses sobre o envelhecimento são baseadas em processos gerais que podem estar associados a vários aspectos, como processos biológicos, sociais, intelectuais, econômicos, funcionais e cronológicos. Assim, não há como estabelecer uma única hipótese para definir as causas do envelhecimento, mas, sim, aceitar a correlação entre elas, para que se possa compreender melhor o processo de ganho de idade. Esses aspectos conduzem à aceitação de que o envelhecimento associado com patologias é um fenômeno de saúde pública.

Effects of aging on encephalon

Abstract

The increase of the proportion of elderly has configured a global aspect. Aging is an irreversible process that occurs all life long, from birth to death, and it is followed by a decline of biological functions of most organs, as the reduction of kidney's flow, the cardiac debit, the tolerance to the glucose, the vital capacity of the lungs, the corporal mass and the cellular immunity and is also followed of the decline in some intellectuals, associative and motor abilities. The aging process is extremely complex and multifactorial, and for its multidiscipline nature, the study of the molecular bases of this phenomenon has generated a great number of theories, being distinguished the random theories, based in the random accumulation of molecules with structural or functional alterations, and the related not-random theories with mechanisms programmed in the genoma of each organism. This work searches to contextualize the cerebral aging through the cortex, since it is the main structure

of the neural system as for the sensorial, motor and associative functions. With the aging, morfo-physiological modifications occur as the reduction of cortical neurons and volume of the nucleus of the neurons; what could imply in pathologies as the loss of memory, the Alzheimer's disease and other dementias.

Key words: Cerebral aging. Neocortex. Aging. Dementia. Alzheimer's disease.

Referências

- ALMEIDA, O. P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? *Rev. da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 77-78, 1997.
- _____. Tratamento da doença de Alzheimer: avaliação crítica sobre o uso de anticolinesterásicos. *Arquivo de Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 56, n. 3-B, p. 688-696, 1998.
- ALMEIDA, O. P.; CROCCO, E. I.; Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer. *Arquivo Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 58, n. 2-A, p. 292-299, 2000.
- ARGIMON, I. L.; MONTES, R. M. A memória como estratégia diagnóstica e de controle na demência de Alzheimer. *Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano*, Passo Fundo, v. 1, n. 2, p. 52-60, jul./dez. 2004.
- ARKING, R.; *Biology of aging: observations and principles*. Sinauer Associates. Sunderland. 2. ed. 1998. 300p.
- AVERSI-FERREIRA, T. A. et al. Effects of acute prenatal exposure to ethanol on the postnatal morphology of the prefrontal cortex in wistar rats. *Braz. J. Morphol. Sci.*; Campinas, v. 21, p. 97-101, 2004.
- AVIÃO, A. C. D.; Aspectos psicológicos e o contexto domiciliar. In: DUARTE, Y. A. O.; DIOGO, M. J. D. (Org.). *Atendimento domiciliar: um enfoque gerontológico*. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 19-25.
- BARJA, G. Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production-DNA damage mechanism? *Biol. Rev Camb. Philos. Soc.*; London, v. 79, p. 235-251, 2004a.
- _____. Free radicals and aging. *Trends Neurosci*, Amsterdam, v. 27, p. 595-600, 2004b.
- BIZON, J. L.; GALLAGHER, M. More is less: neurogenesis and age-related cognitive decline in long-evans rats. *Sci Aging Knowledge Environ*, Washington, v. 2005, n. 7, p. Re2, 2005.
- BLACKBURN, E. H. The telomere and telomerase: nucleic acid – protein complexes acting in a telomere homeostasis system. *A review. Biochemistry*, Philadelphia, v. 62, n. 11, p. 1196-1202, 1997.
- BOTTINO, C. M. C. et al. Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. *Arquivo de Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 60, n. 1, p. 70-79, 2002.
- BROCCOLI, V. Evolutionary developmental biology of the cerebral cortex. *BioEssays*, New York, v. 21, p. 947-977, 1999.
- CALDAS, C. P. Envelhecimento com dependência: responsabilidades e demandas da família. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 773-781, maio/jun. 2003.
- CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 7-10, 2002.
- CASTAGNO, L. A. Distúrbio do equilíbrio: um protocolo de investigação racional – parte 2. *RBORL- Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, Porto Alegre, v. 60, p. 136-44, 1993.
- CERAMI, A. Hypothesis: glucose as a mediator of aging. *J. Am. Geriatric Soc.*, Malden, v. 33, p. 626-634, 1985.
- CRISTOFALO, V. J.; GERHARD, G. S.; PIGNOLO, R. J. Molecular biology of aging. *Surg. Clin. North Am.*, New York, v. 74, p. 1-21, 1994.
- CURTIS, H. Biological mechanisms underlying the aging process. *Science*, New York, v. 141, p. 686-694, 1963.

- CURTSINGER, J. W. et al. Genetic variation and aging. *Annu. Rev. Genetics.*, Palo Alto, v. 29, p. 553-575, 1995.
- DAMASCENO, B. P. Envelhecimento cerebral: o problema dos limites entre o normal e o patológico. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 57, p. 78-83, 1999.
- DIAMANDIS, E. P. et al. Human Kalikrein 6 as a biomarker of Alzheimer's disease. *Clinical Biochemical*, v. 48, n. 8, p. 663-667, 2000.
- ECKLES-SMITH, K. et al. Caloric restriction prevents age-related deficits in LTP and in NMDA receptor expression. *Brain. Res. Mol. Brain. Res.*, Amsterdam, v. 78, p. 154-162, 2000.
- ERICSSON, M.; POSTON, W. S.; FOREYT, J. P. Common biological pathways in eating disorders and obesity. *Addict. Behav.*, Oxford, v. 21, p. 733-743, 1993.
- ERNST, D. N. et al. Differences in the expression profiles of CD45RB, Pgp-1, and 3G11 membrane antigens and in the patterns of lymphokine secretion by splenic CD4+ T cells from young and aged mice. *J. Immunology*, Baltimore, v. 145, n. 5, p. 1295-1302, 1990.
- FINCH, C. E. *Longevity, senescence and the genome*. Chicago: University of Chicago Press, 1994.
- FUKAGAWA, N. K. Aging: is oxidative stress a marker or is it causal? *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, Marywood, v. 222, p. 293-298, 1999.
- GANANÇA M. M.; CAOVILO H. H. *A vertigem e sintomas associados*. Princípios de otoneurologia. São Paulo: Atheneu, 1998.
- GANANÇA, M. M. et al. Hodologia do sistema vestibular. In: CAOVILO, H. H. et al. *Equilibriometria clínica*. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 5-21. (Série Otoneurológica).
- GRAY, M. J. A. Preventive medicine. In: EBRAHIM, S.; KALACHE, A. (Org.). *Epidemiology in old age*. Londres: BMJ Publishing Group, 1996.
- GREDILLA, R.; BARJA, G. Minireview: the role of oxidative stress in relation to caloric restriction and longevity. *Endocrinology. Stanford*, v. 146, p. 3713-3717, 2005.
- HARMAN, D. The aging process: Major risk factor for disease and death. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Stanford, v. 88, p. 5360-5363, 1991.
- HART, R. W.; SETLOW, R. B. Correlation between deoxyribonucleic acid excision repair and lifespan in a number of mammalian species. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Stanford, v. 71, n. 6, p. 2169-2173, 1974.
- HAYOZ, D. et al. Diabetes mellitus and vascular lesions. *Metabolism*, Philadelphia, v. 12, n. Suppl. 1, p. 16-19, 1998.
- HERNANDES, J.; OLMES, B. D. *Treinamento desportivo*. Rio de Janeiro: Sprint, 2000.
- HOEMAN, S. P. *Enfermagem de reabilitação: aplicação e processos*. 2. ed. Lisboa: Lusociência, 2000.
- IBG. *Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil*, 2000. Rio de Janeiro - RJ: IBGE, 2002.
- JONES, D.; GODWIN-AUSTEN, R. B. Doença de Parkinson. In: CASH, P. A. D. *Neurologia para fisioterapeutas*. São Paulo: Panamericana, 1982. p. 167-77.
- KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. *Compêndio de psiquiatria*, 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1990. p. 52.
- KELLY, K. M. et al. The neurobiology of aging. *Epilepsy Research*, Melbourne, p. 1-15, 2005.
- KIRKWOOD, T. Mechanisms of ageing. In: EBRAHIM, S.; KALACHE, A. (Org.). *Epidemiology in old age*. Londres: BMJ Publishing Group, 1996.
- KRAUSE, K. H. Aging: a revisited theory based on free radicals generated by NOX family NADPH oxidases. *Exp. Gerontol*, London, v. 42, p. 256-262, 2007.
- KRAZEM, A. et al. Chronic ethanol consumption restores the age-related decrease in neurogranin mRNA level in the hippocampus of mice. *Neurosci Lett.*, Amsterdam, v. 338, p. 62-66, 2003.
- KURENOVA, E. V.; MASON, J. M. Telomere functions. *A review. Biochemistry*, Philadelphia, v. 62, n. 11, p. 1242-1253, 1997.

- LEE, A.; CERAMI, A. Modifications of proteins and nucleic acids by reducing sugars: possible role in aging. In: SCHNEIDER E. L.; ROWE J.W. (Ed.). *Handbook of the biology of aging*. San Diego: Academic Press, 1990. p. 116-130.
- LEE, S. J. et al. Age-related changes in glycogen synthase kinase 3 β - (GSK3 β -) immunoreactivity in the central nervous system of rats. *Neuroscience Letters*, Masterdam, v. 409, p. 134-139, 2006.
- LEHMANN, D. J.; JOHNSTON, C.; SMITH, A. D. Synergy between the genes for butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset confirmed Alzheimer's disease. *Hum. Mol. Genet.*, Oxford, v. 6, p. 1933-1936, 1997.
- LETIEMBRE, M. et al. Innate immune receptor expression in normal brain aging. *Neuroscience*, New York, v. 146, n. 1, p. 248-254, abril 2007.
- LEVIN, E. R. Invited review: cell localization, physiology, and nongenomic actions of estrogen receptors. *J. Appl. Physiol.*, Bethesda, v. 91, p. 1860-1867, 2001.
- LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M.; GIATTI, L. Condições de saúde, capacidade funcional, uso de serviços de saúde e gastos com medicamentos da população idosa brasileira: um estudo descritivo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 735-743, maio/jun. 2003.
- LUKIW, W. J. Micro-RNA speciation in fetal, adult and Alzheimer's disease hippocampus. *Neuroreport*, Oxford, v. 18, p. 297-300, 2007.
- MACHADO, C. R. S. Tecido nervoso. In: MACHADO, A. *Neuroanatomia funcional*. 2. ed. São Paulo: Ateneu, 2000. p. 7-12.
- MADUREIRA, M. C. S. et al. Intercâmbio comunitário em gerontologia. *Revista Eletrônica de Extensão*, Florianópolis, n. 3, 2005.
- MANGONE, C. A.; SANGUINETTI, R. Enfermedad de Alzheimer. In: MANGONE, C. A. et al. (Ed.). *Demência: enfoque multidisciplinar*. Buenos Aires: Ediciones Sagitário, 1997. p. 119-131.
- MARTIN, G. M.; HOEHN, H.; NORWOOD, T. H. Genetic, development and gerontological aspects of disease. In: HIL R. B.; LAVIA M. F. (Ed.). *Principles of pathobiology*. New York: Oxford University Press, 1980. p. 287-347.
- MARTIN, L. J. Mitochondriopathy in Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, Palo Alto, v. 65, p. 1103-1110, 2006.
- MARX, J. Chromosome ends catch fire. *Science*, New York, v. 265, p. 1656-1658, 1994.
- MATTSON, M. P.; DUAN, W.; GUO, Z. Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms. *J. Neurochem.*, Oxford, v. 84, p. 417-431, 2003.
- MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. F. *Fisiologia do exercício, energia, nutrição e desempenho*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- MENESES, M. S.; TEIVE, H. A. G. *Doença de Parkinson: aspectos clínicos e cirúrgicos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- MILLER, R. A. The biology of aging and longevity. In: HAZZARD, W. R. et al. (Ed.). *Principles of geriatric medicine and gerontology*. Londres: McGraw-Hill, Inc., 1994a. p. 3-18.
- _____. The aging immune system: primer and prospectus. *Science*, New York, v. 273, p. 70-74, 1996b.
- _____. Aging and immune response. In: SCHNEIDER, E. L.; ROWE, J. W. (Ed.). *Handbook of the biology of aging*. San Diego: Academic Press, Inc., 1996c. p. 355-392.
- MORRISON, N. A. et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, London, v. 367, p. 284-287, 1994.
- MOTA, P. M.; FIGUEIREDO, P. A.; DUARTE, J. A. Condicionantes genéticos e estocásticos do envelhecimento biológico. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, Porto, v. 4, n. 1, p. 81-110, 2004.
- NOHL, H. Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of senescence. *Br. Med. Bull. London*, v. 49, p. 653-667, 1993.

- OKUMA, S. S. *O idoso e a atividade física*. Campinas - SP: Papirus, 1998.
- OMS. *Life in the 21st century: a vision for all* (Relatório Mundial de Saúde). Genebra: Organização Mundial da Saúde, 1998.
- ORGEL, L. E. The maintenance of accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Stanford, v. 49, p. 512-517, 1963.
- PAIXÃO, C. G. et al. *Revista de Psicofisiologia*, Belo Horizonte, v. 2, p. 1-9, 1998.
- PAPALEO NETTO, M. *Gerontologia*. São Paulo: Atheneu, 2002.
- PAPALÉO NETTO, M.; PONTES, J. R. Envelhecimento: desafio na transição do século. In: PAPALÉO NETTO, M. (Org.). *Gerontologia*. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 3-12.
- PASCHOAL, S. M. P. Autonomia e independência. In: PAPALÉO NETTO, M. *Gerontologia: a velhice e o envelhecimento em visão globalizada*. São Paulo - SP/Rio de Janeiro - RJ/Belo Horizonte - MG: Atheneu, 1996a. p. 313-323.
- PASCHOAL, S. M. P. Epidemiologia do envelhecimento. In: PAPALÉO NETTO, M. (Org.). *Gerontologia*. São Paulo: Atheneu, 1996b. p. 26-43.
- PEREIRA, A. et al. Envelhecimento estresse e sociedade: uma visão psiconeuroendocrinológica. *Ciência e Cognição*, Rio de Janeiro, v. 1, p. 34-53, 2004.
- PFEFFERBAUM, A.; ADALSTEINSSON, E.; SULLIVAN, E. V. Dismorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: Interaction of age and alcoholism. *Neurobiol. Aging*, New York, v. 27, p. 994-1009, 2006.
- PONTE, J. R. Aspectos psicanalíticos do envelhecimento normal. In: PAPALÉO NETTO, M. (Org.). *Gerontologia*. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 114-123.
- PROLLA, T. A.; MATTSON, M. P. Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction. *Trends Neurosci*, Amsterdam, v. 24, p. S21-S31, 2001.
- REICHERT, W. H.; DOOLITTLE, J.; McDOWELL, F. H. Vestibular dysfunction in parkinson disease. *Neurology*, Hagerstown, v. 32, p. 1133-1138, 1982.
- RELATÓRIO MUNDIAL DE SAÚDE, Banco de Dados. Genebra: Organização Mundial de Saúde, 1999.
- REUTER-LORENZ, P. A.; LUSTIG, C.; Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Curr. Opin. Neurobiol.*, London, v. 15, p. 245-251, 2005.
- RICHARD, F.; AMOUYEL, P. Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacology*, Amsterdam, v. 412, p. 1-12, 2001.
- ROCCA, W. A. et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The eurodem-prevalence research group. *Ann Neurol.*, New York, v. 30, p. 381-390, 1991.
- SCAHILL, R. I. et al. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol.*, Chicago, v. 60, p. 989-994, 2003.
- SILVA, I. F. O. *Aspectos do envelhecimento cerebral e função cognitiva em modelo experimental animal e estudo de mecanismos de neurodegeneração em cultura celular*. 2007. 187f. Tese (Doutorado em Patologia Geral) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
- SOARES, E. *Memória e envelhecimento: aspectos neuropsicológicos e estratégias preventivas*. Departamento de Psicologia da Educação da Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2006. Disponível em: <www.psicologia.com.pt>. Acesso em: 27 set. 2007.
- SONNTAG, W. E. et al. Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals. *J. Gerontology (Biol. Sci.)*, Washington, v. 54^a, n. 12, p. B521-B538, 1999.
- SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 21, p. 3-7, 1999.

- STRAUB, R. H. et al. The process of aging changes the interplay of the immune, endocrine and nervous systems. *Mech. Ageing develop.*, Lausanne, v. 1222, p. 1591-1611, 2001.
- SUPER, H.; SORIANO, E.; UYLINGS, H. B. The functions of the preplate in development and evolution of the neocortex and hippocampus. *Brain. Res.*, Amsterdam, v. 27, p. 40-64, 1998.
- TAVARES, D. M. S. et al. Incapacidade funcional entre idosos residentes em um município do interior de Minas Gerais. *Texto Contexto Enfermagem*, Florianópolis, v. 16, n. 1, p. 32-39, jan./mar. 2007.
- TEIVE, H. A. G. *Doença de Parkinson: um guia prático para pacientes e familiares*. 2. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.
- TOESCU, E. C.; VERKHRATSKY, A. Role of calcium in normal aging and neurodegeneration. *Aging Cell.*, Oxford, v. 6, n. 3, p. 265, 2007.
- TRELLES, L. El envejecimiento del sistema nervioso: aspectos estructurales y bioquímicos. *Rev. Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 192-202, dec. 1986.
- TROULINAKI, K.; TAVERNARAKIS, N. Neurodegenerative conditions associated with ageing: a molecular interplay? *Mech. Ageing Dev.*, Lausanne, v. 126, p. 23-33, 2005.
- UMPHRED, D. A. *Fisioterapia neurológica*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1994.
- UNITED NATIONS (UN). *World population prospects*. The 2000 Revision, 2001.
- VITORELLI, E.; PESSINI, S.; SILVA, M. J. P. A auto-estima de idosos e as doenças crônico-degenerativas. *Revista Brasileira de Ciência do Envelhecimento Humano*, Passo Fundo, v. 2, n. 1, p. 102-114, jan./jun. 2005.
- WALFORD, R. L. *The immunological theory of aging*. Stanford: Williams & Wilkins, 1969.
- WESTERBREG, B. D. et al. The effects of posteroventral pallidotomy on balance function in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.*, New York, v. 79, n. 2, p. 75-87, 2002.
- ZIMERMAN, G. I. *Velhice: aspectos biopsicosociais*. Porto Alegre: Artmed, 2000.

Endereço

Tales Alexandre Aversi Ferreira
Universidade Federal de Goiás
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Anatomia
Campus Samambaia
Goiânia - GO
CEP 74001-970
E-mail: aversiferreira@hotmail.com